

OPS



Organización y
Digitalización CSA Ltda

OF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-117646

54. TÍTULO

USOS DE INHIBIDORES DE DPPIV

(folio)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

613

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 09:03:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

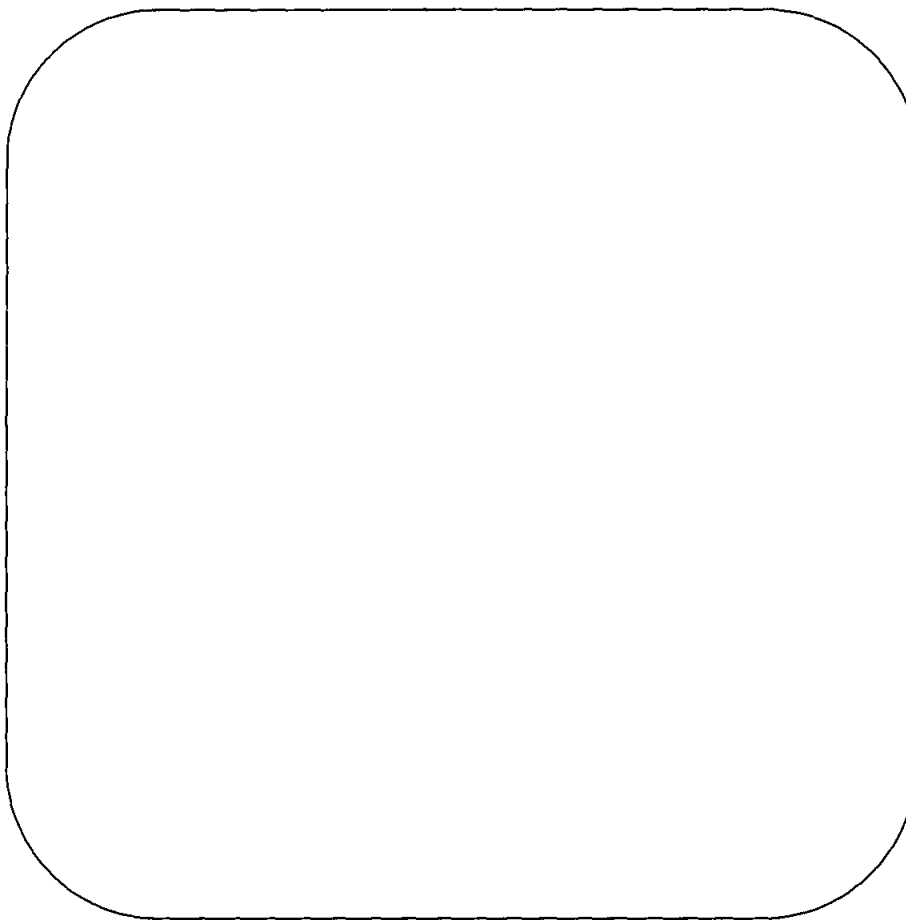
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Klaus DUGI Hietzigstrasse 3, 01324 Dresden, Alemania 2. Frank HIMMELSBACH Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach, Alemania 3. Michael MARK Hugo-Haering-Strasse 50, 88400 Biberach, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/054270</u> Fecha: <u>3 de mayo de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/128761 A3</u> Fecha: <u>15 de noviembre de 2007</u>			
6 Título (54) <u>USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/522</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>4 de mayo de 2006</u>	(31) Número de Solicitud <u>06009203.8</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-82.953</u> Fecha: <u>20 de octubre de 2008</u>			

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/128761 A3

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 38 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

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

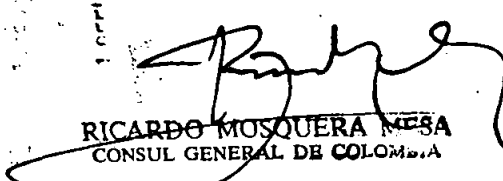
está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER -----

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

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

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-

Fondo Rotatorio US \$ 100.-

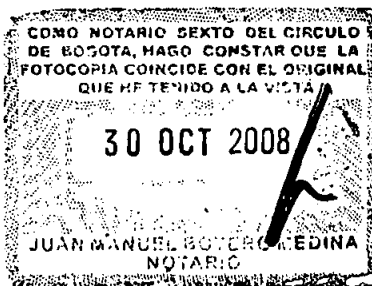
Tasa consular

US \$ 6.-

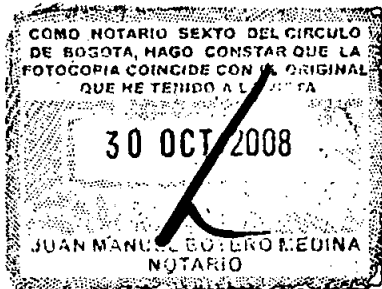
US \$ 100.-

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

PAGADO



BOE H RIN 6EPL INCLUMPA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
05/10/08
Alonso

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
05/10/08
11:44
DEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUZ ANEXO A 11-11-08
1-0451334-027
Resolución No. 507 de 2008

CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SIE
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,**
GERMANY

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative, or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits 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 the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

In/en

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

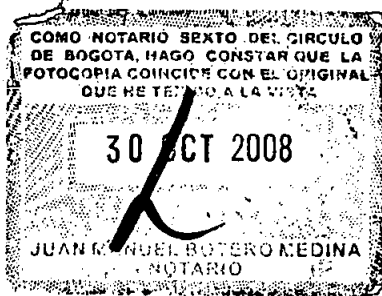
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
DADO EN BOGOTÁ, 12.12.1995
30 OCT 2008

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



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

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

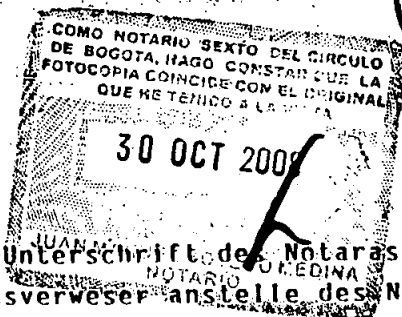
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20,-

Mainz, den 13. DEZ. 1995


Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

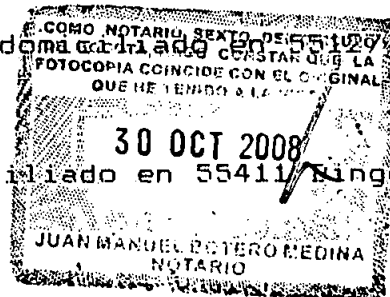
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein,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

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55129 Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Rungen
- a quienes conozco en persona.



LUZ ARRIAGA DE FERRER
TRADUCTORA FERRER DE FERRER
Resolución No. 599 Ministéri-

8

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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y obla roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

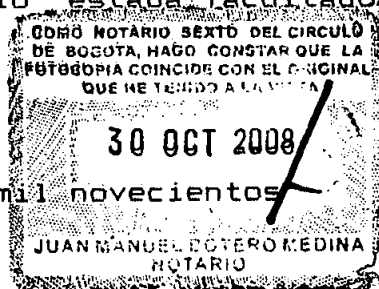
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco



9

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

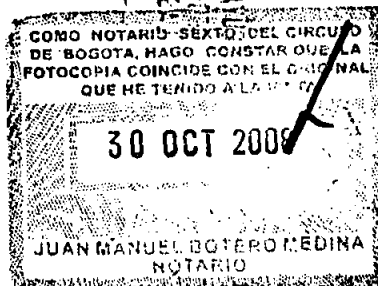
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas ante el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERREN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

599 Minutaria



7.

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

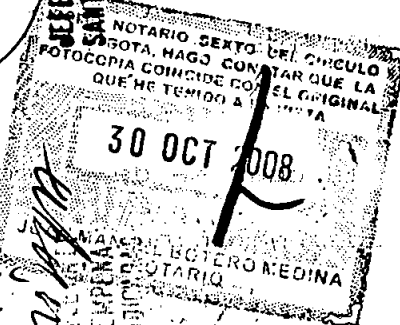
[Signature]
[Signature]
C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

1996 ENE 10 A 11:33

OFICINA DE REGISTRO
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUATRO
BOGOTA
LAS FUNCIONES DE INGENIERIA

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

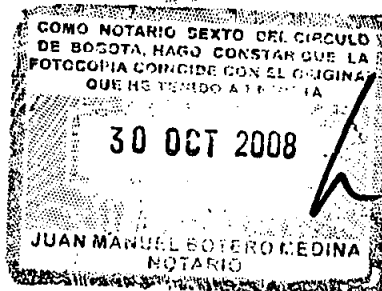
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 11 ENE 1996

Ante M^x, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

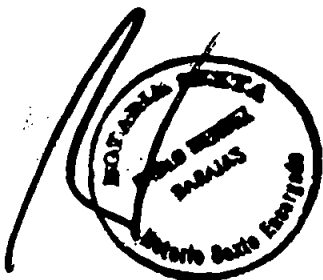
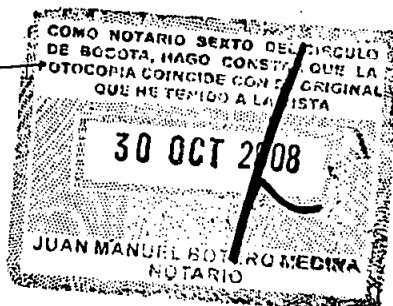
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/128761 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/522 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)

Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach
(DE). MARK, Michael [DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse
50, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/054270

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2007 (03.05.2007)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06009203.8 4. Mai 2006 (04.05.2006) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH,
CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN,
GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR,
MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, 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).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DUGI, Klaus [DE/DE];
Hietzigstrasse 3, 01324 Dresden (DE). HIMMELSBACH,

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 6. März 2008

(54) Title: USES OF DPP-IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNGEN VON DPP IV INHIBITOREN

(57) Abstract: Disclosed is the use of selected DPP-IV inhibitors for treating physiological functional disorders and reducing the risk of at-risk patient groups developing such functional disorders. Also disclosed is the use of said DPP-IV inhibitors in combination with other agents such that improved treatment results can be obtained. Said uses can be employed for producing corresponding medicaments.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung ausgewählter DPP IV Inhibitoren zur Behandlung physiologischer Funktionsstörungen sowie zur Reduktion des Risikos eines Eintretens solcher Funktionsstörungen in gefährdeten Patientengruppen. Zusätzlich wird die Verwendung der genannten DPP IV Inhibitoren in Kombination mit weiteren Wirkstoffen beschrieben, wodurch verbesserte Behandlungsergebnisse erzielt werden können. Diese Verwendungen lassen sich zur Herstellung entsprechender Arzneimittel nutzen.

WO 2007/128761 A3

Verwendungen von DPP IV Inhibitoren

Beschrieben wird die Verwendung ausgewählter DPP IV Inhibitoren zur Behandlung physiologischer Funktionsstörungen sowie zur Reduktion des Risikos eines

- 5 Eintretens solcher Funktionsstörungen in gefährdeten Patientengruppen. Zusätzlich wird die Verwendung der genannten DPP IV Inhibitoren in Kombination mit weiteren Wirkstoffen beschrieben, wodurch verbesserte Behandlungsergebnisse erzielt werden können. Diese Verwendungen lassen sich zur Herstellung entsprechender Arzneimittel nutzen.

10

Das Enzym DPP-IV, auch bekannt unter der Bezeichnung CD26, ist eine Serinprotease, die bei Proteinen mit einem Prolin oder Alanin Rest am N-terminalen Ende die Abspaltung von Dipeptiden begünstigt. DPP-IV Inhibitoren beeinflussen dadurch den Plasmaspiegel bioaktiver Peptide einschließlich des Peptids GLP-1 und

15 gelten als viel versprechende Moleküle zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Den Autoimmunerkrankungen zugeordnet wird der Typ 1 Diabetes mellitus, der meist bei Jugendlichen unter 30 Jahren auftritt. Bei entsprechender genetischer Disposition und unter dem Einfluss verschiedener Faktoren kommt es zu einer Insulitis mit

20 nachfolgender Zerstörung der B-Zellen, sodass der Pankreas nur mehr wenig oder kein Insulin produzieren kann.

Typ 2 Diabetes mellitus wird nicht als Autoimmunerkrankung angesehen und manifestiert sich in einem Nüchternblutzuckerwert, der 125 mg Glucose pro dl

25 Plasma überschreitet, wobei die Bestimmung von Glucosewerten im Blut ein Standardverfahren in der medizinischen Routineanalytik darstellt. Ein Verdacht auf Prädiabetes liegt dann vor, wenn der Nüchternblutzuckerwert über dem maximalen Normalwert von 99 mg Glucose pro dl Plasma liegt aber den für Diabetes relevanten Grenzwert von 125 mg Glucose pro dl Plasma nicht überschreitet. Man spricht dann

30 auch von pathologischer Nüchtern-Glukose (impaired fasting glucose). Ein anderes Indiz für Prädiabetes ist eine gestörte Glukose Toleranz, d.h. ein Blutzuckerwert von 140-199 mg Glucose pro dl Plasma 2 Stunden nach nüchterner Einnahme von 75 g Glucose im Rahmen eines oralen Glukose Toleranz Tests.

Wird eine oraler Glukose Toleranz Test durchgeführt, so liegt 2 Stunden nach nüchterner Einnahme von 75 g Glucose der Blutzuckerwert eines Diabetikers über 199 mg Glucose pro dl Plasma. Bei einem Glukose Toleranz Test werden der zu
5 untersuchenden Person nach 10-12 stündigem Fasten 75 g Glucose oral verabreicht und der Blutzuckerwert wird unmittelbar vor Einnahme sowie 1 bzw. 2 Stunden nach Einnahme der Glucose ermittelt. Bei einem Gesunden liegt der Blutzuckerwert vor Einnahme zwischen 60 und 99 mg pro dl Plasma, eine Stunde nach Einnahme unter 200 mg pro dl und nach 2 Stunden unter 140 mg pro dl. Liegt der Wert nach 2
10 Stunden zwischen 140 und 199 mg so spricht man auch von einer gestörten Glukosetoleranz oder manchmal von einer Glukose-Intoleranz.

In der Therapieüberwachung des Diabetes mellitus hat der HbA1c-Wert, das Produkt einer nicht-enzymatischen Glykierung der Hämoglobin B-Kette, eine überragende
15 Bedeutung. Da seine Bildung im Wesentlichen von der Blutzuckerhöhe und der Lebenszeit der Erythrozyten abhängt, reflektiert der HbA1c im Sinne eines "Blutzuckergedächtnisses" den mittleren Blutzuckerspiegel der vergangenen 4-12 Wochen. Diabetische Patienten, deren HbA1c-Wert durch intensivierte Diabetestherapie dauerhaft gut eingestellt ist (d.h. < 6,5 % des gesamten
20 Hämoglobins der Probe), sind deutlich besser vor diabetischer Mikroangiopathie geschützt. Durch verfügbare Diabetes Therapien kann beim Diabetiker eine durchschnittliche Verbesserung des HbA1c Wertes in der Größenordnung von 1,0 – 1,5 % erreicht werden. Diese Reduktion des HbA1C Wertes ist nicht bei allen Diabetikern ausreichend, um in den gewünschten Zielbereich von < 6,5 % und
25 bevorzugt < 6 % HbA1c zu kommen.

Ein besonders starkes Indiz für das Vorliegen der komplexen Stoffwechselstörung eines Prädiabetes ist, wenn eine Insulinresistenz nachgewiesen werden kann. So kann es sein, dass eine Person zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase die 2-
30 3fache Menge an endogen gebildetem Insulin benötigt als eine andere Person. Als die aussagekräftigste Methode zur Bestimmung der Insulinresistenz gilt der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test. Das Verhältnis Insulin zu Glukose wird im Rahmen einer kombinierten Insulin-Glukose-Infusionstechnik bestimmt. Von

24

- 3 -

einer Insulinresistenz spricht man, wenn die Glucoseaufnahme unterhalb der 25. Perzentile der untersuchten Hintergrundpopulation liegt (WHO Definition). Etwas weniger aufwendig als die Clamp-Untersuchung sind so genannte Minimalmodelle, bei denen während eines intravenösen Glukosetoleranz-Tests in zeitlich festgelegten

5 Abständen Insulin- und Glukosekonzentrationen im Blut gemessen werden und hieraus die Insulinresistenz berechnet wird. Ein weiteres Bestimmungsverfahren ist das mathematische HOMA-Modell. Die Insulinresistenz wird über die Nüchtern-Plasma-Glukose und die Nüchtern-Insulin-Konzentration berechnet. Im Rahmen dieser Methode ist es nicht möglich zwischen hepatischer und peripherer

10 Insulinresistenz zu unterscheiden. Für eine Bewertung der Insulinresistenz in der täglichen Praxis sind diese Verfahren wenig geeignet. Im klinischen Alltag werden zur Einschätzung der Insulinresistenz in der Regel andere Parameter herangezogen. Bevorzugt wird dafür z.B. die Plasma-Triglyzerid-Konzentration des Patienten herangezogen werden, da erhöhte Triglyzerid-Spiegel signifikant mit dem Vorliegen

15 einer Insulinresistenz korrelieren.

In der Praxis geht man etwas vereinfachend davon aus, dass Personen dann Insulinresistent sind, wenn sie mindestens 2 der folgenden Eigenschaften aufweisen:

- 1) Übergewicht oder Fettleibigkeit
- 2) Bluthochdruck
- 20 3) Dyslipidaemie (veränderter Gehalt des Blutes an Gesamtlipiden)
- 4) mindestens einen Verwandten ersten Grades, bei dem eine gestörte Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes diagnostiziert wurde.

Übergewicht bedeutet hier, dass der Body Mass Index (BMI) zwischen 25 und 30 kg/m^2 beträgt, wobei der BMI den Quotienten des Körpergewichts in kg und des

25 Quadrats der Körpergröße in Metern darstellt. Bei manifester Adipositas ist der BMI 30 kg/m^2 oder größer.

Aus obiger Definition der Insulin Resistenz wird unmittelbar ersichtlich, dass für ihre Behandlung Blutdrucksenker dann geeignet und angezeigt sind, wenn beim

30 Patienten u.a. die Eigenschaft Bluthochdruck festgestellt wird.

Ein ähnliches Indiz für Prädiabetes ist, wenn die Bedingungen für das Metabolische Syndrom erfüllt sind, dessen Hauptmerkmal die Insulin Resistenz ist. Gemäß den

15

- 4 -

ATP IHINCEP Richtlinien (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) im Journal of the American Medical Association 285:2486-2497, 2001) spricht man vom Metablischen Syndrom, wenn ein Patient mindestens 3 der folgenden Eigenschaften aufweist:

- 5 1) Abdominale Fettleibigkeit, definiert als Taillienumfang >40 inches oder 102 cm bei Männern und >35 inches oder 94 cm bei Frauen
- 2) Triglyceridwerte >150 mg/dl
- 3) HDL-cholesterol Werte <40 mg/dl bei Männern
- 4) Bluthochdruck >130/>85 mm Hg
- 10 5) Nüchternblutzucker von >110 mg/dl

Aus dieser Definition des Metabolischen Syndroms wird unmittelbar ersichtlich, dass für seine Behandlung Blutdrucksenker dann geeignet sind, wenn beim Patienten u.a. Bluthochdruck festgestellt wird.

- 15 Auch ein Blutwert für Triglyzeride von mehr als 150 mg/dl lässt das Vorliegen von Prädiabetes vermuten. Dieser Verdacht wird durch niedrige Blutwerte für HDL-Cholesterin bestärkt. Bei Frauen sind Werte unter 55 mg pro dl Plasma, bei Männern Werte unter 45 mg pro dl Plasma als zu niedrig zu werten. Die Bestimmung von Triglyzeriden und HDL-Cholesterin im Blut gehört ebenfalls zu den
- 20 Standardverfahren in der medizinischen Analytik und wird z.B. in: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose“, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000 beschrieben. Weiter bestärkt wird ein Verdacht auf Prädiabetes, wenn die Nüchternblutzuckerwerte gleichzeitig 99 mg Glucose pro dl Plasma überschreiten.
- 25 Als Gestations-Diabetes (Schwangerschaftsdiabetes) bezeichnet man eine Form der Zuckerkrankheit, die während der Schwangerschaft entsteht und unmittelbar nach der Geburt meist wieder sistiert. Diagnostiziert wird ein Gestations-Diabetes mittels eines Screening-Tests, der zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird. Dabei handelt es sich meist um den einfachen Suchtest, bei dem
- 30 eine Stunde nach Verabreichung von 50 g Glukoselösung der Blutzuckerwert bestimmt wird. Liegt dieser 1h-Wert über 140 mg/dl, so besteht der Verdacht auf Vorliegen eines Gestations-Diabetes. Die endgültige Klärung kann durch einen Standard Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose erfolgen.

Hyperglykämie beschreibt eine Funktionsstörung bei der ein zu hoher Glukose-Spiegel im Blut gemessen wird und zwar entweder im Nüchternzustand (erhöhter Glukose Wert von 100-125 mg/dl bzw. diabetisch-hyperglykämischer Wert von >125 mg/dl verglichen mit dem normalen Wert <100 mg/dl,) oder in nicht-nüchternem Zustand (erhöhter Glukose Wert von >180 mg/dl).

Unter einem Adrenergen postprandialen Syndrom (reaktive Hypoglykämie) versteht der Mediziner eine Funktionsstörung bei der ein unverhältnismäßig hoher Insulinspiegel zu einer Absenkung des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) führt verursacht durch ein Missverhältnis zwischen rasch abgebauten Kohlehydraten und einem nach einer Mahlzeit länger anhaltenden hohen Insulinspiegeln.

Als diabetischer Fuß bezeichnet man Läsionen am Fuß infolge eines Diabetes mellitus, dessen primäre Ursache eine Polyneuropathie ist, die auf eine ungenügende Stoffwechselkontrolle zurückgeht. Diagnostiziert wird ein diabetischer Fuß durch das Auftreten von typischen Läsionen (z.B. Ulzera) bei einem bestehenden Diabetes mellitus.

Als Diabetes-assoziiertes Ulkus bezeichnet man einen geschwürigen entzündlichen Defekt der Haut bei einem Patienten mit Diabetes mellitus. Diagnostiziert wird ein Diabetes-assoziiertes Ulkus anhand der typischen Anamnese und körperlichen Untersuchung (z.B. Fuß-Inspektion).

Von einer diabetische Hyperlipidämie spricht man, wenn es bei einem Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins, oder typischer bei der diabetischen Hyperlipidämie zu einer Erhöhung der Plasma-Triglyzeride mit oder ohne Erniedrigung des HDL-Cholesterins gekommen ist.

Von einer diabetischen Dyslipidämie spricht man, wenn zwar das Gesamtcholesterin nicht erhöht, aber die Verteilung auf HDL- und LDL-Cholesterin verändert ist, d.h. der Patient einen zu niedrigen HDL-Cholesterin Wert hat (z.B. <55 mg/dl für Frauen und <45 mg/dl für Männer).

Von einer Herzinsuffizienz spricht man, wenn entweder subjektive Symptome oder objektive Befunde auf eine Schwäche des Herzens hindeuten, die benötigte Auswurfleistung zu bewerkstelligen. Subjektive Symptome können z.B. Atemnot
5 unter Belastung oder in Ruhe sein. Objektive Befunde schließen ein eine verminderte Auswurfleistung des Herzens im Ultraschall (verminderte Ejektions-Fraktion), Lungenstauung im Röntgenbild, und/oder eine verminderte Gehstrecke.

Einige ausgewählte DPP IV Inhibitoren eignen sich besonders für die Herstellung
10 eines Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung von Patienten, bei denen eine medizinische bzw. physiologische Funktionsstörung diagnostiziert wurde, die ausgewählt ist aus der Gruppe Prä-Diabetes, Glukose-Intoleranz (impaired glucose tolerance), pathologischer Nüchtern-Glukose (impaired fasting glucose), diabetischer Fuß, Diabetes-assoziiierter Ulkus, diabetische Hyperlipidämie, diabetische
15 Dyslipidämie, neu diagnostizierter Typ 1 Diabetes (zur Erhaltung einer restlichen Insulin-Sekretion der Bauchspeicheldrüse), Gestations-Diabetes (Schwangerschaftsdiabetes), Hyperglykämie, Adrenerges postprandiales Syndrom (reaktive Hypoglykämie) oder Herzinsuffizienz.

20 Diese Arzneimittel können auch dazu verwendet werden, das Risiko zu mindern, dass es trotz Therapie zu einer verschlechterten Glukose-Stoffwechsellaage, einem erhöhten HbA1c-Wert, einem verschlechterten Nüchtern-glukose Wert, einem manifesten Typ 2 Diabetes, einem diabetischen Fuß, einem Diabetes-assoziierten Ulkus, einer diabetischen Hyperlipidämie oder einer diabetischen Dyslipidämie
25 kommt, dass trotz Therapie eine Insulin-Behandlung notwendig wird, oder dass makrovaskuläre Komplikationen auftreten.

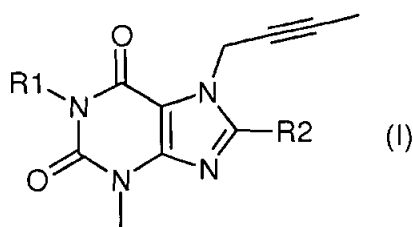
Beispiele solcher makrovaskulärer Komplikationen sind Myokardinfarkt, akutes Koronar-Syndrom, instabile Angina Pectoris, stabile Angina pectoris,
30 hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kardiomyopathie, Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und vaskuläre Restenose. Diese

- 7 -

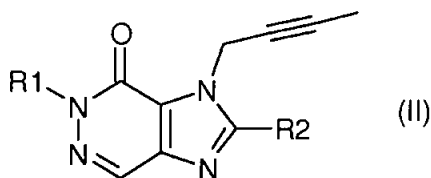
makrovaskuläre Komplikationen sind dem Fachmann bekannt und in den gängigen Lehrbüchern ausführlich beschrieben.

- Darüber hinaus sind die Substanzen geeignet, nach erfolgter Transplantation von
- 5 Langerhansschen Inseln oder Beta-Zellen, die Vitalität und Sekretionskapazität der Zellen zu stärken und damit einen günstigen Verlauf nach Transplantation zu gewährleisten. Daneben können die Substanzen auch während der Isolierungs- und Transplantationsphase von Langerhansschen Inseln oder Beta Zellen eingesetzt werden, indem dem üblichen Isolations- oder Aufbewahrungsmedium die genannten
- 10 Substanzen in geeigneter Konzentration von 1 nmol/l bis 1 µmol/l zugesetzt werden, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 nmol/l bis 100 nmol/l. Damit wird eine Verbesserung der Qualität des zu transplantierenden Materials erreicht.
- Insbesondere in Kombination mit zugegebenen Mengen von GLP-1 (Glucagon like peptide 1), vorzugsweise in einer Konzentration von 1-100 nmol/l wird eine Qualitäts-
- 15 verbesserung erreicht. Entsprechende Isolations- oder Aufbewahrungsmedien sowie entsprechende Verfahren zur Stärkung der Vitalität und Sekretionskapazität von Langerhansschen Inseln oder Beta Zellen durch Zugabe von DPP IV Inhibitoren zu den verwendeten Medien sind ein weiterer Gegenstand der Erfindung.
- 20 Schließlich eignen sich die genannten Inhibitoren zur Behandlung verschiedener Formen von Arthritis, vor allem aber rheumatoider Arthritis.

- Gemäß der vorliegenden Erfindung ausgewählte DPP IV Inhibitoren lassen sich
- 25 beschreiben durch die Formel (I)



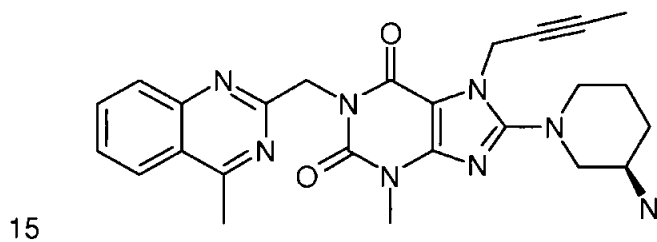
oder Formel (II)



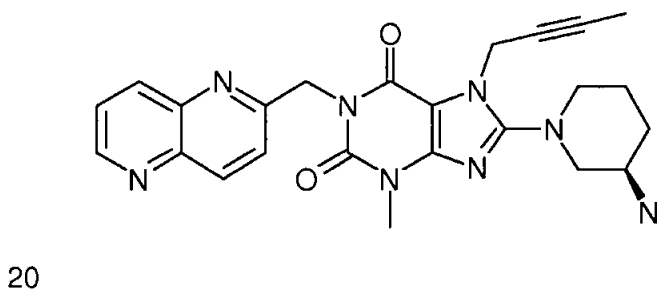
- 5 worin **R1** ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl, (Chinazolin-2-yl)methyl, (Chinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, oder (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl bedeutet und **R2** 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methyldamino oder (2-(*S*)-amino-propyl)-methyldamino.

- 10 Besonders bevorzugte DPP IV Inhibitoren sind die folgenden Verbindungen und deren therapeutisch wirksamen Salze:

- 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2004/018468, Beispiel 2(142)):

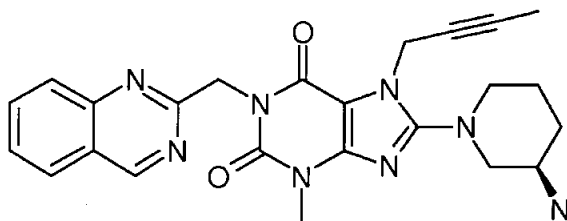


- 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2004/018468, Beispiel 2(252)):

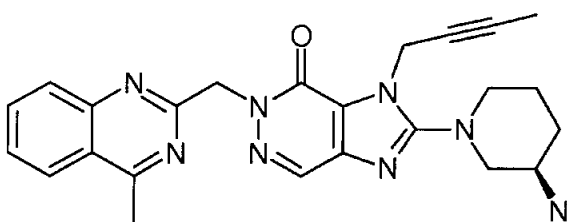


- 9 -

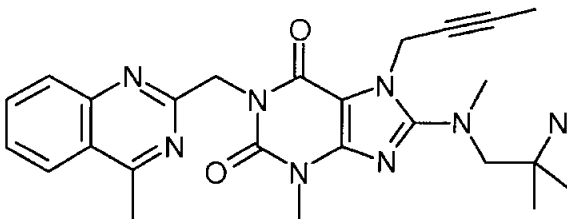
- 1-[(Chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2004/018468, Beispiel 2(80)):



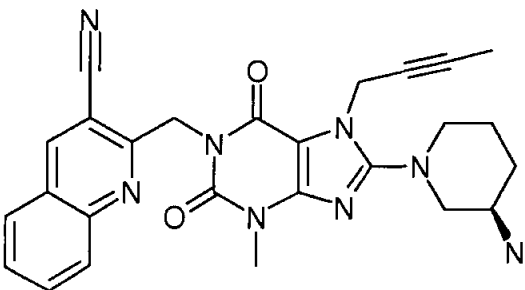
- 5 • 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (siehe WO 2004/050658, Beispiel 136):



- 10 • 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin (siehe WO 2006/029769, Beispiel 2(1)):

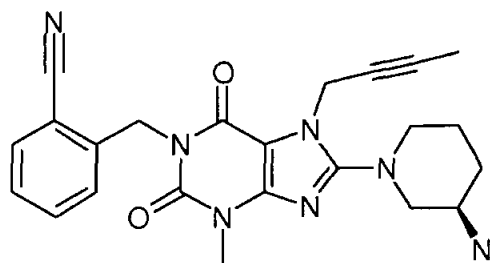


- 1-[(3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1(30)):

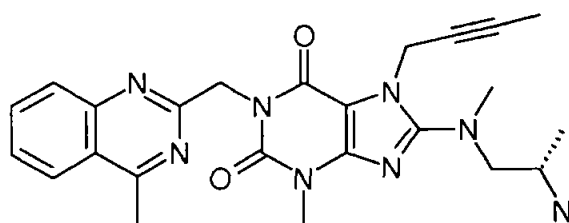


- 10 -

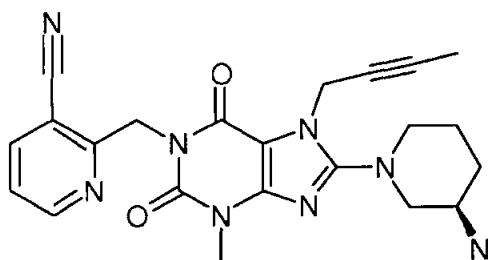
- 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1(39)):



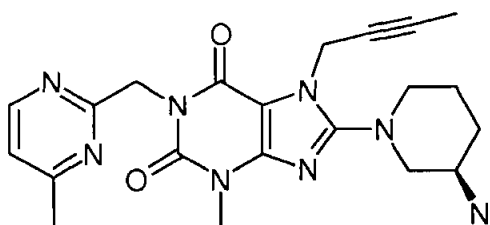
- 5 • 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin (siehe WO 2006/029769, Beispiel 2(4)):



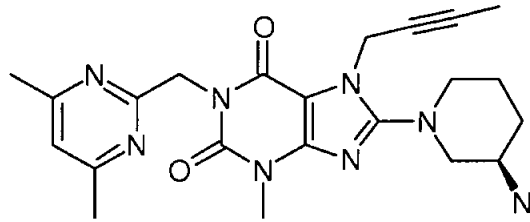
- 10 • 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1(52)):



- 1-[(4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1(81)):

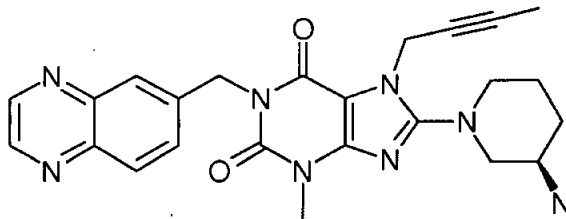


- 1-[(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1 (82)):



5

- 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (siehe WO 2005/085246, Beispiel 1 (83)):



- 10 Diese DPP IV Inhibitoren heben sich von strukturell vergleichbaren DPP IV Inhibitoren ab, da sie eine herausragende Wirkstärke und Wirkdauer mit günstigen pharmakologische Eigenschaften, Rezeptorselektivität und günstigem Nebenwirkungsprofil verbinden oder in Kombination mit anderen pharmazeutischen Wirkstoffen unerwartete Vorteile oder Verbesserungen in der Therapie bewirken. Ihre
- 15 Herstellung wird in den angegebenen Dokumenten offenbart.

- Da unterschiedliche metabolische Funktionsstörungen oft gleichzeitig auftreten, ist es nicht selten angezeigt, mehrere unterschiedliche Wirkprinzipien miteinander zu
- 20 kombinieren. So können in Abhängigkeit von den diagnostizierten Funktionsstörungen verbesserte Behandlungsergebnisse erzielt werden, wenn ein DPP IV Inhibitor kombiniert wird mit einem Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe anderer Antidiabetika, vor allem Wirkstoffen, die den Blutzuckerspiegel oder den Lipidspiegel im Blut senken, den HDL-Spiegel im Blut erhöhen, den Blutdruck senken oder die bei
- 25 der Behandlung von Atherosklerose oder Fettleibigkeit angezeigt sind.

- Die erforderliche Dosierung der DPP IV Inhibitoren beträgt bei intravenöser Gabe 0,1 mg bis 10 mg, vorzugsweise 0,25 mg bis 5 mg, und bei oraler Gabe 0.5 mg bis 100 mg, vorzugsweise 2,5 mg bis 50 mg; jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich
- 5 die Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit einer anderen Wirksubstanz, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylen-
- 10 glykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.
- 15 Die erfindungsgemäßen DPP IV Inhibitoren werden also vom Fachmann unter Verwendung zugelassener Formulierungshilfsstoffe nach Verfahren hergestellt, wie sie im Stand der Technik beschrieben sind. Beispiele für solche Hilfsstoffe sind Verdünnungsmittel, Bindemittel, Träger, Füllstoffe, Gleitmittel, Verlaufmittel, Kristallisationsverzögerer, Zerfallmittel, Lösungsvermittler, farbgebende Mittel, pH-
- 20 regulierende Mittel, Tenside und Emulgatoren.
- Geeignete Verdünnungsmittel sind zum Beispiel Zellulosepulver, Calciumhydrogenphosphat, Erythrit, (niedrig substituierte) Hydroxypropylcellulose, Mannit, Pregelatinisierte Stärke oder Xylit.
- 25 Geeignete Bindemittel sind zum Beispiel Copolymere von Vinylpyrrolidon mit anderen Vinylderivaten (Copovidon), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC) Polyvinylpyrrolidon (Povidon), Pregelatinisierte Stärke, oder niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose.
- 30 Geeignete Gleitmittel sind zum Beispiel Talk, Polythylenglycol, Calciumbehenat, Calciumstearat, hydriertes Rizinusöl oder Magnesiumstearat.

24

- 13 -

Geeignete Zerfallmittel sind zum Beispiel Maisstärke oder Crospovidone.

Geeignete Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen der erfindungsgemässen DPP IV Inhibitoren sind

- 5
- Direkttablettierung des Wirkstoffs in Pulvermischungen mit geeigneten Tablettierhilfsstoffen;
 - Granulierung mit geeigneten Hilfsstoffen und nachfolgende Mischung mit geeigneten Hilfsstoffen und anschließende Tablettierung sowie Filmcoating; oder
 - Abfüllung von Pulvermischungen oder Granulaten in Kapseln.

10

Geeignete Granulierungsverfahren sind

- Nassgranulierung im Intensivmischer mit anschließender Wirbelschichttrocknung;
 - Eintopfgranulierung;
 - Wirbelschichtgranulierung; oder
- 15
- Trockengranulierung (z.B. durch Walzenkompaktierung) mit geeigneten Hilfsstoffen und anschließender Tablettierung oder Abfüllung in Kapseln.

Die genannten DPP IV Inhibitoren können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verwendet werden, wodurch sich verbesserte Behandlungsergebnisse erzielen lassen. Eine solche Kombinationsbehandlung kann als freie Kombination der Wirkstoffe oder in Form einer fixierten Kombination zum Beispiel in einer Tablette oder Kapsel erfolgen. Dafür notwendige pharmazeutische Formulierungen des Kombinationspartners sind entweder als Arzneimittel kommerziell erhältlich oder können vom Fachmann nach gängigen Verfahren formuliert werden. Die kommerziell als Arzneimittel erhältlichen Wirkstoffe sind im Stand der Technik mehrfach beschrieben, zum Beispiel im jährlich erscheinenden Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste®“ des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie oder in der jährlich aktualisierten Zusammenstellung der Herstellerinformationen zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln genannt „Physicians' Desk Reference“.

30

Beispiele für antidiabetische Kombinationspartner sind Metformin; Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamide, Tolbutamide, Glimepiride, Glipizid, Gliquidon, Glibornurid und Gliclazid; Nateglinide; Repaglinide; Thiazolidindione wie Rosiglitazone und

25

- 14 -

- Pioglitazone; PPAR gamma Modulatoren wie Metaglidasen; PPAR-gamma Agonisten wie GI 262570; PPAR-gamma Antagonisten; PPAR-gamma/alpha Modulatoren wie tesaglitazar, muraglitazar und KRP297; PPAR-gamma/alpha/delta Modulatoren; AMPK-Aktivatoren wie AICAR; Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und ACC2) Inhibitoren; Diacylglycerol-acetyltransferase (DGAT) Inhibitoren;
- 5 pankreatische beta Zell GCRP Agonisten wie SMT3-Rezeptor-Agonisten und GPR119; 11 β -HSD-Inhibitoren; FGF19 Agonisten oder Analoge; Alpha-Glucosidase Blocker wie Acarbose, Voglibose und Miglitol; Alpha2-Antagonisten; Insulin and Insulin Analoge wie Humaninsulin, Insulinlispro, Insulinglulisin, r-DNS-Insulinaspart,
- 10 NPH Insulin, Insulindetemir, Insulin Zinc Suspension und Insulinglargin; Gastric Inhibitory Peptide (GIP); Pramlintide; Amylin oder GLP-1 und GLP-1 Analoge wie Exendin-4; SGLT2-Inhibitoren wie KGT-1251; Inhibitoren der Proteintyrosin-phosphatase; Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase; Fructose-1,6-bisphosphatase Modulatoren; Glycogenphosphorylase Modulatoren; Glucagon Rezeptor
- 15 Antagonisten; Phosphoenolpyruvatecarboxykinase (PEPCK) Inhibitoren; Pyruvatdehydrogenasekinase (PDK) Inhibitoren; Inhibitoren von Tyrosin-Kinasen (50 mg bis 600 mg) wie der PDGF-Rezeptor-Kinase (vgl. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, und WO 2006/041976); Glucokinase/Regulatory Protein Modulatoren incl. Glucokinase Aktivatoren;
- 20 Glycogensynthasekinase Inhibitoren; Inhibitoren der SH2-domain-containing inositol 5-phosphatase type 2 (SHIP2) ; IKK Inhibitoren wie hochdosiertes Salicylat ; JNK1 Inhibitoren ; Proteinkinase C-theta Inhibitoren; Beta 3 Agonisten wie Ritobegron, YM 178, Solabegron, Talibegron, N-5984, GRC-1087, Rafabegron, FMP825; Aldosereduktase Inhibitoren wie AS 3201, Zenarestat, Fidarestat, Epalrestat,
- 25 Ranirestat, NZ-314, CP-744809, und CT-112; SGLT-1 bzw. SGLT-2 Inhibitoren; KV 1.3 Kanal Inhibitoren; GPR40 Modulatoren; SCD-1 Inhibitoren; CCR-2 Antagonisten; und andere DPP IV Inhibitoren.

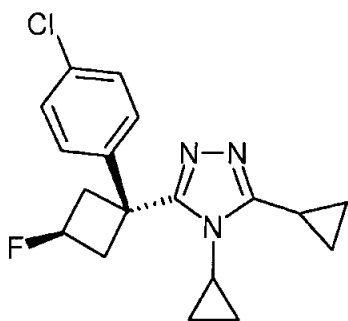
Beispiele für 11 β -HSD1-Inhibitoren werden beschrieben in

- 30 WO 2007/013929, WO 2007/007688, WO 2007/003521, WO 2006/138508, WO 2006/135795, WO 2006/135667, WO 2006/134481, WO 2006/134467, WO 2006/132436, WO 2006/132197, WO 2006/113261, WO 2006/106423, WO 2006/106052, WO 2006/105127, WO 2006/104280, WO 2006/100502,

25

- 15 -

- WO 2006/097337, WO 2006/095822, WO 2006/094633, WO 2006/080533,
WO 2006/074330, WO 2006/074244, WO 2006/068992, WO 2006/068991,
WO 2006/068199, WO 2006/066109, WO 2006/055752, WO 2006/053024,
WO 2006/051662, WO 2006/050908, WO 2006/049952, WO 2006/048750,
5 WO 2006/048331, WO 2006/048330, WO 2006/040329, WO 2006/037501,
WO 2006/030805, WO 2006/030804, WO 2006/017542, WO 2006/024628,
WO 2006/024627, WO 2006/020598, WO 2006/010546, WO 2006/002349,
WO 2006/002350, WO 2006/012173, WO 2006/012227, WO 2006/012226,
WO 2006/000371, WO 2005/118538, WO 2005/116002, WO 2005/110992,
10 WO 2005/110980, WO 2005/108359, WO 2005/108361, WO 2005/108360,
WO 2005/108368, WO 2005/103023, WO 2005/097764, WO 2005/097759,
WO 2005/095350, WO 2005/075471, WO 2005/063247, WO 2005/060963,
WO 2005/047250, WO 2005/046685, WO 2005/044192, WO 2005/042513,
WO 2005/016877, WO 2004/113310, WO 2004/106294, WO 2004/103980,
15 WO 2004/089896, WO 2004/089380, WO 2004/089471, WO 2004/089470,
WO 2004/089367, WO 2005/073200, WO 2004/065351, WO 2004/058741,
WO 2004/056745, WO 2004/056744, WO 2004/041264, WO 2004/037251,
WO 2004/033427, WO 2004/011410, WO 2003/104208, WO 2003/104207,
WO 2003/065983, WO 2003/059267, WO 2003/044009, WO 2003/044000,
20 WO 2003/043999, WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093,
WO 2001/090092, WO 2001/090091, WO 2001/090090, US 2007/049632,
US 2006/148871, US 2006/025445, US 2006/004049, US 2005/277647,
US 2005/261302, US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 und
JP 2005/170939. Ein beispielhafter Vertreter für einen 11 β -HSD1-Inhibitor ist die
25 Verbindung:



27

- 16 -

sowie dessen Salze.

Beispiele für Glycogenphosphorylase Modulatoren werden beschrieben in
WO 2006/126695, WO 2006/082401, WO 2006/082400, WO 2006/059165,
5 WO 2006/059164, WO 2006/059163, WO 2006/056815, WO 2006/055463,
WO 2006/055462, WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722,
WO 2005/085245, WO 2005/085194, WO 2005/073231, WO 2005/073230,
WO 2005/073229, WO 2005/067932, WO 2005/020987, WO 2005/020986,
WO 2005/020985, WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981,
10 WO 2005/013975, WO 2005/012244, WO 2004/113345, WO 2004/104001,
WO 2004/096768, WO 2004/092158, WO 2004/078743, WO 2004/072060,
WO 2004/065356, WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416,
WO 2004/007455, WO 2004/007437, WO 2003/104188, WO 2003/091213,
WO 2003/084923, WO 2003/084922, WO 2003/074532, WO 2003/074531,
15 WO 2003/074517, WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484,
WO 2003/072570, WO 2003/059910, WO 2003/037864, WO 2002/096864,
WO 2002/020530, WO 2001/094300, WO 2000/123347, WO 1996/39384,
WO 1996/39385, EP 1391460, EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824,
EP 0978279, JP 2004196702, US 2004/002495, US 2003/195243, und US 5998463.
20

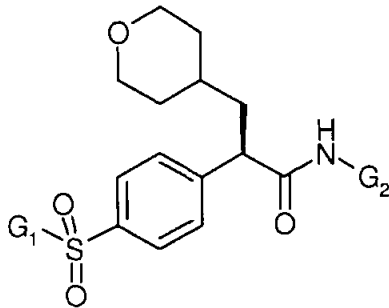
Beispiele für Glucokinase-Aktivatoren werden beschrieben in WO 2007/017649,
WO 2007/007910, WO 2007/007886, WO 2007/007042, WO 2007/007041,
WO 2007/007040, WO 2007/006814, WO 2007/006761, WO 2007/006760,
25 WO 2006/125972, WO 2006/125958, WO 2006/112549, WO 2006/059163,
WO 2006/058923, WO 2006/049304, WO 2006/040529, WO 2006/040528,
WO 2006/016194, WO 2006/016178, WO 2006/016174, WO 2005/121110,
WO 2005/103021, WO 2005/095418, WO 2005/095417, WO 2005/090332,
WO 2005/080360, WO 2005/080359, WO 2005/066145, WO 2005/063738,
30 WO 2005/056530, WO 2005/054233, WO 2005/054200, WO 2005/049019,
WO 2005/046139, WO 2005/045614, WO 2005/044801, WO 2004/081001,
WO 2004/076420, WO 2004/072066, WO 2004/072031, WO 2004/063194,
WO 2004/063179, WO 2004/052869, WO 2004/050645, WO 2004/031179,

28

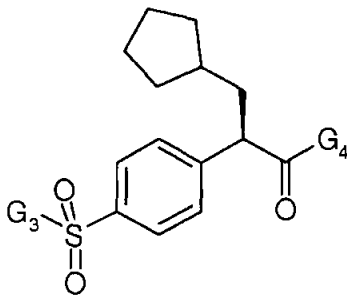
- 17 -

WO 2004/002481, WO 2003/095438, WO 2003/080585, WO 2003/055482,
WO 2003/047626, WO 2003/015774, WO 2003/000267, WO 2003/000262,
WO 2002/048106, WO 2002/046173, WO 2002/014312, WO 2002/008209,
WO 2001/085707, WO 2001/085706, WO 2001/083478, WO 2001/083465,
5 WO 2001/044216, und WO 2000/058293

Beispielhafte Vertreter für Glucokinase-Aktivatoren sind die Verbindungen



worin G₁ Cyclopropyl oder Cyclobutyl bedeutet und G₂ 5-Fluor-thiazol-2-yl, 1-Methyl-
10 1H-pyrazol-3-yl, oder Pyrazin-2-yl; und



worin G₃ Methyl oder Ethyl bedeutet und G₄ Thiazol-2-yl, 4-Methyl-thiazol-2-yl, 5-
Methyl-thiazol-2-yl, oder Pyrazin-2-yl sowie deren Salze.

15

Beispiele für SGLT1 bzw. SGLT2-Inhibitoren werden beschrieben in

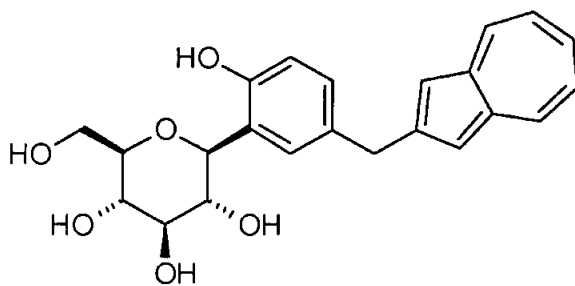
WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577, WO 2006/080421,
WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224, WO 2006/054629,
20 WO 2006/037537, WO 2006/035796, WO 2006/018150, WO 2006/008038,
WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502, WO 2006/011469,
WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429, WO 2005/095372,

89

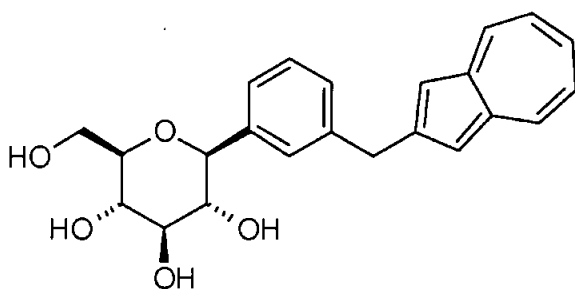
- 18 -

WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267, WO 2005/085265,
WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566, WO 2005/012243,
WO 2005/012242, WO 2005/012326, WO 2005/012318, WO 2005/011592,
WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967, WO 2004/089966,
5 WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790, WO 2004/052903,
WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491, WO 2004/014932,
WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836, WO 2003/080635,
WO 2003/020737, WO 2003/011880, WO 2003/000712, WO 2002/098893,
WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440, WO 2002/068439,
10 WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192, WO 2002/036602,
WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834, WO 2001/068660,
WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005247834, JP 2004359630,
JP 2004196788, JP 2003012686, und US 2006/063722.

- 15 Beispielhafte Vertreter für SGLT1 bzw. SGLT2-Inhibitoren sind folgende
Verbindungen und ihre Salze bzw. ihre Komplexe mit natürlichen Aminosäuren

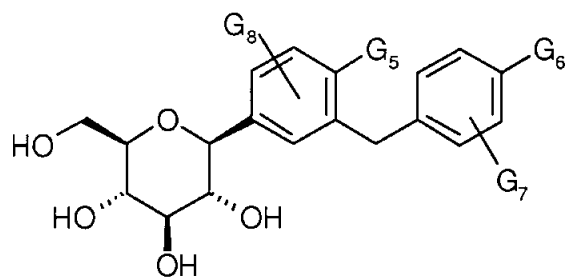


;

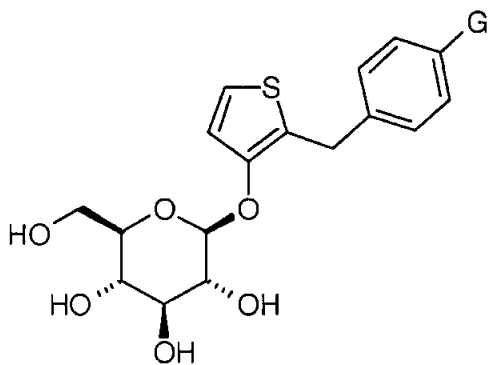


;

20 sowie

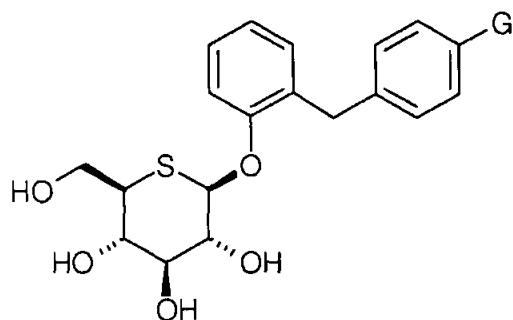


worin G₅ und G₈ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy bedeuten; und
5 G₆ Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Trimethylsilylethyl, Ethinyl, 2-Hydroxyprop-2-ylethynyl, 2-Methoxyprop-2-ylethynyl, 3-Hydroxy-1-propin-1-yl, 3-Methoxy-1-propin-1-yl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Piperidin-4-yloxy, N-Methylpiperidin-4-yloxy und N-Acetylpiperidin-4-yloxy; und
10 G₇ Wasserstoff oder Fluor bedeutet;

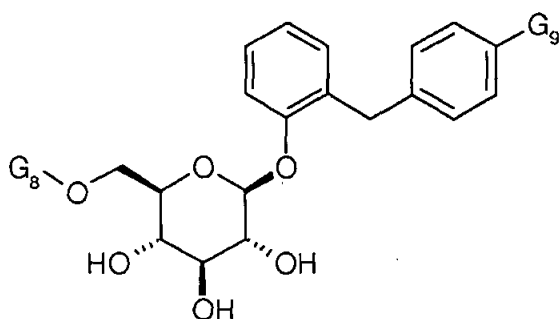


15 worin G Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, 3-Tetrahydrofuranyloxy, oder 4-Tetrahydropyranyloxy bedeutet;

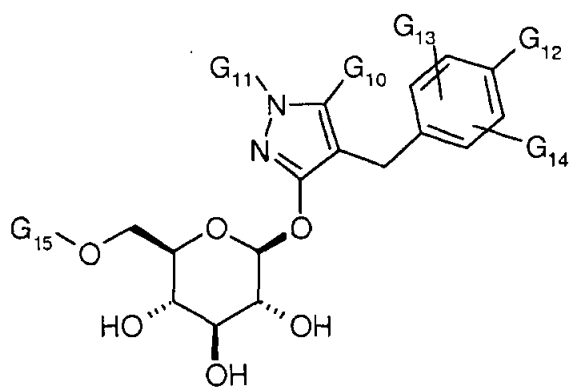
- 20 -



- worin G Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, 3-Tetrahydrofuranyloxy, oder 4-Tetrahydropyranyloxy bedeutet;



- worin G₈ Wasserstoff, Methoxycarbonyl, oder Ethoxycarbonyl bedeutet und G₉ Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Ethinyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, 3-Tetrahydrofuranyloxy, oder 4-Tetrahydropyranyloxy bedeutet; sowie



worin bedeuten:

G₁₀ C₁₋₃-Alkyl oder Perfluor-C₁₋₃-alkyl;

G₁₁ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder Perfluor-C₁₋₃-alkyl;

G₁₂ Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl substituiert mit 1 bis 3 Fluoratomen, C₁₋₆-

- 5 Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy substituiert mit 1 bis 3 Fluoratomen, C₁₋₆-Alkylthio, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Perfluor-C₁₋₃-alkyl, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Tetrahydrofuranyloxy, oder 4-Tetrahydropyranyloxy; und

G₁₃ und G₁₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl substituiert mit 1 bis 3 Fluoratomen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy substituiert mit 1

- 10 bis 3 Fluoratomen, C₁₋₆-Alkylthio, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, Perfluor-C₁₋₃-alkyl; und G₁₅ Wasserstoff, C₂₋₂₀-Alkanoyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl oder Benzoyl.

- Ein besonders bevorzugtes Beispiel für einen antidiabetischen Kombinationspartner
 15 ist Metformin in Dosierungen von etwa 100 mg bis 500 mg oder 200 mg bis 850 mg (1-3 x täglich), oder etwa 300 mg bis 1000 mg 1-2 x täglich, oder retardiertes Metformin in Dosierungen von etwa 100 mg bis 1000 mg oder bevorzugt 500 mg bis 1000 mg 1-2 x täglich oder etwa 500 mg bis 2000 mg 1 x täglich. Ein weiteres besonders bevorzugtes Beispiel ist Pioglitazone in der Dosierung von etwa 1-10 mg,
 20 15 mg, 30 mg, oder 45 mg 1 x täglich. Ein weiteres besonders bevorzugtes Beispiel ist Miglitol in der Dosierung von etwa 10 mg bis 50 mg oder bis zu 100 mg 1-3 x täglich.

- Beispiele für Kombinationspartner, die den Lipidspiegel im Blut senken sind HMG-CoA-Reductase Hemmer wie Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin; Fibrate wie Bezafibrat, Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil, Etofibrat und Etofyllinclofibrat; Nicotinsäure und deren Derivate wie Acipimox; PPAR-alpha Agonisten; PPAR-delta Agonisten; Inhibitoren der Acyl-coenzyme A:cholesterolacyltransferase (ACAT; EC 2.3.1.26) wie Avasimibe;
 25 Cholesterol Resorptionsinhibitoren wie Ezetimib; an Gallensäure bindende Substanzen wie Colestyramin, Colestipol und Colesevelam; Hemmer des Gallensäuretransportes; HDL modulierende Wirkstoffe wie D4F, reverse D4F, LXR modulierende Wirkstoffe und FXR modulierende Wirkstoffe; CETP Inhibitoren wie
- 30

- 22 -

Torcetrapib, JTT-705 oder Verbindung 12 aus WO 2007/005572; LDL Rezeptor Modulatoren; und ApoB100 antisense RNA. Ein besonders bevorzugtes Beispiel ist Atorvastatin in der Dosierung von etwa 1 mg bis 40 mg oder 10 mg bis 80 mg einmal täglich.

5

Beispiele für Kombinationspartner, die den Blutdruck senken sind Beta-Blocker wie Atenolol, Bisoprolol, Celiprolol, Metoprolol und Carvedilol; Diuretika wie Hydrochlorothiazide, Chlortalidon, Xipamid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Spironolacton, Eplerenon, Amilorid und Triamteren; Kalzium Kanal Blocker wie

- 10 Amlodipin, Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Felodipin, Lacidipin, Lercanipidin, Manidipin, Isradipin, Nilvadipin, Verapamil, Gallopamil und Diltiazem; ACE Hemmer wie Ramipril, Lisinopril, Cilazapril, Quinapril, Captopril, Enalapril, Benazepril, Perindopril, Fosinopril und Trandolapril; sowie Angiotensin II Rezeptor Blocker (ARBs) wie Telmisartan, Candesartan, Valsartan, Losartan, Irbesartan,
- 15 Olmesartan und Eprosartan. Besonders bevorzugte Beispiele sind Metoprolol in der Dosierung von 50 mg bis 200 mg täglich, Amlodipin in der Dosierung 2,5 mg bis 10 mg täglich, Ramipril in der Dosierung von 2,5 mg bis 15 mg täglich, Valsartan in der Dosierung von 80 bis 160 mg täglich, und Telmisartan in der Dosierung 20 mg bis 320 mg oder 40 mg bis 160 mg täglich.

20

Beispiele für Kombinationspartner, die den HDL-Spiegel im Blut erhöhen, sind Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitoren; Inhibitoren Endothelialer Lipase; Regulatoren von ABC1; LXRalpha Antagonisten; LXRbeta Agonisten; PPAR-delta Agonisten; LXRalpha/beta Regulatoren, und Substanzen, welche die

25 Expression und/oder Plasmakonzentration von Apolipoprotein A-I steigern.

Beispiele für Kombinationspartner zur Behandlung der Fettleibigkeit sind

Sibutramine; Tetrahydrolipstatin (Orlistat); Alizyme; Dexfenfluramine; Axokine;

Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten wie der CB1 Antagonist rimonabant; MCH-1

- 30 Rezeptor Antagonisten; MC4 Rezeptor Agonisten; NPY5 sowie NPY2 Antagonisten; Beta3-AR Agonisten wie SB-418790 und AD-9677; 5HT2c Rezeptor Agonisten wie APD 356; Myostatin Inhibitoren; Acrp30 und Adiponectin; Steroyl CoA Desaturase (SCD1) Inhibitoren; Fettsäuresynthase (FAS) Inhibitoren; CCK Rezeptor Agonisten;

Ghrelin Rezeptor Modulatoren; Pyy 3-36; Orexin Rezeptor Antagonisten; und Tesofensine.

Beispiele für Kombinationspartner zur Behandlung der Atherosklerose sind

- 5 Phospholipase A2 Inhibitoren; Inhibitoren von Tyrosin-Kinasen (50 mg bis 600 mg) wie der PDGF-Rezeptor-Kinase (vgl. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, und WO 2006/041976); oxLDL Antikörper und oxLDL Impfstoffe; apoA-1 Milano; ASA; und VCAM-1 Inhibitoren.
- 10 Beispiele für Kombinationspartner zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind Beta-Blocker wie Atenolol, Bisoprolol, Celiprolol, und Metoprolol; Diuretika wie Hydrochlorothiazide, Chlortalidon, Xipamid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Spironolacton, Eplerenon, Amilorid und Triamteren; ACE Hemmer wie Ramipril, Lisinopril, Cilazapril, Quinapril, Captopril, Enalapril, Benazepril, Perindopril, Fosinopril
- 15 und Trandolapril; sowie Angiotensin II Rezeptor Blocker (ARBs) wie Telmisartan, Candesartan, Valsartan, Losartan, Irbesartan, Olmesartan und Eprosartan; Herzglykoside wie Digoxin und Digitoxin; kombinierte Alpha/Beta-Blocker wie carvedilol; B-type natriuretic peptide (BNP) und von BNP abgeleitete Peptide und BNP-Fusionsprodukte. Besonders bevorzugte Beispiele sind Metoprolol in der
- 20 Dosierung von 50 mg bis 200 mg täglich, Ramipril in der Dosierung von 2,5 mg bis 15 mg täglich, Valsartan in der Dosierung von 80 bis 160 mg täglich, Telmisartan in der Dosierung 20 mg bis 320 mg oder 40 mg bis 160 mg täglich, Eplerenon in der Dosierung 25-100 mg, Digoxin in der Dosierung 0,25 mg bis 0,6 mg täglich Carvedilol in der Dosierung 3,25 mg bis 100 mg, BNP (z.B. Nesiritide) in der
- 25 Dosierung 2 µg/kg als Bolus gefolgt von 0,01 µg/kg/min.

Arzneimittelkombinationen der ausgewählten DPP IV Inhibitoren enthalten

- beispielsweise 1,75 mg bis 10,5 mg Glibenclamide, 500 mg bis 3000 mg Tolbutamide, 0,5–6 g Glimepiride, 2,5 mg bis 40 mg Glipizid, 1-4x 30 mg Gliquidon,
- 30 bis 3 x 25 mg Glibornurid, 80 mg bis 160 mg Gliclazid; 500 mg bis 1000 mg, bevorzugt 500 mg, 850 mg oder 1000 mg Metformin; 60 mg bis 180 mg Nateglinide; 0,25 mg bis 4 mg Repaglinide; 2 mg bis 45 mg Thiazolidinedione; 200 mg bis 600 mg Metaglidase; 2,5 mg bis 5 mg PPAR gamma/alpha Modulatoren; 0,1 mg bis 100 mg

- 24 -

Alpha Glucosidase Blocker; 1-250 IU Insulin; 15 µg bis 120 µg Pramlintide; 5 mg bis 80 mg Statin; 50 mg bis 1000 mg Fibrat; 1000 mg bis 3000 mg Nikotinsäure oder - Derivat; etwa 250 mg Acipimox; etwa 10 mg eines Cholesterin Resorptionshemmers; 0,5 g bis 30 g einer Gallensäure bindenden Substanz; 10 mg bis 600 mg und

5 bevorzugt 10 mg bis 120 mg CETP Inhibitor; 2,5 mg bis 100 mg Beta-Blocker; 3 mg bis 200 mg Diuretikum; 2,5 mg bis 500 mg Calcium Kanal Blocker; 1 mg bis 40 mg ACE Hemmer; 5 mg bis 600 mg Angiotensin II Rezeptor Blocker; 10 mg bis 15 mg Sibutramine; etwa 120 mg Orlistat; 15 mg bis 30 mg Dexfenfluramine; oder 5 mg bis 20 mg Cannabinoid Rezeptor Antagonist, Eplerenon in der Dosierung 25 mg bis

10 100 mg; Digoxin in der Dosierung 0,25 mg bis 0,6 mg täglich; Carvedilol in der Dosierung 3,25 mg bis 100 mg; BNP (z.B. Nesiritide) in der Dosierung 2 µg/kg als Bolus gefolgt von 0,01 µg/kg/min.

15 BEISPIELE

Beispiel 1: **Behandlung eines Prä-Diabetes**

Die Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen DPPIV Inhibitors in der Therapie eines Prä-Diabetes gekennzeichnet durch pathologische Nüchternglukose und/oder

20 gestörte Glukose-Toleranz lässt sich mittels klinischer Studien überprüfen. In Studien kürzerer Laufzeit (z.B. 2-4 Wochen) wird der Behandlungserfolg überprüft, indem die Nüchternglukosewerte und/oder die Glukosewerte nach einer Mahlzeit oder nach einem Belastungstest (oraler Glukosetoleranztest oder Nahrungstoleranztest nach einer definierten Mahlzeit) nach Ende der Studientherapiedauer bestimmt und mit

25 den Werten vor Beginn der Studie und/oder mit denen einer Placebogruppe verglichen wird. Außerdem kann der Fruktosaminwert vor und nach Therapie bestimmt und mit dem Ausgangswert und/oder Placebowert verglichen werden. Ein signifikanter Abfall der Nüchtern- oder Nichtnüchtern-Glukosespiegel belegt die Wirksamkeit der Therapie. Bei Studien längerer Dauer (12 Wochen und mehr) wird

30 der Therapieerfolg mittels Bestimmung des HbA1c-Wertes überprüft und zwar durch Vergleich mit dem Ausgangswert und/oder mit dem Wert der Placebogruppe. Eine signifikante Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert

und/oder Placebowert belegt die Wirksamkeit des DPP IV Inhibitors in der Therapie des Prä-Diabetes.

Beispiel 2: **Vermeidung eines manifesten Typ 2 Diabetes**

- 5 Eine Behandlung von Patienten mit pathologischer Nüchternglukose und/oder gestörter Glukose-Toleranz (Prä-Diabetes) verfolgt auch das Ziel, den Übergang zu einem manifesten Typ 2 Diabetes zu verhindern. Die Wirksamkeit einer Therapie kann in einer klinischen Vergleichsstudie untersucht werden, bei der Prä-Diabetes Patienten über einen längeren Zeitraum (z.B. 1-5 Jahre) entweder mit einem
- 10 Wirkstoff bzw. einer Wirkstoffkombination oder mit Placebo oder mit einer nicht-medikamentösen Therapie oder mit anderen Medikamenten behandelt. Während und am Ende der Therapie wird mittels Bestimmung der Nüchternglukose und/oder einem Belastungstest (z.B. oGTT) überprüft, wie viele Patienten einen manifesten Typ 2 Diabetes, d.h. einen Nüchternglukosespiegel >125 mg/dl und/oder 2h-Wert
- 15 nach oGTT von >199 mg/dl, zeigen. Eine signifikante Reduktion der Zahl der Patienten, die bei der Behandlung mit Wirkstoff bzw. einer Wirkstoffkombination im Vergleich zu einer der anderen Therapieformen einen manifesten Typ 2 Diabetes zeigen, belegt die Wirksamkeit des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffkombination in der Verhinderung eines Überganges von Prä-Diabetes zu manifestem Diabetes.

20

Beispiel 3: **Behandlung eines Typ 2 Diabetes**

- Eine Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen verhindert neben der akuten Verbesserung der Glukose-Stoffwechsellage langfristig auch eine Verschlechterung der Stoffwechsellage. Dies
- 25 kann beobachtet werden, wenn Patienten über einen längeren Zeitraum, z.B. 1-6 Jahre, mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen behandelt und mit Patienten verglichen werden, die mit anderen antidiabetischen Medikamenten behandelt werden. Ein Nachweis des Therapieerfolges im Vergleich zu Patienten, die mit anderen antidiabetischen Medikamenten behandelt werden,
- 30 liegt dann vor, wenn kein oder nur ein geringerer Anstieg der Nüchternglukose- und/oder HbA1c-Werte beobachtet wird. Ein anderer Nachweis des Therapieerfolges liegt dann vor, wenn bei einem signifikant geringeren Prozentsatz der mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff bzw. einer erfindungsgemässen

- Wirkstoffkombination behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die mit anderen Medikamenten behandelt werden, eine derartige Verschlechterung der Glukose-Stoffwechsellaage eintritt (z.B. eine Erhöhung des HbA1c-Wertes auf >6.5% oder >7%), dass eine Therapie mit einem zusätzlichen oralen antidiabetischen
- 5 Medikament oder mit Insulin oder mit einem Insulin-Analogen oder mit einem anderen antidiabetischem Prinzip (z.B. GLP-1 Analogon) angezeigt ist.

Beispiel 4: Behandlung einer Insulin-Resistenz

- In klinischen Studien unterschiedlicher Laufzeit (z.B. 2 Wochen bis 12 Monate) wird
- 10 der Behandlungserfolg mittels einer hyperinsulinämischen euglykämischen Glukose-Clamp-Studie überprüft. Ein signifikanter Anstieg der Glukoseinfusionsrate am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert bzw. im Vergleich zu einer Placebogruppe, oder zu einer Gruppe, die einer anderen Therapie zugeführt wird, belegt die Wirksamkeit eines Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffkombination in der
- 15 Therapie einer Insulin-Resistenz.

Beispiel 5: Behandlung einer diabetischen Hyper- oder Dyslipidämie

- In klinischen Studien unterschiedlicher Laufzeit (z.B. 2 Wochen bis 60 Monate) an Patienten mit Typ 2 Diabetes wird der Behandlungserfolg mittels Bestimmung von
- 20 Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, und Plasma-Triglyzeriden überprüft. Ein signifikanter Abfall von Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, oder Plasma-Triglyzeriden und/oder ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel im Verlauf oder am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert bzw. im Vergleich zu einer Placebogruppe, oder zu einer Gruppe, die einer anderen Therapie zugeführt wird,
- 25 belegt die Wirksamkeit eines Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffkombination in der Therapie einer diabetischen Dys- oder Hyperlipidämie.

Beispiel 6: Behandlung einer Hyperglykämie

- In klinischen Studien unterschiedlicher Laufzeit (z.B. 1 Tag bis 24 Monate) wird der
- 30 Behandlungserfolg bei Patienten mit Hyperglykämie mittels Bestimmung der Nüchternglukose oder Nicht-Nüchternglukose (z.B. nach einer Mahlzeit oder eines Belastungs-Testes mit oGTT oder definierter Mahlzeit) überprüft. Ein signifikanter Abfall dieser Glukosewerte im Verlauf oder am Ende der Studie im Vergleich zum

- 27 -

Ausgangswert bzw. im Vergleich zu einer Placebogruppe, oder zu einer Gruppe, die einer anderen Therapie zugeführt wurde, belegt die Wirksamkeit eines Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffkombination in der Therapie einer Hyperglykämie.

5 Beispiel 7: **Behandlung eines Gestations-Diabetes**

In klinischen Studien kürzerer Laufzeit (z.B. 2-4 Wochen) wird der Behandlungserfolg überprüft, indem bei die Nüchtern glukosewerte und/oder die Glukosewerte nach einer Mahlzeit oder nach einem Belastungstest (oraler Glukosetoleranztest oder Nahrungstoleranztest nach einer definierten Mahlzeit) am Ende der

10 Studientherapiedauer bestimmt und mit den Werten vor Beginn der Studie und/oder mit denen einer Placebogruppe vergleicht. Außerdem kann der Fruktosaminwert vor und nach Therapie bestimmt und mit dem Ausgangswert und/oder Placebowert verglichen werden. Ein signifikanter Abfall der Nüchtern- oder Nichtnüchtern-Glukosespiegel belegt die Wirksamkeit eines Wirkstoffes bzw. einer

15 Wirkstoffkombination.

Bei Studien längerer Dauer (12 Wochen und mehr) wird der Therapieerfolg mittels Bestimmung des HbA1c-Wertes (Vergleich mit Ausgangswert und mit Placebogruppe) überprüft. Eine signifikante Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und/oder Placebowert belegt die Wirksamkeit eines

20 Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffkombination in der Therapie eines Gestations-Diabetes.

Beispiel 8: **Behandlung von Frauen mit stattgehabtem Gestations-Diabetes**

Patientinnen mit Gestations-Diabetes haben nach der Schwangerschaft ein deutlich erhöhtes Risiko, in der Folgezeit an einem manifesten Typ 2 Diabetes zu erkranken.

25 Eine Therapie kann mit dem Ziel erfolgen, den Übergang zu einem manifesten Typ 2 zu verhindern. Zu diesem Ziel werden Frauen mit einem Gestations-Diabetes in der Vorgeschichte über einen längeren Zeitraum (z.B. 1-4 Jahre) entweder mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff bzw. einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination
30 oder mit Placebo oder mit einer nicht-medikamentösen Therapie oder mit anderen Medikamenten behandelt. Während und am Ende der Therapie wird mittels Bestimmung der Nüchtern glukose und/oder einem Belastungstest (z.B. oGTT) überprüft, wie viele Patientinnen einen manifesten Typ 2 Diabetes

- 28 -

- (Nüchtern-glukosespiegel >125 mg/dl und/oder 2h-Wert nach oGTT >199 mg/dl) entwickelt haben. Eine signifikante Reduktion der Zahl der Patientinnen, die bei Behandlung mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff bzw. einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination im Vergleich zu einer anderen Therapieform einen manifesten
- 5 Typ 2 Diabetes entwickeln, ist ein Nachweis für die Wirksamkeit eines Wirkstoffs bzw. einer Wirkstoffkombination in der Verhinderung eines manifesten Diabetes bei Frauen mit einem Gestations-Diabetes in der Vorgeschichte.

Beispiel 9: Prävention mikro- oder makrovaskulärer Komplikationen

- 10 Eine Behandlung von Typ 2 Diabetes oder Prä-Diabetes Patienten mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff bzw. einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination verhindert oder verringert mikrovaskuläre Komplikationen (z.B. diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie, diabetischer Fuß, diabetisches Ulcus) oder makrovaskuläre Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt,
- 15 akutes Koronar-Syndrom, instabile Angina pectoris, stabile Angina pectoris, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, vaskuläre Restenose). Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes Patienten werden über einen längeren Zeitraum, z.B. 1-6 Jahre mit einem erfindungsgemäßen Wirkstoff bzw. einer erfindungsgemäßen
- 20 Wirkstoffkombination behandelt und mit Patienten verglichen, die mit anderen antidiabetischen Medikamenten oder mit Placebo behandelt werden. Einen Nachweis des Therapieerfolges im Vergleich zu Patienten, die mit anderen antidiabetischen Medikamenten oder mit Placebo behandelt werden, erkennt man an der geringeren Anzahl einzelner oder mehrerer zusammengefasster Komplikationen.
- 25 Bei makrovaskulären Ereignissen, diabetischem Fuß und/oder diabetischem Ulcus wird die Anzahl anhand der Anamnese und verschiedener Untersuchungsmethoden gezählt. Bei der diabetischen Retinopathie wird der Behandlungserfolg mittels Computer-gesteuerter Ablichtung und Auswertung des Augenhintergrundes oder anderen augenärztlichen Methoden festgestellt. Bei der diabetischen Neuropathie
- 30 kann neben der Anamnese und klinischen Untersuchung z.B. mittels geeichter Stimmgabel, eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit erfolgen. Bezüglich der diabetischen Nephropathie können folgende Parameter vor Beginn, im Verlauf und am Ende der Studie überprüft werden: Albuminausscheidung, Kreatinin-Clearance,

Serum-Kreatininwerte, Zeit bis Verdopplung der Serum-Kreatinin-Werte, Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit.

Beispiel 10: Behandlung eines Metabolischen Syndroms

- 5 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen lässt sich in klinischen Studien unterschiedlicher Laufzeit (z.B. 12 Wochen bis 6 Jahre) über die Bestimmung der Nüchternglukose oder Nicht-Nüchternglukose (z.B. nach einer Mahlzeit oder eines Belastungs-Testes mit oGTT oder definierter Mahlzeit) bzw. des HbA1c-Wertes überprüfen. Ein signifikanter Abfall dieser
- 10 Glukosewerte bzw. HbA1c-Werte im Verlauf oder am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert bzw. im Vergleich zu einer Placebogruppe, oder zu einer Gruppe, die einer anderen Therapie zugeführt wurde, belegt die Wirksamkeit eines Wirkstoffs bzw. einer Wirkstoffkombinationen in der Therapie eines Metabolischen Syndroms. Einen positiven Einfluss auf das Metabolische Syndrom erkennt man auch an einer
- 15 Verbesserung anderer Kennzeichen des Metabolischen Syndroms. Beispiele hierfür sind eine Absenkung des systolischen und/oder diastolischen Blutdruckes, eine Absenkung der Plasma-Triglyzeride, eine Absenkung des Gesamt- oder LDL-Cholesterins, eine Erhöhung des HDL-Cholesterins oder eine Reduktion des Gewichtes, entweder im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Studie oder im
- 20 Vergleich zu einer Patientengruppe, die mit Placebo oder mit einer anderen Therapie behandelt werden.

Beispiel 11: DPPIV Inhibitor Filmdabletten

- Für die Herstellung einer Granulationslösung wird Copovidone bei Raumtemperatur in gereinigtem Wasser gelöst. DPP IV Inhibitor, Mannitol, vorgelierte Stärke und Maisstärke werden in einem geeigneten Mischer gemischt, um eine Vormischung
- 5 herzustellen. Die Vormischung wird mit der Granulationslösung befeuchtet und anschließend in einem Mischer mit hoher Scherung granuliert. Das feuchte Granulat wird durch ein Sieb mit einer Mesh Größe von 1,6 mm gesiebt. Das Granulat wird bei etwa 60 °C in einem Fließbettrockner getrocknet bis ein Verlust des Trocknungswertes von 2-4 % erreicht wird. Die endgültige Mischung wird zu
- 10 Tablettenkernen verpresst.
- In einem geeigneten Mischer werden bei Raumtemperatur Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglycol, Talk, Titandioxid und Eisenoxid in gereinigtem Wasser suspendiert, um eine Suspension für den Tablettенüberzug herzustellen. Die Tablettенkerne werden mit dieser Suspension beschichtet, bis eine Gewichts-
- 15 zunahme von 3% erreicht ist. Zum Beispiel folgende Tablettenzusammensetzungen können dabei erhalten werden:

Bestandteil	mg	mg	mg	mg	mg
DPP IV Inhibitor	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Mannitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Vorgelierte Stärke	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Maisstärke	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidone	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Magnesiumstearat	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Gesamtmasse (Tablettенkern)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Titandioxid	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talk	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Eisenoxid, gelb	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Gesamtmasse (Filmdablette)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Beispiel 12: Stärkung der Vitalität und Sekretionskapazität von Langerhansschen Inseln oder Beta Zellen

Dies geschieht indem nach erfolgreicher Isolation der Langerhansschen Inseln oder pankreatischen Beta-Zellen diese bis zur vorgesehenen Transplantation in einem

- 5 Medium, das DPP IV Inhibitoren in einer Konzentration von 1 nmol/l bis 1 µmol/l vorzugsweise in einer Konzentration von 1 nmol/l und 100 nmol/l enthält, aufbewahrt, transportiert oder kultiviert werden.

Des weiteren werden die Patienten (das können auch Tiere sein) nach erfolgter Transplantation von Langerhansschen Inseln oder pankreatischen Beta-Zellen mit

- 10 DPP IV Inhibitoren in einer täglichen Dosis zwischen 1 mg und 200 mg, vorzugsweise mit einer Dosis von 5 mg und 100 mg eines DPP IV Inhibitors behandelt, um die Vitalität und Sekretionskapazität des Transplantats zu stärken. Geprüft wird das entweder durch eine Analyse der Insulinsekretion nach einer Stimulation mit Glucose oder einem anderen, die Insulinsekretion steigernden Agens.
- 15 Zudem kann in vitro oder auch in Tiermodellen die Verbesserung der Qualität mit der TUNEL Technik, die in Diabetologia 42:566, 1999 oder Diabetes 48:738, 1999 beschrieben ist, nachgeprüft werden (Untersuchung der Apoptose und deren Inhibition).

20 **Beispiel 13: Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor - Metformin**

In der Behandlung eines Typ 2 Diabetes oder eines Prä-Diabetes kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit der anti-diabetisch wirksamen Substanz Metformin kombiniert werden, entweder in freier Kombination oder in einer fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV

- 25 Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 und 100 mg) kann mit verschiedenen Dosierungen von Metformin kombiniert werden, z.B. mit 500 mg, 850 mg oder 1000 mg Metformin als Einzeldosis bei einer Metformin Tages-Gesamtdosis von 500 – 2850 mg, bzw. mit 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, oder 2000 mg Metformin in retardierter Form. Die klinische Wirksamkeit einer solchen Kombination mit Metformin
- 30 überprüft man in einer klinischen Studie. Dazu werden Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes entweder mit einem DPP IV Inhibitor alleine oder mit Metformin alleine oder mit einer Kombination von DPP IV Inhibitor und Metformin behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination sinnvoll und wirksam ist, erkennt man darin, dass

die Kombination eines DPP-IV Inhibitors mit Metformin zu einer signifikant stärkeren Absenkung der Nüchtern glukose und/oder der Nicht-Nüchtern glukose und/oder des HbA1c-Wertes führt als entweder der DPP IV Inhibitor alleine oder Metformin alleine.

5 Beispiel 14: **Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor - Glitazone**

In der Behandlung eines Typ 2 Diabetes oder eines Prä-Diabetes kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit der anti-diabetisch wirksamen Substanzgruppe der Glitazone bzw. Thiazolidinedione (z.B. Pioglitazone oder Rosiglitazone) kombiniert werden, entweder in freier Kombination oder in einer
10 fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 mg und 100 mg) kann mit verschiedenen Dosierungen von Pioglitazone (15 mg, 30 mg, oder 45 mg) oder Rosiglitazone (2 mg, 4 mg oder 8 mg, entweder einmal oder zweimal täglich gegeben) kombiniert werden. Die klinische Wirksamkeit einer solchen Kombination mit Rosiglitazone oder
15 Pioglitazone überprüft man in einer klinischen Studie. Dazu werden Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes entweder mit einem DPP IV Inhibitor alleine oder mit Rosiglitazon bzw. Pioglitazon alleine oder mit einer Kombination von DPP IV Inhibitor und Rosiglitazon bzw. Pioglitazon behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination sinnvoll und
20 wirksam ist, erkennt man darin, dass die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit Rosiglitazon bzw. Pioglitazon zu einer signifikant stärkeren Absenkung der Nüchtern glukose und/oder der Nicht-Nüchtern glukose und/oder des HbA1c-Wertes führt als entweder der DPP IV Inhibitor alleine oder Rosiglitazon bzw. Pioglitazon alleine.

25

Beispiel 15: **Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor – SGLT2 Inhibitor**

In der Behandlung eines Typ 2 Diabetes oder eines Prä-Diabetes kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit der anti-diabetisch wirksamen Substanzgruppe der SGLT-2 Inhibitoren kombiniert werden, entweder in freier
30 Kombination oder in einer fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 mg und 100 mg) kann mit verschiedenen Dosierungen eines SGLT-2 Inhibitors (0.5 mg bis 1000 mg) kombiniert werden. Die klinische Wirksamkeit einer solchen Kombination mit SGLT-2

- 33 -

Inhibitoren überprüft man in einer klinischen Studie. Dazu werden Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes entweder mit einem DPP IV Inhibitor alleine oder mit einem SGLT-2 Inhibitor alleine oder mit einer Kombination von DPP IV Inhibitor und SGLT-2 Inhibitor behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination sinnvoll und wirksam ist, erkennt man darin, dass die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit dem SGLT-2 Inhibitor zu einer signifikant stärkeren Absenkung der Nüchternglukose und/oder der Nicht-Nüchternglukose und/oder des HbA1c-Wertes führt als entweder der DPP IV Inhibitor alleine oder der SGLT-2 Inhibitor alleine.

10

Beispiel 16: Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor – Antihypertensivum

In der Behandlung eines Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes oder mit Metabolischem Syndrom kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit einer anti-hypertensiv wirksamen Substanz kombiniert werden, entweder in freier Kombination oder in einer fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 mg und 100 mg) kann mit verschiedenen Dosierungen von ACE-Hemmern (z.B. 2,5 mg bis 15 mg Ramipril), AT1 - Rezeptor-Antagonisten (z.B. 20 mg bis 160 mg Telmisartan), Beta-Blockern (z.B. 50 mg bis 200 mg Metoprolol), oder Diuretika (z.B. 12,5 mg bis 25 mg Hydrochlorothiazid) kombiniert werden. Die klinische Wirksamkeit einer solchen Kombination mit Antihypertensiva überprüft man in einer klinischen Studie. Dazu werden Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes oder mit Metabolischem Syndrom entweder mit einem DPP IV Inhibitor alleine oder mit einem Antihypertensivum alleine oder mit einer Kombination von DPP IV Inhibitor und Antihypertensivum behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination sinnvoll und wirksam ist, erkennt man darin, dass die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit dem Antihypertensivum den Nüchternglukose und/oder Nicht-Nüchternglukose und/oder HbA1c-Wert mindestens so stark absenkt wie der DPP-IV Inhibitor alleine, und wenn die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit dem Antihypertensivum den systolischen und/oder diastolischen arteriellen Blutdruck mindestens so stark absenkt wie das Antihypertensivum alleine.

Beispiel 17: Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor – Lipidsenker

- In der Behandlung eines Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes oder mit Metabolischem Syndrom oder mit diabetischer Dys- oder Hyperlipidämie kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit einem Lipidsenker / HDL-Erhöher kombiniert werden, entweder in freier Kombination oder in einer fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 mg und 100 mg) kann mit verschiedenen Dosierungen von Statinen (z.B. 10 mg bis 80 mg Atorvastatin oder 10 mg bis 80 mg Simvastatin), von Fibraten (z.B. Fenofibrat), von Cholesterinabsorptionshemmern, oder mit HDL-erhöhenden Substanzen wie CETP-Inhibitoren (z.B. Torcetrapib 10 mg bis 120 mg einmal täglich oder 120 mg zweimal täglich) kombiniert werden. Die klinische Wirksamkeit einer solchen Kombination mit Lipidsenkern / HDL-Erhöher überprüft man in einer klinischen Studie. Dazu werden Patienten mit Typ 2 Diabetes oder mit Prä-Diabetes oder mit Metabolischem Syndrom oder mit diabetischer Dys- oder Hyperlipidämie entweder mit einem DPP IV Inhibitor alleine oder mit einem Lipidsenker / HDL-Erhöher alleine oder mit einer Kombination von DPP IV Inhibitor und Lipidsenker / HDL-Erhöher behandelt. Die Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination sinnvoll und wirksam ist, erkennt man darin, dass die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit dem Lipidsenker / HDL-Erhöher den Nüchternblutglukose und/oder Nicht-Nüchternblutglukose und/oder HbA1c-Wert mindestens so stark absenkt wie der DPP-IV Inhibitor alleine, und wenn die Kombination des DPP-IV Inhibitors mit einem Lipidsenker / HDL-Erhöher den Wert von Gesamtcholesterin oder LDL-Cholesterin oder Plasmalipiden mindestens so stark absenkt bzw. den HDL-Cholesterin Wert mindestens genauso stark erhöht wie der Lipidsenker / HDL-Erhöher alleine.

Beispiel 18: Kombinationsbehandlung DPP IV Inhibitor – BNP / von BNP abgeleitete Peptide oder BNP-Fusionspeptide bei Patienten mit Herzinsuffizienz

- In der Behandlung eines Patienten mit akuter Herzinsuffizienz kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor mit einer Substanz kombiniert werden, welche eine Herzinsuffizienz günstig beeinflusst, entweder in freier Kombination oder in einer fixierten Kombination in einer Tablette. Eine therapeutisch wirksame Dosis des DPP IV Inhibitors (z.B. eine Dosis zwischen 0,1 mg und 100 mg) kann mit

- 35 -

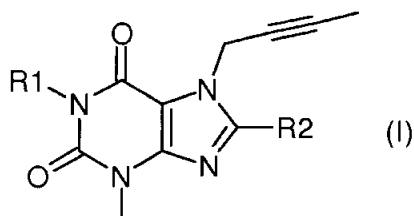
- verschiedenen Dosierungen von ACE-Hemmern (z.B. 2,5 mg bis 15 mg Ramipril), AT1- Rezeptor-Antagonisten (z.B. 20 mg bis 160 mg Telmisartan), Beta-Blockern (z.B. 50 mg bis 200 mg Metoprolol), kombinierter Alpha/Beta-Blocker (z.B. 3,25 mg bis 100 mg Carvedilol), Diuretika (z.B. 12,5 mg bis 25 mg Hydrochlorothiazid),
- 5 Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z.B. 25 mg bis 100 mg Eplerenon; und/oder B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP) (z.B. 2 µg/kg als Bolus gefolgt von 0,01 µg/kg/min Nesiritide), einem von BNP abgeleiteten Peptide oder einem BNP-Fusionsprodukte kombiniert werden. Die Kombination aus BNP und DPP-IV Inhibitor führt zu einer höheren Konzentration von BNP voller Länge (1-32) in vivo.
- 10 Die klinische Wirksamkeit der angegebenen Kombinationen überprüft man in klinischen Studien. Die Therapiedauer beträgt zwischen 1 Tag und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Kombination in der Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz wirksam ist, erkennt man darin, dass die Kombination im Vergleich zu einer anderen Therapie zu einer signifikanten Besserung der klinischen Situation führt (höhere
- 15 Herzauswurfleistung und/oder Rückgang einer pulmonalen Stauung, und/oder Rückgang des pulmonalen Wedge-Druckes, und/oder Reduktion der akuten Herzinsuffizienz bedingten Mortalität).

20 Beispiel 19: **Behandlung mit DPP-IV inhibitor bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

- In der Behandlung eines Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann ein erfindungsgemäßer DPP IV Inhibitor eingesetzt werden. Diese Behandlung führt zu einer höheren Konzentration von endogenem BNP voller Länge (1-32) in vivo. Die klinische Wirksamkeit dieser Therapie überprüft man in klinischen Studien. Die
- 25 Therapiedauer beträgt zwischen 2 Wochen und 6 Jahren. Den Nachweis, dass die Therapie in der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz wirksam ist, erkennt man darin, dass ein erfindungsgemäßer DPP-IV Inhibitor im Vergleich zu einer anderen Therapie oder zu Placebo zu einer signifikanten Besserung der klinischen Situation führt (seltener Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz,
- 30 längere Gehstrecke, höhere Belastbarkeit in der Ergometrie, höhere Herzauswurfleistung und/oder Rückgang einer pulmonalen Stauung, und/oder Reduktion der Herzinsuffizienz bedingten Mortalität).

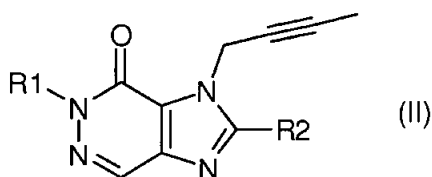
ANSPRÜCHE:

1. Verwendung eines DPP IV Inhibitors der Formel (I)



5

oder der Formel (II)



sowie eines seiner Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

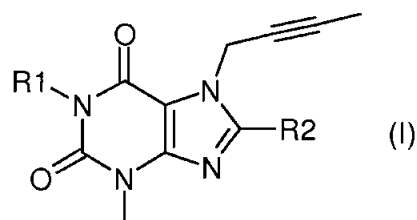
- R1** ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl, (Chinazolin-2-yl)methyl, (Chinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, oder (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl bedeutet und
- R2** 3-(R)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino oder (2-(S)-amino-propyl)-methylamino,

15

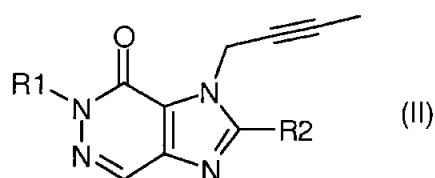
- für die Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung eines Patienten, bei dem eine physiologische Funktionsstörung diagnostiziert wurde, die ausgewählt ist aus der Gruppe Prä-Diabetes, Glukose-Intoleranz, pathologischer Nüchtern-Glukose, diabetischer Fuß, Diabetes-assoziiierter Ulkus, diabetische Hyperlipidämie, diabetische Dyslipidämie, neu diagnostizierter Typ 1 Diabetes, Gestations-Diabetes, Hyperglykämie, Adrenes postprandiales Syndrom und Herzinsuffizienz, oder zur therapeutischen Behandlung eines Patienten mit transplantierten Langerhansschen Inseln oder Beta-Zellen.

25

2. Verwendung eines DPP IV Inhibitors der Formel (I)



oder der Formel (II)



5

sowie eines seiner Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

R1 ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl, (Chinazolin-2-yl)methyl, (Chinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, oder (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl bedeutet und

R2 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino oder (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino.

für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Patienten, bei denen ein Prä-Diabetes oder ein manifester Typ 2 Diabetes diagnostiziert wurde, dadurch gekennzeichnet dass durch die Verwendung des Arzneimittels eine Verringerung des Risikos einer verschlechterten Glukose-Stoffwechsellage trotz Therapie, eines erhöhten HbA1c-Wertes trotz Therapie, einer Verschlechterung der Nüchternglukose trotz Therapie, der Notwendigkeit einer Insulin-Therapie, eines manifesten Typ 2 Diabetes, eines diabetischen Fußes, eines Diabetes-assoziierten Ulkus, einer diabetischen Hyperlipidämie, einer diabetischen Dyslipidämie oder einer makrovaskulären Komplikation erzielt wird.

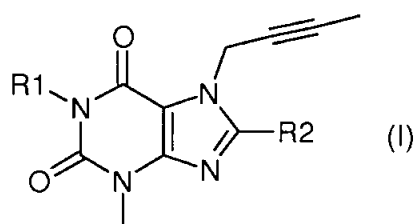
25

- 38 -

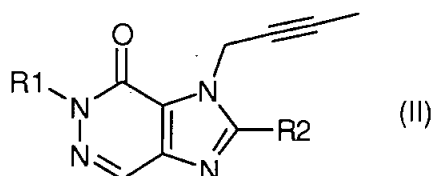
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet dass die makrovaskuläre Komplikation ausgewählt ist aus der Gruppe Myokardinfarkt, akutes Koronar-Syndrom, instabile Angina Pectoris, stabile Angina pectoris, hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kardiomyopathie, Linksherzinsuffizienz, 5 Rechtsherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und vaskuläre Restenose.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das 10 Arzneimittel der therapeutischen Behandlung eines Patienten dient, bei dem Prä-Diabetes, Glukose-Intoleranz oder pathologische Nüchtern-Glukose diagnostiziert wurde.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das 15 Arzneimittel der therapeutischen Behandlung eines Patienten dient, bei dem diabetische Hyperlipidämie oder diabetische Dyslipidämie diagnostiziert wurde.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das 20 Arzneimittel der therapeutischen Behandlung eines Gestations-Diabetes dient.
7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel der therapeutischen Behandlung einer Hyperglykämie oder eines Adrenergen postprandiales Syndroms dient.
- 25 8. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel der therapeutischen Behandlung einer Herzinsuffizienz dient.
9. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Verwendung des Arzneimittels das Risiko eines weiteren Anstieges des 30 HbA1c-Wertes, einer Verschlechterung der Nüchternglukose und der Notwendigkeit einer Insulin-Therapie verringert wird.

50

10. Verwendung eines DPP IV Inhibitors der Formel (I)



oder der Formel (II)



5

sowie eines seiner Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

R1 ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl, (Chinazolin-2-yl)methyl, (Chinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, oder (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl bedeutet und

10

R2 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino oder (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino,

zur Herstellung einer Arzneimittelkombination mit einem Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe anderer Antidiabetika; Wirkstoffen, die den Blutzuckerspiegel senken; Wirkstoffen die den Lipidspiegel im Blut senken; Wirkstoffen, die den HDL-Spiegel im Blut erhöhen; Wirkstoffen, die den Blutdruck senken; und Wirkstoffen, die bei der Behandlung von Atherosklerose oder Fettleibigkeit angezeigt sind.

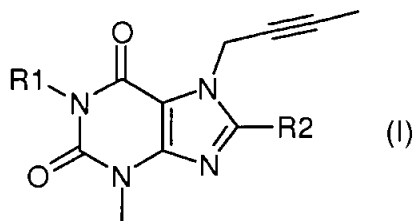
20

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Arzneimittelkombination eines DPP IV Inhibitors mit einem anderen Antidiabetikum oder einem Blutdruck-senkenden Wirkstoff hergestellt wird.

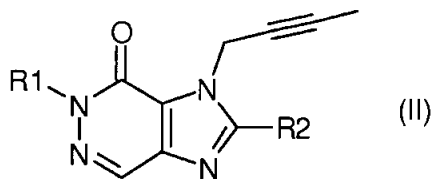
51

- 40 -

12. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Arzneimittelkombination eines DPP IV Inhibitors mit Metformin, Miglitol, Atorvastatin, Valsartan oder Telmisartan hergestellt wird.
- 5 13. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittelkombination der therapeutischen Behandlung eines Patienten dient, bei dem eine physiologische Funktionsstörung diagnostiziert wurde, die ausgewählt ist aus der Gruppe Prä-Diabetes, Glukose-Intoleranz, pathologischer Nüchtern-Glukose, diabetischer Fuß, Diabetes-assoziiertes
10 Ulkus, diabetische Hyperlipidämie, diabetische Dyslipidämie, neu diagnostizierter Typ 1 Diabetes, Gestations-Diabetes, Herzinsuffizienz, Hyperglykämie und Adrenerges postprandiales Syndrom.
14. Isolations- oder Aufbewahrungsmedium für Langerhansschen Inseln oder Beta
15 Zellen dadurch gekennzeichnet, dass das Medium zur Stärkung der Vitalität und der Sekretionskapazität der Zellen 1 nmol/l bis 1 µmol/l eines DPP IV Inhibitors enthält.
15. Medium gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Struktur des
20 DPP IV Inhibitors beschrieben wird durch die Formel (I)



oder die Formel (II)



- 25 sowie eines seiner Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

- R1** ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl, (Chinazolin-2-yl)methyl, (Chinoxalin-6-yl)methyl, (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl, 2-Cyano-benzyl, (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl, (3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-Methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, oder (4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl bedeutet und
- 5 **R2** 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino oder (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino.
15. Verfahren zur Stärkung der Vitalität und Sekretionskapazität von Langerhansschen Inseln oder Beta Zellen dadurch gekennzeichnet, dass während der
- 10 Isolierungs- und Transplantationsphase der Langerhansschen Inseln oder Beta Zellen dem Isolations- oder Aufbewahrungsmedium ein DPP IV Inhibitor in einer Konzentration zwischen 1 nmo/l und 1 µmo/l zugesetzt wird.
16. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einem DPP IV Inhibitor, dadurch
- 15 gekennzeichnet, dass beim Patienten eine physiologische Funktionsstörung diagnostiziert wurde, die ausgewählt ist aus der Gruppe Prä-Diabetes, Glukose-Intoleranz, pathologischer Nüchtern-Glukose, diabetischer Fuß, Diabetes-assoziiierter Ulkus, diabetische Hyperlipidämie, diabetische Dyslipidämie, neu diagnostizierter Typ 1 Diabetes, Gestations-Diabetes, Herzinsuffizienz,
- 20 Hyperglykämie und Adrenerges postprandiales Syndrom, oder zur Behandlung eines Patienten mit transplantierten Langerhansschen Inseln oder Beta-Zellen.
17. Verfahren zur Behandlung eines Prä-Diabetes oder Typ 2 Diabetes Patienten mit einem DPP IV Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass durch die
- 25 Behandlung eine Verringerung des Risikos einer verschlechterten Glukose-Stoffwechsellaage trotz Therapie, eines erhöhten HbA1c-Wertes trotz Therapie, einer Verschlechterung der Nüchternglukose trotz Therapie, der Notwendigkeit einer Insulin-Therapie, eines manifesten Typ 2 Diabetes, eines diabetischen Fußes, eines Diabetes-assoziierten Ulkus, einer diabetischen Hyperlipidämie,
- 30 einer diabetischen Dyslipidämie oder einer makrovaskulären Komplikation erzielt wird.
18. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einem DPP IV Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient an Herzinsuffizienz leidet.

Usos de inhibidores de DPP IV

Se describe el uso de inhibidores de DPP IV seleccionados para el tratamiento de trastornos funcionales fisiológicos, así como para la reducción del riesgo de la aparición de trastornos funcionales de este tipo en grupos de pacientes en riesgo. Adicionalmente, se describe el uso de los inhibidores de DPP IV mencionados en combinación con otros principios activos, con lo cual pueden alcanzarse resultados de tratamiento mejorados. Estos usos se pueden aprovechar para la preparación de medicamentos correspondientes.

La enzima DPP-IV, también conocida bajo la referencia CD26, es una proteasa de la serina, que en el caso de proteínas con un radical prolina o alanina en el extremo N-terminal, favorece la separación de dipéptidos. Inhibidores de DPP-IV afectan con ello al nivel en plasma de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1 y se consideran moléculas muy prometedoras para el tratamiento de diabetes mellitus.

A las enfermedades autoinmunes se les asocia el tipo 1 de diabetes mellitus, el cual se manifiesta, la mayoría de las veces, en jóvenes menores de 30 años. En el caso de una disposición genética correspondiente y bajo la influencia de diferentes factores se produce una insulitis con la subsiguiente destrucción de las células B, de manera que el páncreas sólo puede producir ya poco o nada de insulina.

Diabetes mellitus de tipo 2 no se considera como enfermedad autoinmune y se manifiesta en un valor de azúcar en sangre en ayunas que sobrepasa 125 mg de glucosa por dl de plasma, representando la determinación de los valores de glucosa en la sangre un procedimiento estándar en la analítica médica rutinaria. Se presenta una sospecha de prediabetes cuando el valor de azúcar en sangre en ayunas se encuentra por encima del valor normal máximo de 99 mg de glucosa por dl de plasma, pero no rebasa el valor límite de 125 mg de glucosa por dl de plasma, relevante para la diabetes. Se habla entonces también de glucosa en ayunas patológica (impaired fasting glucose). Otro indicio de prediabetes es una tolerancia perturbada a la glucosa, es decir un valor de azúcar en sangre de 140-199 mg de glucosa por dl de plasma, 2 horas después de la ingesta en

ayunas de 75 g de glucosa en el marco de un ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

Si se lleva a cabo un ensayo de tolerancia a la glucosa, entonces 2 horas después de la ingesta en ayunas de 75 g de glucosa el valor de
5 azúcar en sangre de un diabético se encuentra por encima de 199 mg de glucosa por dl de plasma. En un ensayo de tolerancia a la glucosa, se administran a la persona por investigar, después de un ayuno de 10-12 horas, 75 g de glucosa por vía oral y se calcula el valor de azúcar en sangre inmediatamente antes de la ingesta, así como 1 ó 2 horas después de la
10 ingesta de la glucosa. En una persona sana, el valor de azúcar en sangre antes de la ingesta oscila entre 60 y 99 mg por dl de plasma, una hora después de la ingesta, por debajo de los 200 mg por dl, y después de 2 horas, por debajo de los 140 mg por dl. Si el valor después de 2 horas se encuentra entre 140 y 199 mg, entonces se habla también de una tolerancia
15 perturbada a la glucosa o, algunas veces, de una intolerancia a la glucosa.

En el control terapéutico de la diabetes mellitus, el valor HbA1c, el producto de una glicación no enzimática de la cadena de hemoglobina B, tiene un significado sobresaliente. Dado que su formación depende esencialmente del nivel de azúcar en sangre y del tiempo de vida de los
20 eritrocitos, el HbA1c en el sentido de una "memoria de azúcar en sangre" refleja el nivel medio de azúcar en sangre de las últimas 4-12 semanas. Pacientes diabéticos, cuyo valor HbA1c está permanentemente bien ajustado mediante una terapia intensificada de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total de la muestra), están claramente mejor protegidos
25 frente a una microangiopatía diabética. Mediante terapias de diabetes disponibles se puede alcanzar en el diabético una mejora media del valor HbA1c del orden de magnitud de 1,0 – 1,5 %. Esta reducción del valor HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos como para llegar al intervalo objetivo deseado de < 6,5 % y, preferiblemente, < 6 % HbA1c.

30 Un indicio particularmente fuerte de la presencia de la perturbación compleja del metabolismo de una prediabetes es cuando se puede detectar una resistencia a la insulina. Así, puede ser que una persona necesite 2-3 veces más cantidad de insulina formada de modo endógeno que otra

persona para mantener una glucosa-hemostasis. Como método más representativo para la determinación de la resistencia a la insulina sirve el ensayo de clamp euglucémico-hiperinsulinémico. La relación insulina a glucosa se determina en el marco de una técnica de infusión combinada de insulina-glucosa. Se habla de una resistencia a la insulina cuando la absorción de glucosa está por debajo del percentil 25 de la población investigada en segundo plano (definición de la OMS). Algo menos complejo que el ensayo de clamp son los denominados modelos mínimos, en los que, durante un ensayo intravenoso de tolerancia a la glucosa, se miden, a intervalos cronológicamente establecidos, concentraciones de insulina y glucosa en la sangre y, a partir de ello, se calcula la resistencia a la insulina. Otro método de determinación es el modelo matemático HOMA. La resistencia a la insulina se calcula a través de la glucosa en plasma en ayunas y la concentración de insulina en ayunas. En el marco de este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica. Para una evaluación de la resistencia a la insulina en la práctica diaria, estos procedimientos son poco apropiados. En la vida diaria clínica se toman, por lo general, otros parámetros para valorar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, para ello se recurre, p. ej, a la concentración de triglicéridos en plasma del paciente, ya que niveles incrementados en triglicéridos se correlacionan de manera significativa con la presencia de una resistencia a la insulina.

En la práctica se parte del hecho, de forma algo simplificada, de que personas son resistentes a la insulina cuando presentan al menos 2 de las siguientes propiedades:

- 1) sobrepeso u obesidad
- 2) hipertensión
- 3) dislipidemia (contenido alterado de la sangre en lípidos totales)
- 4) por lo menos un pariente de primer grado al que se hubo diagnosticado una tolerancia a la glucosa alterada o diabetes de tipo 2.

Sobrepeso significa en este caso que el Índice de Masa Corporal (BMI - siglas en inglés) oscila entre 25 y 30 kg/m², representando el BMI el

cociente del peso corporal en kg y del cuadrado del tamaño del cuerpo en metros. En el caso de obesidad manifiesta, el BMI es 30 kg/m^2 o mayor.

De la definición anterior de la resistencia a la insulina se ve claramente que para su tratamiento se indican y son apropiados agentes
5 hipotensores sanguíneos cuando en el paciente se comprueba, entre otros, la propiedad hipertensión.

Un indicio similar de la prediabetes es cuando se cumplen las condiciones para el síndrome metabólico, cuya característica principal es la resistencia a la insulina. Conforme a las directrices ATP IHINCEP (Executive
10 Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) en el Journal of the American Medical Association 285:2486-2497, 2001) se habla de síndrome metabólico cuando un paciente presenta al menos 3 de las siguientes propiedades:

- 1) Obesidad abdominal, definida como medida de la talla >40 pulgadas ó
15 102 cm en el caso de hombres y >35 pulgadas ó 94 cm en el caso de mujeres
- 2) valores de triglicéridos $>150 \text{ mg/dl}$
- 3) valores de colesterol HDL $<40 \text{ mg/dl}$ en hombres
- 4) hipertensión $>130/>85 \text{ mm de Hg}$
- 20 5) azúcar en sangre en ayunas de $>110 \text{ mg/dl}$

A partir de esta definición del síndrome metabólico resulta inmediatamente evidente que para su tratamiento son adecuados agentes hipotensores sanguíneos cuando en el paciente se comprueba, entre otros, hipertensión sanguínea.

25 También un valor en sangre de triglicéridos de más de 150 mg/dl permite sospechar la presencia de prediabetes. Esta sospecha se refuerza con valores bajos en sangre de colesterol HDL. En las mujeres, los valores por debajo de 55 mg por dl de plasma, en los hombres, los valores por debajo de 45 mg por dl de plasma deben considerarse demasiado bajos. La
30 determinación de triglicéricos y colesterol HDL en la sangre pertenece asimismo a los procedimientos estándares en la analítica médica y se describe, por ejemplo, en: Thomas L (ed.): Labor und Diagnose", TH-Books

Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/ Main, 2000. Hay mayor sospecha de prediabetes cuando los valores de azúcar en sangre en ayunas superan al mismo tiempo 99 mg de glucosa por dl de plasma.

5 Como diabetes de gestación (diabetes inducida por el embarazo) se designa una forma de la diabetes que se origina durante el embarazo y que inmediatamente después del nacimiento se suspende de nuevo la mayoría de las veces. Una diabetes de gestación se diagnostica por medio de un ensayo de rastreo que se lleva a cabo entre las 24^a y 28^a semanas de embarazo. En este caso se trata, la mayoría de las veces, de un sencillo
10 ensayo de búsqueda, en el que se determina el valor de glucosa una hora después de la administración de 50 g de solución de glucosa. Si este valor de 1h se encuentra por encima de 140 mg/dl, entonces existe la sospecha de la presencia de una diabetes de gestación. La aclaración definitiva puede efectuarse mediante un ensayo estándar de tolerancia a la glucosa con 75 g
15 de glucosa.

La hiperglucemia describe un trastorno funcional en el que se mide en sangre un nivel de glucosa demasiado alto, a saber en estado en ayunas (valor de glucosa incrementado de 100-125 mg/dl o valor diabético-hiperglucémico de >125 mg/dl, comparado con el valor normal <100 mg/dl,) o en estado no en ayunas (valor incrementado de glucosa de >180 mg/dl).
20

Por un síndrome postprandial adrenérgico (hipoglucemia reactiva) el médico entiende un trastorno funcional en el que un nivel de insulina desproporcionadamente elevado conduce a una disminución del nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia), provocada por una desproporción entre
25 hidratos de carbono rápidamente degradados y niveles de insulina elevados que se mantienen durante más tiempo después de una comida.

Como pie diabético se designan lesiones en el pie como consecuencia de una diabetes mellitus, cuya causa primaria es una polineuropatía, que se remonta a un control insuficiente del metabolismo. Un
30 pie diabético se diagnostica mediante la aparición de lesiones típicas (p. ej. úlceras) en el caso de una Diabetes mellitus establecida.

Como úlceras asociadas a diabetes se designa un defecto inflamatorio ulcerado de la piel en el caso de un paciente con diabetes mellitus. Una

úlceras asociadas a diabetes se diagnostican con ayuda de la anamnesis típica e inspección corporal (p. ej. inspección del pie).

Se habla de una hiperlipidemia diabética, cuando en el caso de un paciente con diabetes mellitus se ha producido un aumento del colesterol total o típicamente, en el caso de la hiperlipidemia diabética, a un aumento
5 total de los triglicéridos del plasma con o sin una reducción del colesterol HDL.

Se habla de una dislipidemia diabética, cuando ciertamente no está incrementado el colesterol total, pero se ha modificado el reparto en colesterol HDL y LDL, es decir, el paciente tiene un valor de colesterol HDL
10 demasiado bajo (p. ej. <55 mg/dl para mujeres y <45 mg/dl para hombres).

Se habla de una insuficiencia cardíaca, cuando síntomas subjetivos o hallazgos objetivos apuntan a un debilitamiento del corazón para efectuar la función de volumen cardíaco necesario. Síntomas subjetivos pueden ser, p. ej., disnea bajo sobrecarga o en reposo. Hallazgos objetivos incluyen una
15 función de volumen cardíaco reducido del corazón en ultrasonidos (fracción de eyección disminuida), congestión de los pulmones en la imagen por rayos X y/o un recorrido de marcha reducido.

Algunos inhibidores de DPP IV seleccionados se adecúan especialmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento
20 terapéutico de pacientes a los que les fue diagnosticado un trastorno funcional médico o fisiológico, seleccionado del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa (impaired glucose tolerance), glucosa en ayunas patológica (impaired fasting glucose), pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1
25 de nuevo diagnóstico (para mantener una secreción restante de insulina del páncreas), diabetes de gestación (diabetes inducida por el embarazo), hiperglucemia, síndrome postprandial adrenérgico (hipoglucemia reactiva) o insuficiencia cardíaca.

Estos medicamentos también se pueden utilizar para reducir el riesgo
30 de que, a pesar de la terapia, se produzca una situación metabólica de la glucosa empeorada, un valor de HbA1c incrementado, un valor de glucosa en ayunas empeorado, una diabetes tipo 2 manifiesta, un pie diabético, una úlcera asociada a diabetes, una hiperlipidemia diabética o una dislipidemia

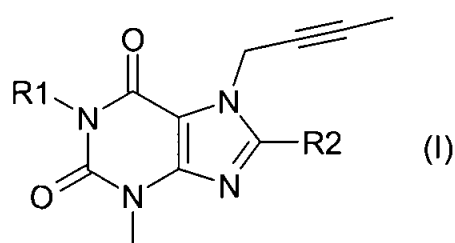
diabética, que, a pesar de la terapia, sea necesario un tratamiento con insulina, o que se manifiesten complicaciones macrovasculares.

Ejemplos de complicaciones macrovasculares de este tipo son infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía hemorrágica o isquémica, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca global, alteraciones del ritmo cardíaco y restenosis vascular. Estas complicaciones macrovasculares son conocidas por el experto en la materia y están ampliamente descritas en los actuales libros de texto.

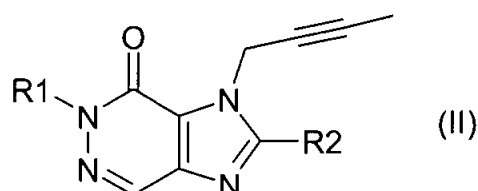
Además de ello, las sustancias son adecuadas para reforzar, después de realizado el trasplante de islotes de Langerhans o de células beta, la vitalidad y capacidad de secreción de las células y, con ello, garantizar un transcurso favorable después del trasplante. Junto a ello, las sustancias también se pueden emplear durante la fase de aislamiento y trasplante de islotes de Langerhans o células beta, añadiéndose al medio habitual de aislamiento o de conservación las sustancias mencionadas en una concentración adecuada de 1 nmol/l a 1 μ mol/l, preferiblemente en una concentración de 1 nmol/l a 100 nmol/l. Con ello, se alcanza una mejora de la calidad del material a trasplantar. En particular, en combinación con cantidades añadidas de GLP-1 (Glucagon like peptide 1 - péptido similar a glucagón 1), preferiblemente en una concentración de 1-100 nmol/l se alcanza una mejora de la calidad. Medios de aislamiento o de conservación correspondientes, así como correspondientes procedimientos para el refuerzo de la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta mediante la adición de inhibidores de DPP IV a los medios utilizados son otro objeto de la invención.

Finalmente, los inhibidores mencionados se adecuan para el tratamiento de diferentes formas de artritis, ante todo de artritis reumatoide.

Conforme a la presente invención, inhibidores de DPP IV seleccionados se pueden describir por la fórmula (I)



o la fórmula (II)

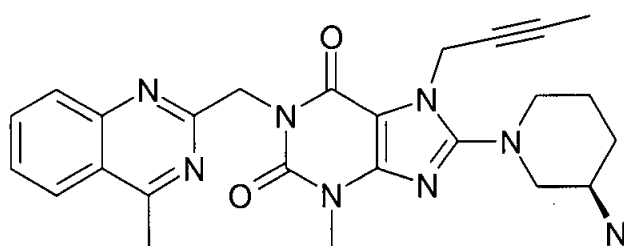


5

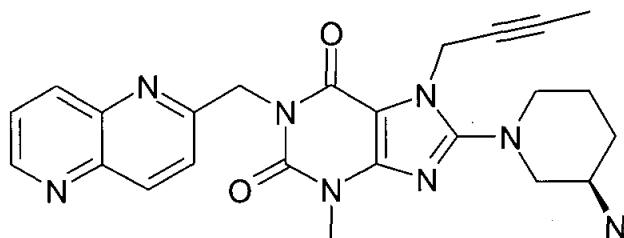
en donde **R1** significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** significa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

Inhibidores de DPP IV particularmente preferidos son los siguientes compuestos y sus sales terapéuticamente activas:

- 15 • 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(142):

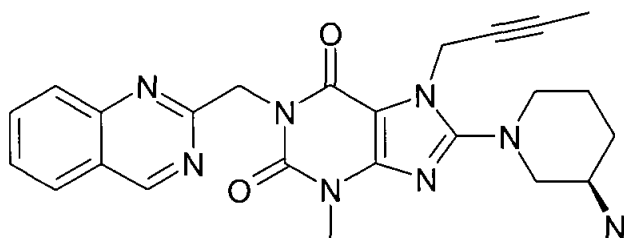


- 1-[[[1,5]-naftiridin-2-il]metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(252)):

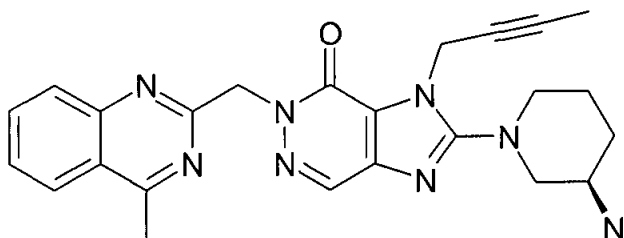


5

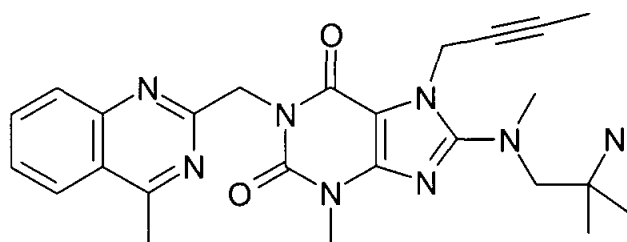
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(80)):



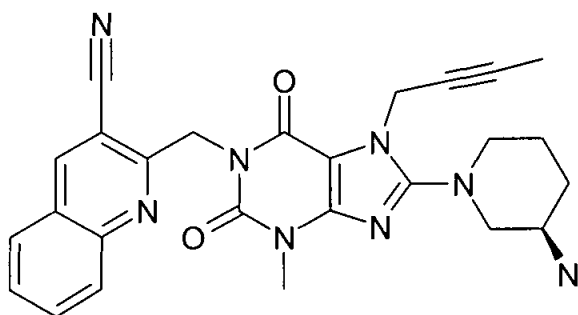
- 10
- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (véase el documento WO 2004/050658, Ejemplo 136):



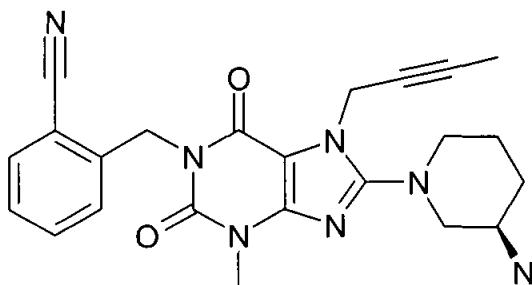
- 15
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(1)):



- 5 • 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(30)):

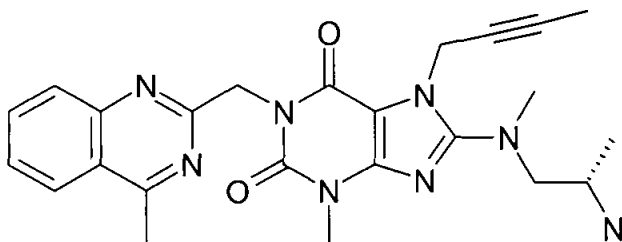


- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(39)):

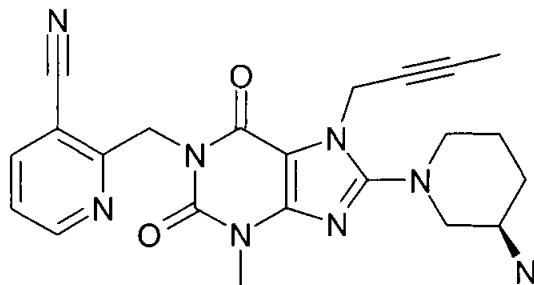


10

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

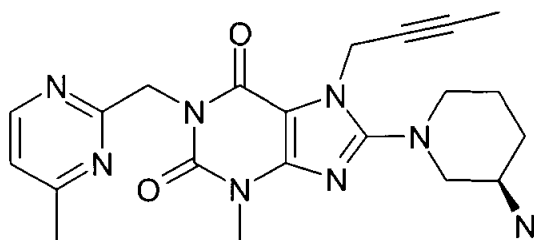


- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (veáse el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(52)):



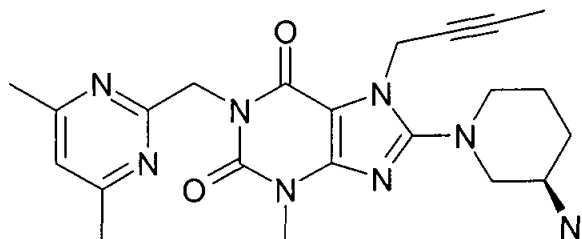
5

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



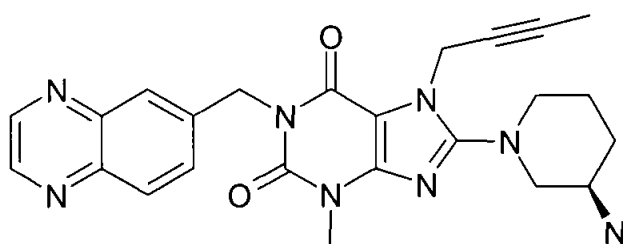
10

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



15

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



- Estos inhibidores de DPP IV destacan de inhibidores de DPP IV estructuralmente equiparables, dado que unen un extraordinario poder de acción y duración del efecto con favorables propiedades farmacológicas, selectividad del receptor y un favorable perfil de efectos secundarios o determinan, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, inesperadas ventajas o mejoras en la terapia. Su preparación se da a conocer en los documentos indicados.
- 10 Dado que a menudo se manifiestan al mismo tiempo diferentes trastornos funcionales metabólicos, no es raro que esté indicado combinar entre sí varios principios activos diferentes. Así, en función de los trastornos funcionales diagnosticados, se pueden alcanzar resultados de tratamiento mejorados cuando un inhibidor de DPP IV se combina con un principio activo
- 15 seleccionado del grupo de otros antidiabéticos, ante todo principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre o el nivel de lípidos en la sangre, que aumentan el nivel de HDL en la sangre, que reducen la presión sanguínea o que están indicados en el tratamiento de aterosclerosis u obesidad.
- 20 La dosificación necesaria de los inhibidores de DPP IV se encuentra, en el caso de administración intravenosa, en 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente 0,25 mg a 5 mg, y en el caso de administración oral, en 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente 2,5 mg a 50 mg, en cada caso 1 a 4 veces al día. Para ello, los compuestos, eventualmente en combinación con otra
- 25 sustancia activa, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico,

carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

- 5 Por lo tanto, los inhibidores de DPP IV son preparados por el experto en la materia, utilizando coadyuvantes de formulación admitidos, según procedimientos tales como se describen en el estado conocido de la técnica. Ejemplos de coadyuvantes de este tipo son agentes diluyentes, aglutinantes, soportes, sustancias de carga, agentes deslizantes, agentes niveladores, retardadores de la cristalización, agentes desintegrantes, solubilizadores, 10 agentes colorantes, agentes reguladores del pH, tensioactivos y emulsionantes.

- Agentes diluyentes adecuados son, por ejemplo, polvo de celulosa, hidrógeno-fosfato de calcio, eritrita, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), 15 manitol, almidón pregelatinizado o xilita.

- Aglutinantes adecuados son, por ejemplo, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa 20 poco sustituida.

Agentes deslizantes adecuados son, por ejemplo, talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidratado o estearato de magnesio.

- Agentes desintegrantes adecuados son, por ejemplo, almidón de maíz 25 o crospovidona.

Procedimientos adecuados para la preparación de formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de DPP IV de acuerdo con la invención son

- compresión directa del principio activo en mezclas de polvos con coadyuvantes de la compresión adecuados;
- 30 • granulación con coadyuvantes adecuados y subsiguiente mezcladura con coadyuvantes adecuados y subsiguiente compresión, así como revestimiento con una película; o
- llenado de mezclas de polvo o granulados en cápsulas.

Procedimientos de granulación adecuados son

- granulación en húmedo en el mezclador intensivo con subsiguiente secado en lecho fluido;
- 5 • granulación en un solo recipiente;
- granulación en lecho fluido; o
- granulación en seco (p. ej. por compactación con rodillos) con coadyuvantes adecuados y subsiguiente compresión o envasado en cápsulas.

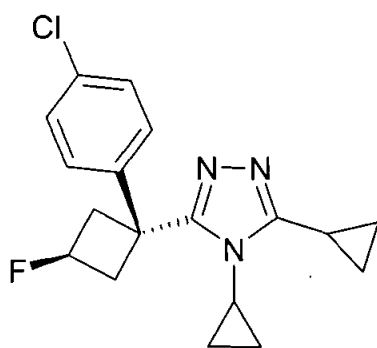
10

Los inhibidores de DPP IV mencionados se pueden utilizar también en combinación con otros principios activos, con lo cual pueden alcanzarse resultados de tratamiento mejorados. Un tratamiento de combinación de este tipo puede efectuarse como combinación libre de los principios activos o en
15 forma de una combinación fijada, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Formulaciones farmacéuticas del participante en la combinación, necesarias para ello, se pueden obtener comercialmente como medicamentos o se pueden formular según procedimientos habituales por el experto en la materia. Los principios activos obtenibles comercialmente como
20 medicamentos están descritas múltiples veces en el estado conocido de la técnica, por ejemplo en la lista de medicamentos de tirada anual „Rote Liste®“ de la Asociación Federal de la Industria Farmacéutica o en la recopilación, actualizada cada año, de las informaciones del fabricante de medicamentos de prescripción con receta, mencionadas „Physicians' Desk
25 Reference“.

Ejemplos de participantes en la combinación antidiabéticos son metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de
30 PPAR gamma tales como metaglidazas; agonistas de PPAR-gamma tal como GI 262570; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, muraglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta; activadores de AMPK tal como AICAR;

- inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de CGRP de células beta pancreáticas tales como agonistas del receptor de SMT3 y GPR119; inhibidores de 11 β -HSD; agonistas de FGF19 o análogos; bloqueadores de
- 5 alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas de alfa2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-DNS-insulina aspart, insulina NPH, insulina detemir, insulina suspensión en zinc e insulina glargina; péptidos inhibidores gástricos (Gastric Inhibitory Peptide - GIP); pramlintida; amilina o GLP-1 y
- 10 análogos de GLP-1 tales como exendina-4; inhibidores de SGLT2 tal como KGT-1251; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa; moduladores de la glucogenofosforilasa; antagonistas del receptor de glucagon; inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK - siglas
- 15 en inglés); inhibidores de piruvatodeshidrogenasaquinasa (PDK - siglas en inglés); inhibidores de tirosina-quinasa (50 mg a 600 mg) tales como la quinasa del receptor de PDGF (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); moduladores de glucoquinasa/proteína reguladora, incluidos activadores de
- 20 glucoquinasa; inhibidores de glucogenosintasaquinasa; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa tipo 2 que contiene el dominio SH2 (SHIP2 - siglas en inglés); inhibidores de IKK tal como salicilato de alta dosificación; inhibidores de JNK1; inhibidores de proteinaquinasa C-theta; agonistas beta 3 tal como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron,
- 25 FMP825; inhibidores de aldosa-reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; inhibidores de SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; y otros inhibidores de DPP IV.
- 30 Ejemplos de inhibidores de 11 β -HSD1 se describen en los documentos
WO 2007/013929, WO 2007/007688, WO 2007/003521, WO 2006/138508, WO 2006/135795, WO 2006/135667, WO 2006/134481, WO 2006/134467,

WO 2006/132436, WO 2006/132197, WO 2006/113261, WO 2006/106423,
WO 2006/106052, WO 2006/105127, WO 2006/104280, WO 2006/100502,
WO 2006/097337, WO 2006/095822, WO 2006/094633, WO 2006/080533,
WO 2006/074330, WO 2006/074244, WO 2006/068992, WO 2006/068991,
5 WO 2006/068199, WO 2006/066109, WO 2006/055752, WO 2006/053024,
WO 2006/051662, WO 2006/050908, WO 2006/049952, WO 2006/048750,
WO 2006/048331, WO 2006/048330, WO 2006/040329, WO 2006/037501,
WO 2006/030805, WO 2006/030804, WO 2006/017542, WO 2006/024628,
WO 2006/024627, WO 2006/020598, WO 2006/010546, WO 2006/002349,
10 WO 2006/002350, WO 2006/012173, WO 2006/012227, WO 2006/012226,
WO 2006/000371, WO 2005/118538, WO 2005/116002, WO 2005/110992,
WO 2005/110980, WO 2005/108359, WO 2005/108361, WO 2005/108360,
WO 2005/108368, WO 2005/103023, WO 2005/097764, WO 2005/097759,
WO 2005/095350, WO 2005/075471, WO 2005/063247, WO 2005/060963,
15 WO 2005/047250, WO 2005/046685, WO 2005/044192, WO 2005/042513,
WO 2005/016877, WO 2004/113310, WO 2004/106294, WO 2004/103980,
WO 2004/089896, WO 2004/089380, WO 2004/089471, WO 2004/089470,
WO 2004/089367, WO 2005/073200, WO 2004/065351, WO 2004/058741,
WO 2004/056745, WO 2004/056744, WO 2004/041264, WO 2004/037251,
20 WO 2004/033427, WO 2004/011410, WO 2003/104208, WO 2003/104207,
WO 2003/065983, WO 2003/059267, WO 2003/044009, WO 2003/044000,
WO 2003/043999, WO 2002/076435, WO 2001/090094, WO 2001/090093,
WO 2001/090092, WO 2001/090091, WO 2001/090090, US 2007/049632,
US 2006/148871, US 2006/025445, US 2006/004049, US 2005/277647,
25 US 2005/261302, US 2005/245534, US 2005/245532, US 2005/245533 y
JP 2005/170939. Un representante de un inhibidor de 11 β -HSD1 a título de
ejemplo es el compuesto:



así como sus sales.

Ejemplos de moduladores de la glucogenofosforilasa se describen en los documentos

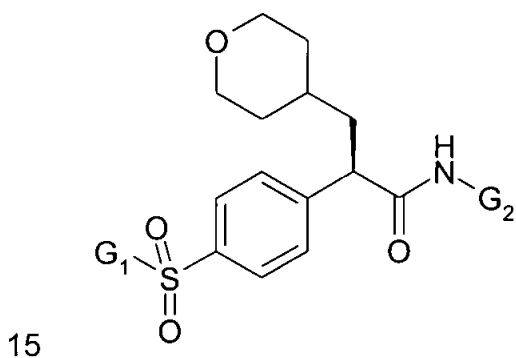
- 5 WO 2006/126695, WO 2006/082401, WO 2006/082400, WO 2006/059165, WO 2006/059164, WO 2006/059163, WO 2006/056815, WO 2006/055463, WO 2006/055462, WO 2006/055435, WO 2006/053274, WO 2006/052722, WO 2005/085245, WO 2005/085194, WO 2005/073231, WO 2005/073230, WO 2005/073229, WO 2005/067932, WO 2005/020987, WO 2005/020986,
10 WO 2005/020985, WO 2005/019172, WO 2005/018637, WO 2005/013981, WO 2005/013975, WO 2005/012244, WO 2004/113345, WO 2004/104001, WO 2004/096768, WO 2004/092158, WO 2004/078743, WO 2004/072060, WO 2004/065356, WO 2004/041780, WO 2004/037233, WO 2004/033416, WO 2004/007455, WO 2004/007437, WO 2003/104188, WO 2003/091213,
15 WO 2003/084923, WO 2003/084922, WO 2003/074532, WO 2003/074531, WO 2003/074517, WO 2003/074513, WO 2003/074485, WO 2003/074484, WO 2003/072570, WO 2003/059910, WO 2003/037864, WO 2002/096864, WO 2002/020530, WO 2001/094300, WO 2000/123347, WO 1996/39384, WO 1996/39385, EP 1391460, EP 1136071, EP 1125580, EP 1088824,
20 EP 0978279, JP 2004196702, US 2004/002495, US 2003/195243 y US 5998463.

Ejemplos de activadores de glucoquinasa se describen en los documentos

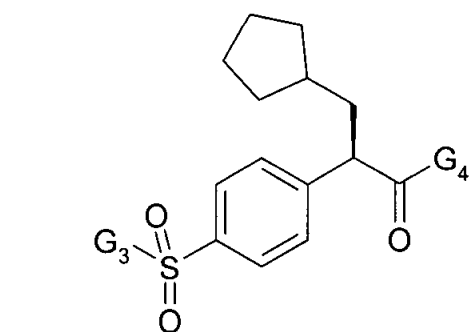
- WO 2007/017649, WO 2007/007910, WO 2007/007886, WO 2007/007042,
25 WO 2007/007041, WO 2007/007040, WO 2007/006814, WO 2007/006761, WO 2007/006760, WO 2006/125972, WO 2006/125958, WO 2006/112549, WO 2006/059163, WO 2006/058923, WO 2006/049304, WO 2006/040529,

WO 2006/040528, WO 2006/016194, WO 2006/016178, WO 2006/016174,
WO 2005/121110, WO 2005/103021, WO 2005/095418, WO 2005/095417,
WO 2005/090332, WO 2005/080360, WO 2005/080359, WO 2005/066145,
WO 2005/063738, WO 2005/056530, WO 2005/054233, WO 2005/054200,
5 WO 2005/049019, WO 2005/046139, WO 2005/045614, WO 2005/044801,
WO 2004/081001, WO 2004/076420, WO 2004/072066, WO 2004/072031,
WO 2004/063194, WO 2004/063179, WO 2004/052869, WO 2004/050645,
WO 2004/031179, WO 2004/002481, WO 2003/095438, WO 2003/080585,
WO 2003/055482, WO 2003/047626, WO 2003/015774, WO 2003/000267,
10 WO 2003/000262, WO 2002/048106, WO 2002/046173, WO 2002/014312,
WO 2002/008209, WO 2001/085707, WO 2001/085706, WO 2001/083478,
WO 2001/083465, WO 2001/044216 y WO 2000/058293.

Representantes a título de ejemplo de activadores de glucoquinasa
son los compuestos



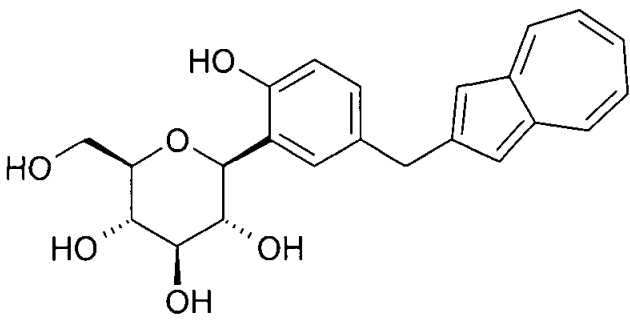
en donde G₁ significa ciclopropilo o ciclobutilo y G₂ significa 5-fluoro-tiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo o pirazin-2-ilo; y



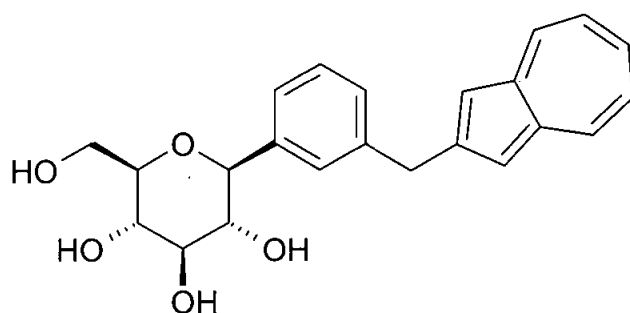
en donde G₃ significa metilo o etilo y G₄ significa tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo o pirazin-2-ilo, así como sus sales.

Ejemplos de inhibidores de SGLT1 o SGLT2 se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/108842, WO 2006/087997, WO 2006/080577, WO 2006/080421, WO 2006/073197, WO 2006/064033, WO 2006/062224, WO 2006/054629, WO 2006/037537, WO 2006/035796, 5 WO 2006/018150, WO 2006/008038, WO 2006/002912, WO 2006/010557, WO 2006/011502, WO 2006/011469, WO 2005/121161, WO 2005/012326, WO 2005/095429, WO 2005/095372, WO 2005/095373, WO 2005/092877, WO 2005/085267, WO 2005/085265, WO 2005/085237, WO 2005/063785, WO 2005/021566, WO 2005/012243, WO 2005/012242, WO 2005/012326, 10 WO 2005/012318, WO 2005/011592, WO 2004/113359, WO 2004/099230, WO 2004/089967, WO 2004/089966, WO 2004/087727, WO 2004/080990, WO 2004/058790, WO 2004/052903, WO 2004/052902, WO 2004/019958, WO 2004/018491, WO 2004/014932, WO 2004/014931, WO 2004/013118, WO 2003/099836, WO 2003/080635, WO 2003/020737, WO 2003/011880, 15 WO 2003/000712, WO 2002/098893, WO 2002/088157, WO 2002/083066, WO 2002/068440, WO 2002/068439, WO 2002/064606, WO 2002/053573, WO 2002/044192, WO 2002/036602, WO 2002/028872, WO 2001/074835, WO 2001/074834, WO 2001/068660, WO 2001/027128, WO 2001/016147, JP 2005247834, JP 2004359630, JP 2004196788, JP 2003012686 y 20 US 2006/063722.

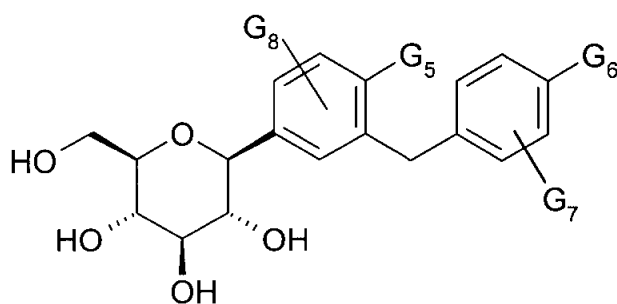
Representantes a título de ejemplo de inhibidores de SGLT1 o SGLT2 son los siguientes compuestos y sus sales o sus complejos con aminoácidos naturales



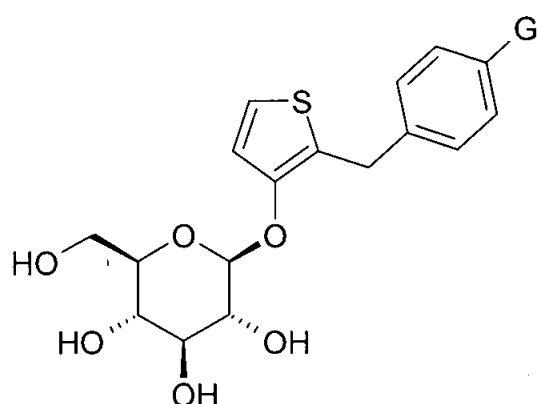
72



así como

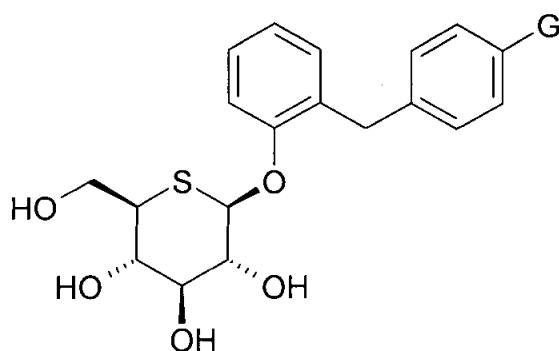


- 5 en donde G_5 y G_8 , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; y
- 10 G_6 significa fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxiprop-2-iletinilo, 2-metoxiprop-2-iletinilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropirán-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi y N-acetilpiperidin-4-iloxi; y
- 15 G_7 significa hidrógeno o fluoro;



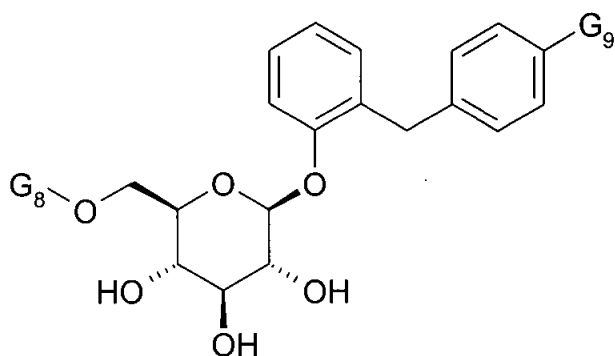
en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi;

5



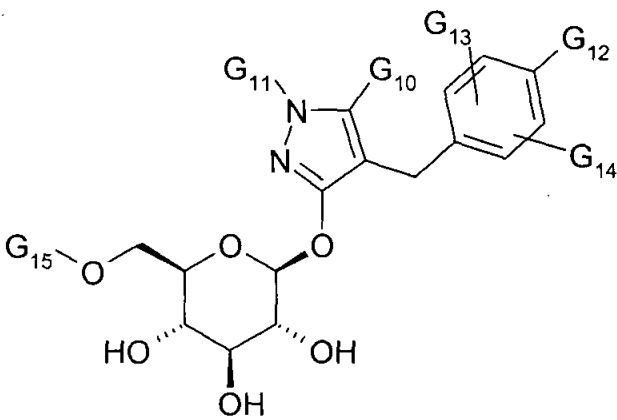
en donde G significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi;

10



en donde G₈ significa hidrógeno, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo y

G₉ significa fluoro, cloro, metilo, etilo, etinilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 3-tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi; así como



en donde significan:

G₁₀ alquilo C₁₋₃ o perfluoro-alquilo C₁₋₃;

G₁₁ hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o perfluoro-alquilo C₁₋₃;

- 10 G₁₂ fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alquiltio C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perfluoro-alquilo C₁₋₃, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi ó 4-tetrahidropiraniloxi; y

- 15 G₁₃ y G₁₄, independientemente uno de otro, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de fluoro, alquiltio C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perfluoro-alquilo C₁₋₃; y

G₁₅ hidrógeno, alcanoílo C₂₋₂₀, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o benzoílo.

- 20 Un ejemplo particularmente preferido de un participante en la combinación antidiabético es metformina en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 500 mg ó 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día), o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg 1-2 veces al día, o metformina retardada en dosificaciones de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o, preferiblemente, de 500 mg a 1000 mg 1-2 veces al día o de
- 25 aproximadamente 500 mg a 2000 mg 1 vez al día. Otro ejemplo particularmente preferido es pioglitazona en una dosificación de

75

aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg ó 45 mg 1 vez al día. Otro ejemplo particularmente preferido es miglitol en una dosificación de aproximadamente 10 mg a 50 mg o de hasta 100 mg 1-3 veces al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen el nivel de

5 lípidos en la sangre son inhibidores de HMG-CoA-reductasa tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina; fibratos tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, etofibrato y etofilinclofibrato; ácido nicotínico y sus derivados tal como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR-delta;

10 inhibidores de la acil-coenzima A:colesterolaciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tal como avasimiba; inhibidores de la resorción de colesterol tal como ezetimiba; sustancias que se fijan a ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; inhibidores del transporte de ácidos biliares; principios activos moduladores de HDL tales como D4F, D4F

15 inversa, principios activos moduladores de LXR y principios activos moduladores de FXR; inhibidores de CETP tales como torcetrapib, JTT-705 o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572; moduladores del receptor de LDL; y ARN antisentido de ApoB100. Un ejemplo particularmente preferido es atorvastatina en una dosificación de

20 aproximadamente 1 mg a 40 mg o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

Ejemplos de participantes en la combinación que reducen la tensión sanguínea son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; diuréticos tales como hidroclorotiazida, cloortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona,

25 amilorida y triamteren; bloqueadores del canal del calcio tales como amlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamil, galopamil y diltiazem; inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril,

30 enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs - siglas en inglés) tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan. Ejemplos particularmente preferidos son metoprolol en una

dosificación de 50 mg a 200 mg al día, amlodipina en una dosificación de 2,5 mg a 10 mg al día, ramipril en una dosificación de 2,5 mg a 15 mg al día, valsartan en una dosificación de 80 a 160 mg al día, y telmisartan en una dosificación de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg al día.

- 5 Ejemplos de participantes en la combinación que aumentan el nivel de HDL en la sangre son inhibidores de la proteína de transferencia del éster colesterílico (CETP - siglas en inglés); inhibidores de la lipasa endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXRalfa/beta y sustancias que
10 aumentan la expresión y/o concentración en plasma de apolipoproteína A-I.

- Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la obesidad son sibutramina; tetrahidrolipstatina (orlistat); alizima; dexfenfluramina; axoquina; antagonistas del receptor de cannabinoides 1 tal como el antagonista de CB1 rimonobant; antagonistas del receptor de MCH-
15 1; agonistas del receptor de MC4; antagonistas de NPY5 así como de NPY2; agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; agonistas del receptor 5HT2c tal como APD 356; inhibidores de miostatina; Acrp30 y adiponectina; inhibidores de la esteroil CoA desaturasa (SCD1); inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS - siglas en inglés); agonistas del receptor
20 CCK; moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; antagonistas del receptor de orexina; y tesofensina.

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

- Ejemplos de participantes en la combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca son bloqueadores beta tales como atenolol, bisoprolol,
30 celiprolol y metoprolol; diuréticos tales como hidroclorotiazidas, clorotalidon, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamteren; inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y

trandolapril; así como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs - siglas en inglés) tales como telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan y eprosartan; glucósidos cardiacos tales como digoxina y digitoxina; bloqueadores alfa/beta combinados tal como carvedilol;

5 péptidos natriuréticos de tipo B (BNP - siglas en inglés) y péptidos derivados de BNP y productos de fusión de BNP. Ejemplos particularmente preferidos son metoprolol en una dosificación de 50 mg a 200 mg al día, ramipril en una dosificación de 2,5 mg a 15 mg al día, valsartan en una dosificación de 80 a 160 mg al día, telmisartan en una dosificación de 20 mg a 320 mg o de

10 40 mg a 160 mg al día, eplererona en una dosificación de 25-100 mg, digoxina en una dosificación de 0,25 mg a 0,6 mg al día, carvedilol en una dosificación de 3,25 mg a 100 mg, BNP (p. ej. nesiritida) en una dosificación de 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min.

Combinaciones de medicamentos de los inhibidores de DPP IV

15 seleccionados contienen, por ejemplo, 1,75 mg a 10,5 mg de glibenclamida, 500 mg a 3000 mg de tolbutamida, 0,5–6 g de glimepirida, 2,5 mg a 40 mg de glipizida, 1-4 x 30 mg de gliquidona, hasta 3 x 25 mg de glibornurida, 80 mg a 160 mg de gliclazida; 500 mg a 1000 mg, preferiblemente 500 mg, 850 mg ó 1000 mg de metformina; 60 mg a 180 mg de nateglinida; 0,25 mg

20 a 4 mg de repaglinida; 2 mg a 45 mg de tiazolidindiona; 200 mg a 600 mg de metaglidazas; 2,5 mg a 5 mg de moduladores de PPAR gamma/alfa; 0,1 mg a 100 mg de bloqueadores de alfa-glucosidasa; 1-250 UI de insulina; 15 µg a 120 µg de pramlintida; 5 mg a 80 mg de estatina; 50 mg a 1000 mg de fibrato; 1000 mg a 3000 mg de ácido nicotínico o derivado de ácido

25 nicotínico; aproximadamente 250 mg de acipimox; aproximadamente 10 mg de un inhibidor de la resorción de colesterol; 0,5 g a 30 g de una sustancia que se fija a ácidos biliares; 10 mg a 600 mg y, preferiblemente, 10 mg a 120 mg de inhibidor de CETP; 2,5 mg a 100 mg de bloqueador beta; 3 mg a 200 mg de diurético; 2,5 mg a 500 mg de bloqueadores del canal del calcio; 1 mg

30 a 40 mg de inhibidores de ECA; 5 mg a 600 mg de bloqueadores del receptor de angiotensina II; 10 mg a 15 mg de sibutramina; aproximadamente 120 mg de orlistat; 15 mg a 30 mg de dexfenfluramina; ó 5 mg a 20 mg de antagonista del receptor de cannabinoides, eplerenona en

78

una dosificación de 25 mg a 100 mg; digoxina en una dosificación de 0,25 mg a 0,6 mg al día; carvedilol en una dosificación de 3,25 mg a 100 mg; BNP (p. ej. nesiritida) en una dosificación de 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min.

5

EJEMPLOS

Ejemplo 1 **Tratamiento de una pre-diabetes**

La actividad de un inhibidor de DPPIV de acuerdo con la invención en la terapia de una pre-diabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa se puede verificar mediante estudios clínicos. En estudios de corta duración (p. ej. 2-4 semanas) se verifica el éxito del tratamiento, determinándose los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de sollicitación (ensayo oral de tolerancia a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) al final de la duración de la terapia de estudio y comparándose con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, el valor de fructosamina se determina antes y después de la terapia y se compara con el valor de partida y/o valor de placebo. Una caída significativa del nivel de glucosa en ayunas o no en ayunas confirma la actividad de la terapia. En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c, a saber mediante comparación con el valor de partida y/o con el valor del grupo de placebo. Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad del inhibidor de DPP IV en la terapia de la pre-diabetes.

Ejemplo 2: **Prevención de una diabetes tipo 2 manifiesta**

Un tratamiento de pacientes con glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia perturbada a la glucosa (pre-diabetes) persigue también el objetivo de impedir la transición a una diabetes de tipo manifiesta. La actividad de una terapia puede investigarse en un estudio comparativo

clínico, en el que pacientes de pre-diabetes son tratados a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 1-5 años) con un principio activo o una combinación de principios activos o con placebo o con una terapia no medicamentosa o con otros medicamentos. Durante y al término de la

5 terapia se examina, mediante determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de solitación (p. ej. oGTT), cuántos pacientes muestran una diabetes de tipo 2 manifiesta, es decir un nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dl y/o valor de 2h después de oGTT de >199 mg/dl. Una reducción significativa del número de pacientes, que en el tratamiento con principio

10 activo o combinación de principios activos muestran, en comparación con otra de las formas de terapia, una diabetes de tipo 2 manifiesta, confirma la actividad del principio activo o de la combinación de principios activos en la prevención de una transición de pre-diabetes a diabetes manifiesta.

15 Ejemplo 3: **Tratamiento de una diabetes de tipo 2**

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con los principios activos de acuerdo con la invención evita, junto a una mejora aguda de la situación del metabolismo de la glucosa, a largo plazo también un empeoramiento de la situación metabólica. Esto se puede observar cuando

20 pacientes son tratados, a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros

25 medicamentos antidiabéticos se presenta cuando no se observa o solamente se observa un ligero aumento de los valores de glucosa en ayunas y/o de HbA1c. Otra detección del éxito de la terapia se presenta cuando en el caso de un porcentaje significativamente menor de los pacientes tratados con un principio activo de acuerdo con la invención o con una combinación de

30 principios activos de acuerdo con la invención en comparación con pacientes que son tratados con otros medicamentos, se manifiesta un empeoramiento de este tipo de la situación del metabolismo de la glucosa (p. ej. un aumento del valor de HbA1c hasta >6,5% ó >7%), de manera que está indicada una

80

terapia con un medicamento antidiabético oral adicional o con insulina o con un análogo de insulina o con otro principio antidiabético (p. ej. análogo de GLP-1).

5 **Ejemplo 4: Tratamiento de una resistencia a la insulina**

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 12 meses) se verifica el éxito del tratamiento mediante un estudio de clamp de la glucosa hiperinsulinémico-euglicémico. Un aumento significativo de la tasa de infusión de la glucosa al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con otro grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una resistencia a la insulina.

15 **Ejemplo 5: Tratamiento de una hiper- o dislipidemia diabética**

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 60 meses) en pacientes con diabetes de tipo 2 se verifica el éxito del tratamiento mediante determinación del colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en el plasma. Una caída significativa del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en el plasma y/o un aumento del nivel de colesterol HDL en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una dislipidemia o hiperlipidemia diabética.

Ejemplo 6: Tratamiento de una hiperglicemia

En estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 1 día a 24 meses) se verifica el éxito del tratamiento en pacientes con hiperglicemia mediante determinación de la glucosa en ayunas o la glucosa no en ayunas (p. ej. después de una comida o de un ensayo de sollicitación con oGTT o una comida definida). Una caída significativa de estos valores de glucosa en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o

en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de una hiperglicemia.

5 **Ejemplo 7: Tratamiento de una diabetes de gestación**

En estudios clínicos de corta duración (p. ej. 2-4 semanas) se verifica el éxito del tratamiento, determinándose los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de un ensayo de sollicitación (ensayo oral de tolerancia a la glucosa o ensayo de tolerancia a los alimentos después de una comida definida) al final de la duración de la terapia de estudio y comparándose con los valores antes del comienzo del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, el valor de fructosamina se determina antes y después de la terapia y se compara con el valor de partida y/o valor de placebo. Una caída significativa de los niveles de glucosa en ayunas o no en ayunas confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos.

En el caso de estudios de más larga duración (12 semanas y más) se verifica el éxito de la terapia por medio de la determinación del valor HbA1c (comparación con el valor de partida y con el grupo de placebo). Una variación significativa del valor de HbA1c en comparación con el valor de partida y/o el valor de placebo confirma la actividad de un principio activo o combinación de principios activos en la terapia de una diabetes de gestación.

25 **Ejemplo 8: Tratamiento de mujeres con diabetes de gestación verificada**

Pacientes con una diabetes de gestación tienen después del embarazo un riesgo claramente incrementado de enfermar en épocas futuras de diabetes de tipo 2 manifiesta. Se puede realizar una terapia con el objetivo de impedir la transición a un tipo 2 manifiesto. Para este fin, mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores son tratadas a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 1-4 años) con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios

activos de acuerdo con la invención o con placebo o con una terapia no medicamentosa o con otros medicamentos. Durante y al término de la terapia se examina, mediante determinación de la glucosa en ayunas y/o un ensayo de sollicitación (p. ej. oGTT), cuantas pacientes han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta (nivel de glucosa en ayunas >125 mg/dl y/o valor de 2h después de oGTT de >199 mg/dl). Una reducción significativa del número de pacientes que en el tratamiento con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención o con otra forma de terapia han desarrollado una diabetes de tipo 2 manifiesta, es un indicio de la actividad de un principio activo o de una combinación de principios activos para impedir una diabetes manifiesta en mujeres con una diabetes de gestación en los datos clínicos anteriores.

Ejemplo 9: Prevención de complicaciones micro- o macrovasculares

Un tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 o pre-diabetes con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención impide o disminuye complicaciones microvasculares (p. ej. neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, pie diabético, úlcera diabética) o complicaciones macrovasculares (p. ej. infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, restenosis vascular). Pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, p. ej. 1-6 años, con un principio activo de acuerdo con la invención o una combinación de principios activos de acuerdo con la invención y son comparados con pacientes que son tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo. Una detección del éxito de la terapia en comparación con pacientes que han sido tratados con otros medicamentos antidiabéticos o con placebo se reconoce en el menor número de complicaciones individuales o de varias complicaciones reunidas.

En el caso de episodios macrovasculares, pie diabético y/o úlcera diabética se recuenta el número con ayuda de la anamnesis y diferentes métodos de investigación. En el caso de la retinopatía diabética, el éxito del tratamiento se establece mediante fotocopiado controlado por ordenador y evaluación del fondo del ojo u otros métodos oftalmológicos. En el caso de la neuropatía diabética, junto a la anamnesis y el examen clínico, p. ej. mediante diapasón calibrado, se puede realizar una medición de la velocidad conductora de los nervios. En relación con la nefropatía diabética se pueden verificar los siguientes parámetros antes del comienzo, en el transcurso y al término del estudio: secreción de albúmina, depuración de creatinina, valores de creatinina en el suero, tiempo hasta duplicar los valores de creatinina en el suero, tiempo hasta la necesidad de diálisis.

Ejemplo 10: Tratamiento de un síndrome metabólico

La actividad de los principios activos o combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención puede verificarse en estudios clínicos de diferente duración (p. ej. 2 semanas a 6 años) a través de la determinación de la glucosa en ayunas o de la glucosa no en ayunas (p. ej. después de una comida o de un ensayo de sollicitación con oGTT o de una comida definida) o del valor de HbA1c. Una caída significativa de estos valores de glucosa o de HbA1c en el transcurso o al término del estudio en comparación con el valor de partida o en comparación con un grupo de placebo, o con un grupo que es aportado a otra terapia, confirma la actividad de un principio activo o una combinación de principios activos en la terapia de un síndrome metabólico.

Una influencia positiva sobre el síndrome metabólico se reconoce también en una mejora de otros signos distintivos del síndrome metabólico. Ejemplos de ello son una disminución de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, una disminución de los triglicéridos en el plasma, una disminución del colesterol total o LDL, un aumento del colesterol HDL o una reducción del peso, ya sea en comparación con el valor de partida al comienzo del estudio o en comparación con un grupo de pacientes que fueron tratados con placebo o con otra terapia.

89

Ejemplo 11: Comprimidos con película de inhibidor de DPPIV

Para la preparación de una solución de granulación, copovidona se disuelve a la temperatura ambiente en agua purificada. Inhibidor de DPP IV, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz se mezclan en una mezcladora adecuada, con el fin de preparar una mezcla previa. La mezcla previa se humedece con la solución de granulación y, a continuación, se granula en una mezcladora con elevada cizalla. El granulado húmedo se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6 mm. El granulado se seca a aproximadamente 60°C en una secadora de lecho fluido hasta que se haya alcanzado una pérdida del valor de secado de 2-4 %. La mezcla definitiva se prensa para formar núcleos de comprimidos.

En una mezcladora adecuada se suspenden en agua purificada, a la temperatura ambiente, hidroxipropilmetil-celulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro, con el fin de producir una suspensión para el revestimiento del comprimido. Los núcleos de comprimido se revisten con esta suspensión hasta que se haya alcanzado un aumento de peso de 3%. Por ejemplo, en este caso se pueden obtener las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Inhibidor de DPP IV	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa total de (núcleo comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250

Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa total (comprimido con película)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Ejemplo 12: Refuerzo de la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta

Esto sucede después de un aislamiento con éxito de los islotes de Langerhans o células beta pancreáticas, éstos se conservan, transportan o cultivan hasta el momento del trasplante previsto en un medio que contiene inhibidores de DPP IV en una concentración de 1 nmol/l a 1 µmol/l, preferiblemente en una concentración de 1 nmol/l y 100 nmol/l. Además de ello, los pacientes (éstos pueden ser también animales), después de efectuado el trasplante de islotes de Langerhans o de células beta pancreáticas, son tratados con inhibidores de DPP IV en una dosis diaria entre 1 mg y 200 mg, preferiblemente con una dosis de 5 mg y 100 mg de un inhibidor de DPP IV, con el fin de reforzar la vitalidad y la capacidad de secreción del material trasplantado. Esto se examina mediante un análisis de la secreción de insulina tras una estimulación con glucosa o de otro agente que aumenta la secreción de insulina. Además, in vitro o también en modelos con animales se puede confirmar la mejora de la calidad con la técnica TUNEL, descrita en Diabetologia 42:566, 1999 o Diabetes 48:738, 1999 (investigación de la apoptosis y su inhibición).

Ejemplo 13: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - metformina

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia de actividad anti-diabética, metformina, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 y 100 mg) se puede combinar con diferentes dosificaciones de metformina, p.

ej. con 500 mg, 850 mg ó 1000 mg de metformina como dosis individual en el caso de una dosis diaria total de metformina de 500 – 2850 mg, o con 500 mg, 1000 mg, 1500 mg ó 2000 mg de metformina en forma retardada. La actividad clínica de una combinación de este tipo con metformina se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con metformina sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y metformina. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación de un inhibidor de DPP-IV con metformina conduce a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o metformina sola.

Ejemplo 14: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - glitazona

En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de la glitazona o tiazolidindionas (p. ej. pioglitazona o rosiglitazona), ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de pioglitazona (15 mg, 30 mg ó 45 mg) o de rosiglitazona (2 mg, 4 mg u 8 mg, administrados una vez o dos veces al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con rosiglitazona o pioglitazona se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con rosiglitazona o pioglitazona sola o con una combinación de inhibidor de DPP IV y rosiglitazona o pioglitazona. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con rosiglitazona o pioglitazona conduce a una disminución significativamente más intensa de la

glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o rosiglitazona o pioglitazona sola.

Ejemplo 15: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV – inhibidor de SGLT2

5 En el tratamiento de una diabetes de tipo 2 o de una pre-diabetes se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con el grupo de sustancias de actividad anti-diabética de los inhibidores de SGLT-2, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. 10 ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de un inhibidor de SGLT-2 (0,5 mg a 1000 mg). La actividad clínica de una combinación de este tipo con inhibidores de SGLT-2 se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o 15 con pre-diabetes son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un inhibidor de SGLT-2 solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y SGLT-2. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el inhibidor de SGLT-2 conduce 20 a una disminución significativamente más intensa de la glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del valor de HbA1c que el inhibidor de DPP IV solo o el inhibidor de SGLT-2 solo.

Ejemplo 16: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - agente antihipertensivo

25 En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con una pre-diabetes o con el síndrome metabólico se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia de actividad anti-hipertensiva eficaz, ya sea en combinación libre o en una 30 combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) se puede combinar con diferentes dosificaciones de inhibidores de la ECA (p. ej. 2,5 mg a 15 mg de ramipril), antagonistas del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a

160 mg de telmisartan), bloqueadores beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol) o agentes diuréticos (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida). La actividad clínica de una combinación de este tipo con agentes antihipertensivos se verifica en un estudio clínico. Para ello,

5 pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico son tratados con un inhibidor de DPP IV solo o con un agente antihipertensivo solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y agente antihipertensivo. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en

10 que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce el valor de glucosa en ayunas y/o de la glucosa no en ayunas y/o del HbA1c al menos con la misma intensidad que el inhibidor de DPP-IV solo, y en que la combinación del inhibidor de DPP-IV con el agente antihipertensivo reduce la presión sanguínea arterial sistólica y/o diastólica al menos con la

15 misma intensidad que el agente antihipertensivo solo.

Ejemplo 17: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV - reductor de lípidos

En el tratamiento de un paciente con una diabetes de tipo 2 o con

20 una pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética se puede combinar un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con un reductor de lípidos / aumentador de HDL, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis

25 entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de estatinas (p. ej. 10 mg a 80 mg de atorvastatina ó 10 mg a 80 mg de simvastatina), de fibratos (p. ej. fenofibrato), de inhibidores de la absorción de colesterol, o con sustancias que aumentan HDL tales como inhibidores de CETP (p. ej. torcetrapib 10 mg a 120 mg una vez al día ó 120 mg dos veces

30 al día). La actividad clínica de una combinación de este tipo con reductores de lípidos / aumentadores de HDL se verifica en un estudio clínico. Para ello, pacientes con diabetes de tipo 2 o con pre-diabetes o con el síndrome metabólico o con dislipidemia o hiperlipidemia diabética son tratados con un

inhibidor de DPP IV solo o con un reductor de lípidos / aumentador de HDL solo o con una combinación de inhibidor de DPP IV y reductor de lípidos / aumentador de HDL. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la combinación es conveniente y eficaz se reconoce en que la combinación del inhibidor de DPP IV con el reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye el valor de glucosa en ayunas y/o de glucosa no en ayunas y/o de HbA1c al menos con la misma intensidad que el inhibidor de DPP-IV solo, y en que la combinación del inhibidor de DPP IV con un reductor de lípidos / aumentador de HDL disminuye el valor de colesterol total o de colesterol LDL o de triglicéridos en el plasma al menos con la misma intensidad o aumenta el valor de colesterol HDL al menos con la misma intensidad que el reductor de lípidos / aumentador de HDL solo.

Ejemplo 18: Tratamiento de combinación inhibidor de DPP IV – BNP / péptidos derivados de BNP o proteínas de fusión BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca

En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardiaca aguda puede combinarse un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención con una sustancia que influye favorablemente sobre una insuficiencia cardiaca, ya sea en combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido. Una dosis terapéuticamente eficaz del inhibidor de DPP IV (p. ej. una dosis entre 0,1 mg y 100 mg) puede combinarse con diferentes dosificaciones de inhibidores de la ECA (p. ej. 2,5 mg a 15 mg de ramipril), antagonistas del receptor AT1 (p. ej. 20 mg a 160 mg de telmisartan), bloqueadores beta (p. ej. 50 mg a 200 mg de metoprolol), bloqueadores alfa/beta combinados (p. ej. 3,25 mg a 100 mg de carvedilol), diuréticos (p. ej. 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida), antagonistas del receptor mineralocorticoide (p. ej. 25 mg a 100 mg de eplerenona; y/o péptido natriurético de tipo B (BNP - siglas en inglés) (p. ej. 2 µg/kg en forma de bolo, seguido de 0,01 µg/kg/min de nesiritida), uno de los péptidos derivados de BNP o de uno de los productos de fusión de BNP. La combinación a base de BNP e inhibidor de DPP-IV conduce a una concentración más elevada de BNP de longitud completa (1-32) in vivo.

La actividad clínica de las combinaciones indicadas se verifica en estudios clínicos. La duración de la terapia oscila entre 1 día y 6 años. La evidencia de que la combinación es eficaz en el tratamiento de una insuficiencia cardiaca aguda se reconoce en que la combinación, en comparación con otra terapia, conduce a una mejora significativa de la situación clínica (mayor volumen cardiaco y/o retroceso de una obstrucción pulmonar, y/o retroceso de la presión pulmonar de Wedge, y/o reducción de la mortalidad condicionada por una insuficiencia cardiaca aguda).

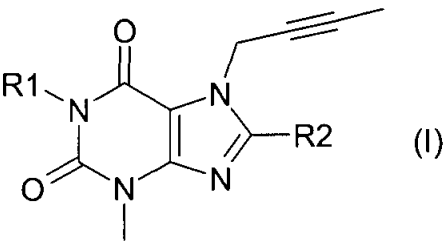
10 **Ejemplo 19: Tratamiento con inhibidor de DPP-IV en pacientes con insuficiencia cardiaca**

En el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardiaca crónica se puede emplear un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la invención. Este tratamiento conduce a una mayor concentración de BNP endógeno de longitud completa (1-32) in vivo. La actividad clínica de esta terapia se verifica en estudios clínicos. La duración de la terapia oscila entre 2 semanas y 6 años. La evidencia de que la terapia es eficaz en el tratamiento de una insuficiencia cardiaca crónica se reconoce en que un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la invención, en comparación con otra terapia o con placebo conduce a una mejora significativa de la situación clínica (hospitalización menos frecuente en virtud de una insuficiencia cardiaca aguda, mayor tramo de recorrido, mayor sollicitación en la ergometría, mayor volumen cardiaco y/o retroceso de una obstrucción pulmonar, y/o reducción de la mortalidad condicionada por una insuficiencia cardiaca aguda).

25

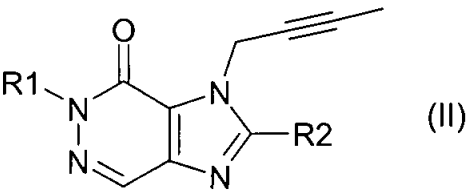
REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



5

o de la fórmula (II)



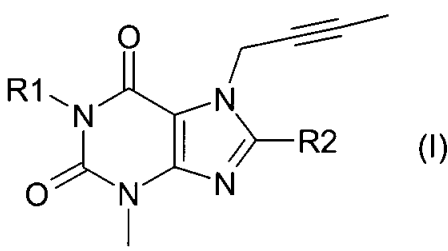
así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

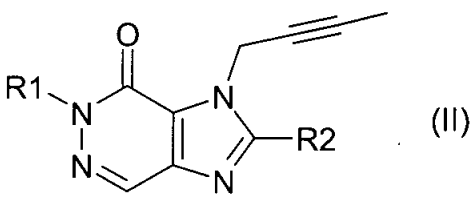
R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de un paciente, al que le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de gestación, hiperglucemia, síndrome postprandial adrenérgico e insuficiencia cardíaca, o para el tratamiento terapéutico de un paciente con islotes de Langerhans o células beta trasplantados.

2. Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



5

así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

10

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes, en los que ha sido diagnosticada una pre-diabetes o una diabetes de tipo 2 manifiesta, caracterizado porque mediante el uso del medicamento se alcanza una reducción del riesgo de una situación metabólica empeorada de la glucosa a pesar de terapia, de un valor de HbA1c incrementado a pesar de terapia, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas a pesar de terapia, de la necesidad de una terapia con insulina, de una diabetes de tipo 2 manifiesta, de un pie diabético, de una úlcera asociada a diabetes, de una hiperlipidemia diabética, de una dislipidemia diabética o de una complicación macrovascular.

15

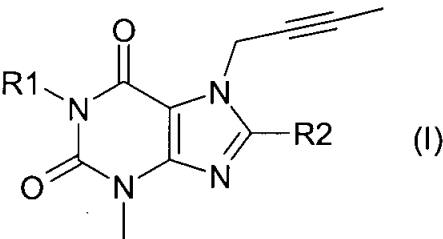
20

3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la complicación macrovascular se elige del grupo de infarto de miocardio, síndrome

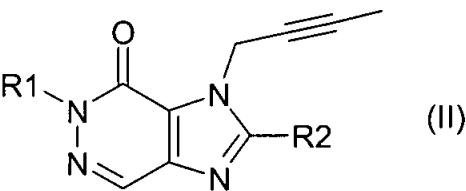
25

- 5 coronario agudo, angina de pecho inestable, angina de pecho estable, apoplejía hemorrágica o isquémica, enfermedad oclusiva arterial periférica, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca global, trastornos del ritmo cardíaco y restenosis vascular.
- 10 4. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente al que le fue diagnosticado una pre-diabetes, intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas patológica.
- 15 5. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente al que le fue diagnosticada una hiperlipidemia diabética o dislipidemia diabética.
- 20 6. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una diabetes de gestación.
7. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una hiperglicemia o de un síndrome postprandial adrenérgico.
- 25 8. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el medicamento sirve para el tratamiento terapéutico de una insuficiencia cardíaca.
- 30 9. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque mediante el uso del medicamento se reduce el riesgo de un aumento adicional del valor de HbA1c, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas y de la necesidad de una terapia con insulina.

10. Uso de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de la fórmula (II)



5

así como de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

10

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

para la preparación de una combinación de medicamentos con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos; principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre; principios activos que reducen el nivel de lípidos en la sangre; principios activos que aumentan el nivel de HDL en la sangre; principios activos que reducen la presión sanguínea; y principios activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad.

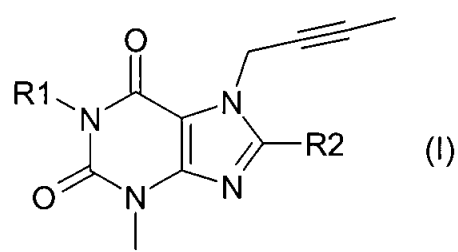
15

20

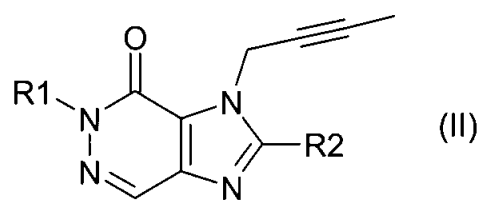
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea.

25

12. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque se prepara una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.
- 5 13. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque la combinación de medicamentos sirve para el tratamiento terapéutico de un paciente, al que le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia
- 10 diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de gestación, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia y síndrome postprandial adrenérgico.
14. Medio de aislamiento y conservación para islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque el medio para el refuerzo de la
- 15 vitalidad y de la capacidad de secreción de las células contiene 1 nmol/l a 1 µmol/l de un inhibidor de DPP IV.
15. Medio según la reivindicación 14, caracterizado porque la estructura del
- 20 inhibidor de DPP IV se describe por la fórmula (I)



o la fórmula (II)



25 así como de una de sus sales, caracterizado porque

- R1** significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y
- 5 **R2** significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino.
15. Procedimiento para reforzar la vitalidad y capacidad de secreción de islotes de Langerhans o células beta, caracterizado porque durante la
- 10 fase de aislamiento y trasplante de los islotes de Langerhans o células beta se añade al medio de aislamiento o conservación un inhibidor de DPP IV en una concentración entre 1 nmol/l y 1 µmol/l.
16. Procedimiento para el tratamiento de un paciente con un inhibidor de
- 15 DPP IV, caracterizado porque al paciente le fue diagnosticado un trastorno funcional fisiológico, elegido del grupo de pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas patológica, pie diabético, úlcera asociada a diabetes, hiperlipidemia diabética, dislipidemia diabética, diabetes de tipo 1 de nuevo diagnóstico, diabetes de
- 20 gestación, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia y síndrome postprandial adrenérgico, o para el tratamiento de un paciente con islotes de Langerhans o células beta trasplantados.
17. Procedimiento para el tratamiento de una pre-diabetes o diabetes de
- 25 tipo 2 con un inhibidor de DPP IV, caracterizado porque mediante el tratamiento se alcanza una reducción del riesgo de una situación metabólica empeorada de la glucosa a pesar de terapia, de un valor de HbA1c incrementado a pesar de terapia, de un empeoramiento de la glucosa en ayunas a pesar de terapia, de la necesidad de una terapia
- 30 con insulina, de una diabetes de tipo 2 manifiesta, de un pie diabético, de una úlcera asociada a diabetes, de una hiperlipidemia diabética, de una dislipidemia diabética o de una complicación macrovascular.

Resumen

USOS DE INHIBIDORES DE DPP IV

5 Se describe el uso de inhibidores de DPP IV seleccionados para el
tratamiento de trastornos funcionales fisiológicos, así como para la reducción
del riesgo de la aparición de trastornos funcionales de este tipo en grupos de
pacientes en riesgo. Adicionalmente, se describe el uso de los inhibidores de
DPP IV mencionados en combinación con otros principios activos, con lo
10 cual pueden alcanzarse resultados de tratamiento mejorados. Estos usos se
pueden aprovechar para la preparación de medicamentos correspondientes.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/054270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/522 A61K31/4985 A61P3/10 A61P9/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, FSTA, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; LANGKOPF ELK) 4 March 2004 (2004-03-04) page 36, line 5 - line 16 page 38, line 17 - page 39, line 12 page 154, line 30 page 165, line 20 page 186, line 5	1-7, 9-13, 16, 17
X	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HAUER NORBERT [DE]; HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) page 26, line 10 - page 27, line 2 page 27, line 23 - page 28, line 11 compound 136 page 71	1-7, 9-13, 16, 17
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 Juli 2007		Date of mailing of the international search report 28/12/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM [DE]; HI) 15 September 2005 (2005-09-15) page 11, line 5 - line 21 page 13, line 1 - page 14, line 3 page 21, line 16 - line 17 page 23, line 13 - line 14 page 27, line 21 - line 31 -----	1-7, 9-13,16, 17
X	WO 2006/029769 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LANGK) 23 March 2006 (2006-03-23) page 17, line 15 - line 20 page 19, line 4 - page 20, line 3 page 33, line 21 - line 25 page 34, line 15 - line 20 -----	1-7, 9-13,16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/054270

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see annex PCT/ISA/210
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:

see additional sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

claims 1 (partially), 2-7,9,10 (partially), 11,12 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

102

Continuation of Box II.1

Although claims 16-18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

Continuation of Box II.1

Claims --

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy.

103

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1 (in part), 2-7, 9, 10 (in part), 11, 12 (in part), 13, 16 (in part) and 17

Use of DPP-IV inhibitors for treating physiological functional disorders associated with diabetes mellitus.

2. Claims 1 (in part), 8, 10 (in part), 12 (in part), 16 (in part) and 18

Use of DPP-IV inhibitors for treating insufficiency of the heart.

3. Claims 14, 15 and 15a

Use of DPP-IV inhibitors as an additive in insulation and storage media for Langerhans' islands or beta cells.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/054270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018468 A	04-03-2004	AU 2003253418 A1	11-03-2004
		BR PI0313648 A	08-05-2007
		CA 2496249 A1	04-03-2004
		CN 1675212 A	28-09-2005
		EP 1532149 A2	25-05-2005
		HR 20050157 A2	31-05-2006
		JP 2006503013 T	26-01-2006
		KR 20050058375 A	16-06-2005
		MX PA05001684 A	19-04-2005
		UY 27946 A1	31-03-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	AU 2003293757 A1	23-06-2004
		CA 2508233 A1	17-06-2004
		EP 1569936 A1	07-09-2005
		JP 2006514980 T	18-05-2006
		UY 28103 A1	30-06-2004
WO 2005085246 A	15-09-2005	AR 047614 A1	25-01-2006
		AU 2005219508 A1	15-09-2005
		BR PI0507873 A	24-07-2007
		CA 2555050 A1	15-09-2005
		EP 1758905 A1	07-03-2007
		JP 2007522251 T	09-08-2007
		KR 20070006780 A	11-01-2007
		UY 28749 A1	30-09-2005
WO 2006029769 A	23-03-2006	CA 2576294 A1	23-03-2006
		DE 102004044221 A1	16-03-2006
		EP 1797093 A1	20-06-2007
		US 2006079541 A1	13-04-2006

106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,953
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 09:03:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

***** CONSIGNACION *****

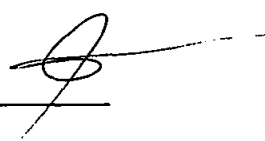
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80663855	20/10/2008	22,020,000.00

***** 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 :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Bo 09255-841-110-1



No. 08-117646- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 09:03:26

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 106

cio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[/]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

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 []

Sandra Rodríguez

Firma Responsable

Fecha NOV-5-08

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

108

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 117646
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/054270
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15751

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

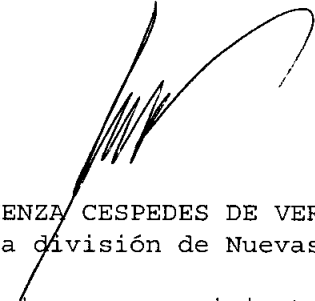
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

109

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 117646



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 DIC. 2008
adpall