

Q+
OK
RGT

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-32924

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO USO DE 2-6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHI
-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL-4-FLUORO-BENZONITRILLO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/519

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA-SHI, OSAKA, JAPON.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C., _____

13.04.2019



No. 09-032924- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Osaka-shi,
Osaka, Japón.

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/078177 Fecha 11 de septiembre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/033851 A3 Fecha 20 de marzo de 2008

6 **TÍTULO (54)** USO DE 2-6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHIDRO
-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL-4-FLUORO-BENZONITRILO.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 31/513

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

13 de septiembre de 2006

13 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud

PCT/US2006/035958

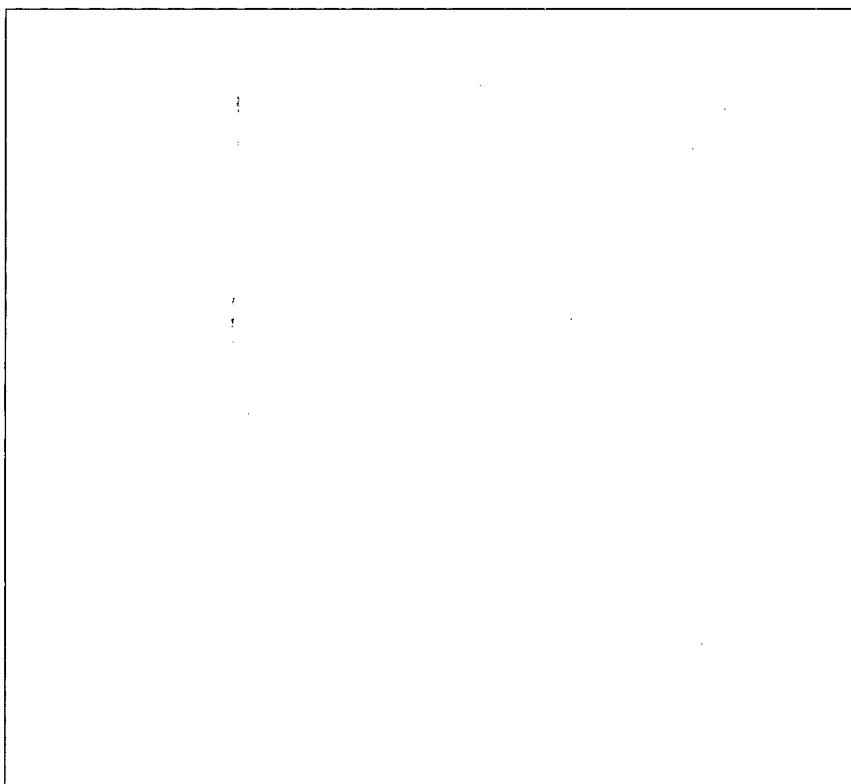
60/894,628

9 **Comprobante de pago No.** 09-19,440 // 09-8,491 // 9-8,776 // 9-13,347 // 09-19,512 // 9-8,671 // 9-8,740.

Fecha 10/03/09 // 3/02/09 // 3/02/09 // 18/02/09 // 10/03/09 // 3/02/09 // 3/02/09.

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ADP

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 19,440
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
13		NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	\$ 273,000.00

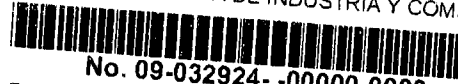
SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2136
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924-00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,491

FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	151,000.00
		TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 138

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 8,776
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		32 CARATULAS DE PATENTE	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 13,347
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009



No. 09-032924- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
		TOTAL :	\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

P-2136
5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 19,512
FECHA : MARZO 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20584373	10/03/2009	65,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 8,671
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

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

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032924- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 8,740
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

Fecha: 2009-03-31 15:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

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

ANEXOS

INVENTORES

1.)

CHRISTOPHER, Ronald J.

(1059 Snipe Court, Carlsbad, California, 92011, Estados Unidos de América);

2.)

OGAWA, Atsushi

(Takeda Pharmaceutical Company Limited. 17-85, Jusohonmachi 2-Chome Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japón);

3.)

COVINGTON, Paul

(3116 Braemar Lane, Wilmington, North California 28409, Estados Unidos de América).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento, y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

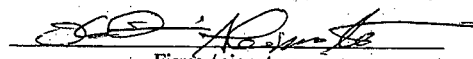
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

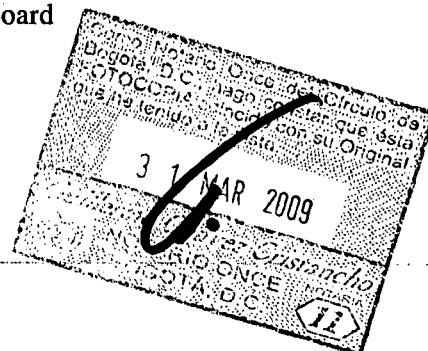
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan

on this 24th day of November of 2006


Firma / signature
Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Managing Director, Member of the Board



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Masaharu KEMMA**

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

4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **NOV. 27. 2006**

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

8. No. **4662**

9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Tanaki

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場



認証登簿 平成18年第 515 号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 11 月 24 日

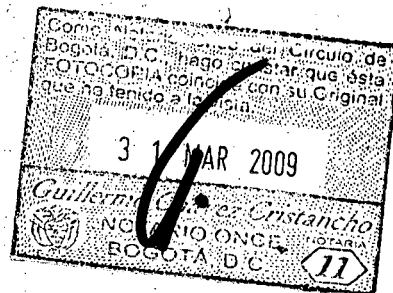
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

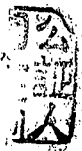
公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治





REGISTER NUMBER 515 / 2006

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

Dated this 24th day of November, 2006

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

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



証明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

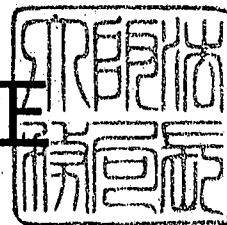
平成18年11月24日付

平成18年登簿第 515 号

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

平成18年11月27日

大阪法務局長 山 垣 清 正

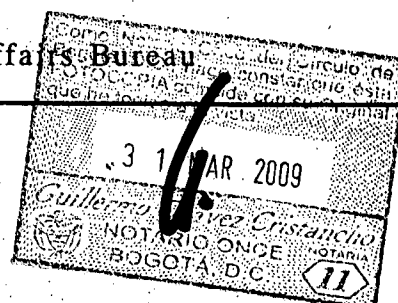


CERTIFICATE

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

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



P. 836

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR HIROSHI AKIMOTO REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

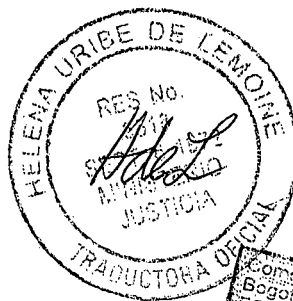
Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



6

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE, 1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

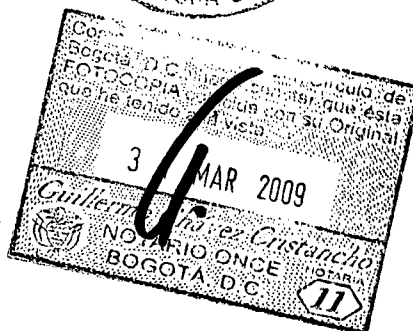
2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. 4662
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como también kits y artículos de fabricación que comprenden las composiciones farmacéuticas, así como también los métodos para utilizar las composiciones farmacéuticas.

USO DE 2-6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHIDRO-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL-4-FLUORO-BENZONITRIL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona con un método para la administración de compuestos utilizados para inhibir la dipeptidilpeptidasa IV así como también los métodos de tratamiento con base en esta administración.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La dipeptidilpeptidasa IV (Nomenclatura de la enzima IUBMB EC.3.4.14.5) es una proteína membranosa tipo II a la que se le ha hecho referencia en la literatura por una amplia variedad de nombres entre los que se incluyen

15 DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína 2 de complejación de adenosina desaminasa, la proteína de aglutinación de adenosina desaminasa (ADAbp), la dipeptidilaminopeptidasa IV; la dipeptidilaminopeptidasa-Xaa-Pro; la Gly-Pro naftilamidasa; la postprolina dipeptidilaminopeptidasa IV;

20 el antígeno linfocítico CD26; la glucoproteína GLP 110; la dipeptidilpeptidasa IV; la glicilprolina aminopeptidasa; la glicilprolina aminopeptidasa; la X-prolildipeptidilaminopeptidasa; la pep X; el antígeno leucocitario CD26; la glicilprolildipeptidilaminopeptidasa;

25 la dipeptidilpéptido hidrolasa; la

glicilprolilaminopeptidasa; la dipeptidilaminopeptidasa IV;
 la DPP IV/CD26; la amino acil-
 prolildipeptidilaminopeptidasa; la molécula activadora de
 linfocitos T Tpl03; la X-PDAP. La dipeptidilpeptidasa IV
 5 se denomina en la presente como "DPP-IV".

La DPP-IV es una serina aminodipeptidasa no
 clásica que retira los Xaa-Pro dipéptidos del término amino
 (término N) de polipéptidos y proteínas. La DPP-IV
 dependiente disminuye la liberación de dipéptidos del tipo
 10 X-Gly o la X-Ser también se ha reportado para algunos
 péptidos que se presentan en la naturaleza.

La DPP-IV se expresa constitutivamente en células
 epiteliales y endoteliales de una variedad de diferentes
 tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta), y
 15 también se encuentra en fluidos corporales. La DPP-IV
 también se expresa en linfocitos T en circulación y se ha
 mostrado que será sinónimo con el antígeno de superficie
 celular, CD-26.

La DPP-IV es responsable de la escisión
 20 metabólica de ciertos péptidos endógenos (GLP-1 (7-36),
 glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica
 contra una variedad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2,
 VIP) *in vitro*.

La GLP-1 (7-36) es un péptido de 29 aminoácidos
 25 derivado del procesamiento post-traducciona l de proglucagón

en el intestino delgado. GLP-1 (7-36) tiene múltiples acciones *in vivo* entre los que se incluyen la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la estimulación de saciedad, y la disminución de descarga gástrica. Con base en su perfil fisiológico, las acciones de GLP-1 (7-36) se cree que son benéficas en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II y potencialmente en la obesidad. Por ejemplo, la administración exógena de GLP-1 (7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos se ha encontrado que es eficaz en esta población de pacientes. Desafortunadamente, GLP-1 (7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y se ha mostrado que tiene una vida media corta *in vivo* ($t_{1/2}$ = 1.5 minutos).

Con base en un estudio de ratones anestesiados con DPP-IV criados genéticamente y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores DPP-IV selectivos, la DPP-IV se ha mostrado que será la enzima de degradación primaria de GLP-1 (7-36) *in vivo*. El GLP-1 (7-36) se degrada mediante DPP-IV eficientemente a GLP-1 (9-36), que se ha especulado que actúa como un antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). La inhibición de DPP-IV *in vivo* por lo tanto se cree que será útil para potenciar los niveles endógenos de GLP-1 (7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1 (9-36). De esta forma, los inhibidores DPP-IV se cree que son agentes útiles para la prevención, retraso de la

progresión, y/o tratamiento de las condiciones suministradas por DPP-IV, en particular diabetes y más particularmente, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia diabética, condiciones de tolerancia de glucosa deteriorada (IGT, por sus siglas en inglés), condiciones de glucosa en plasma en ayunas deteriorada (IFG, por sus siglas en inglés), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad.

Se ha mostrado que diversos compuestos inhiben la DPP-IV. No obstante, sigue habiendo una necesidad por inhibidores DPP-IV novedosos y métodos para administrar estos inhibidores para el tratamiento de enfermedades.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporciona un método que comprende: administrar una dosificación diaria entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En una variación, se administra una dosificación diaria de 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I. En otra variación, se administra una dosificación una vez a la semana de 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

En una variación, la administración se realiza una vez al día y opcionalmente se puede realizar una vez al día como una dosificación única. Opcionalmente, la administración se realiza una vez al día durante un período de al menos 30 días y opcionalmente durante un período de al menos 60 días.

En una variación, la administración se realiza una vez al día en el mañana y opcionalmente se realiza una vez al día en la mañana antes de un primer alimento del día para el paciente.

En una variación, la administración se realiza una a la semana y opcionalmente se puede realizar una vez a la semana como una dosificación única. Opcionalmente, la administración se realiza una vez a la semana durante un período de al menos 30 días y opcionalmente durante un período de al menos 60 días.

En una variación, la administración se realiza una vez a la semana en la mañana y opcionalmente se realiza una vez a la semana en la mañana antes de un primer alimento del día para el paciente.

La administración se puede realizar mediante una amplia gama de vías de administración entre las que se incluyen, de manera enunciativa: una vía seleccionada del grupo que consiste de oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual,

intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomalmente, vía inhalación, vaginal, intraocularmente, vía suministro local, subcutánea, intra-adiposal, intra-articular, intraperitoneal e intratecalmente. En una
5 variación particular, la administración se realiza oralmente.

El compuesto I se puede utilizar para tratar una gama de enfermedades. En una variación, la administración del compuesto I se realiza para tratar el estado de
10 enfermedad de diabetes tipo I o tipo II del paciente. En otra variación, la administración del compuesto I se realiza para tratar a un paciente pre-diabético. Todavía en otra variación, la administración del compuesto I se realiza para tratar una enfermedad inflamatoria del
15 intestino, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral o síndrome de intestino acortado. Todavía en otra variación, la administración del compuesto I o una composición farmacéutica que comprende el compuesto I se realiza para aumentar la eficacia de injerto
20 después de un trasplante de médula ósea.

En otra variación, la administración del compuesto I, se realiza para tratar a un paciente que padece de condiciones suministradas por DPP-IV tal como diabetes y más particularmente, diabetes mellitus tipo 2;
25 dislipidemia diabética; tolerancia de glucosa deteriorada

(IGT); glucosa en plasma en ayunas deteriorada (IFG); acidosis metabólica; cetosis; regulación del apetito; obesidad; complicaciones asociadas con diabetes entre las que se incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad renal; hiperlipidemia, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis; hipertensión; infarto del miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

También se proporciona un método para administrar el compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos o de incretina distintos al compuesto I. En una variación, este método de la terapia de combinación se realiza donde se administra a un paciente una dosificación diaria entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En una variación, se administra a un paciente una dosificación diaria de 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I.

En una variación, este método de la terapia de combinación se realiza donde se administra a un paciente una dosificación una vez a la semana entre 1 mg y 250 mg

del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del
compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del
compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del
compuesto I. En una variación, se administra a un paciente
5 una dosificación una vez a la semana de 2.5 mg, 5 mg, 6.25
mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg, 150 mg o
200 mg del compuesto I en combinación con uno o más
compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I.

Se observa que se proporcionan diferentes
10 variaciones de dosificación para compuestos particulares
antidiabéticos y de incretina. Para el alcance de la
presente invención se pretende incluir combinaciones de
fármacos que cubran cualquiera de las variaciones expuestas
para el compuesto I en combinación con cualquiera de las
15 variaciones de dosificación descritas en la presente para
otros compuestos antidiabéticos o incretina.

La combinación del compuesto I con uno o más
compuestos antidiabéticos distintos al compuesto I
proporciona excelentes efectos tales como: 1) mejora en los
20 efectos terapéuticos del compuesto I y/o los compuestos
antidiabéticos; 2) reducción de los efectos secundarios del
compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos; y 3)
reducción en una dosificación del compuesto I y/o los
compuestos antidiabéticos.

25 Uno o más de los compuestos antidiabéticos o de

incretina administrados en combinación con el compuesto I
opcionalmente se pueden seleccionar del grupo que consiste
de moduladores de la trayectoria de señalización de
insulina, compuestos que influyen en la producción de
5 glucosa hepática des-regulada, intensificadores para
sensibilidad a insulina, e intensificadores para secreción
de insulina.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos o de
incretina administrados en combinación con un compuesto I
10 también se pueden seleccionar opcionalmente del grupo que
consiste de inhibidores de tirosina fosfatasa proteínica,
inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato
amidotransferasa inhibidores de glucosa-6-fosfatasa,
inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de
15 glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de
glucagón, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas,
inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores
de alfa-glucosidasa, inhibidores de descarga gástrica,
activadores de glucocinasa, antagonistas del receptor GLP-
20 1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP,
moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores PPAR,
metformina, insulina, antagonistas de α_2 -adrenérgicos,
desacetilasas (por ejemplo, resveratrol, agonista de
sirtuina, polifenoles), e inhibidores del transporte de
25 glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

Unos o más los compuestos antidiabéticos o de incretina administrados en combinación con el compuesto I, también se pueden seleccionar opcionalmente del grupo que consiste de inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor del retinoide X, agonistas Beta-3 AR, moduladores UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas tipo PPAR gamma sin glitazona, agonistas PPAR gamma/PPAR alfa duales, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas.

Unos o más los compuestos antidiabéticos o de incretina administrados en combinación con el compuesto I, opcionalmente también pueden ser tiazolidindionas seleccionadas del grupo que consiste de: (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazoli)-etoxi]]bencil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropancarboxilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenilmetil]-

tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-
 5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-
 clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-
 sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-
 5 piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona,
 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}-tiazolidina-
 2,4-diona, 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-
 tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil)-
 tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-
 10 2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-
 benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona y 5-(2,4-
 dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-
 bencil)benzamida, incluyendo cualesquiera sales
 farmacéuticamente aceptables de las mismas.

15 En una variación, uno o más de los compuestos
 antidiabéticos administrados en combinación con el
 compuesto I incluye metformina. En una variación
 particular, la metformina en esta combinación comprende una
 o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En
 20 otra variación particular, la metformina en esta
 combinación comprende una sal de HCl y metformina. Todavía
 en otra variación particular, la metformina en esta
 combinación se administra en una dosificación diaria entre
 de 125 y 2550 mg. Todavía en otra variación, la metformina
 25 en esta combinación se administra en una dosificación

diaria entre de 250 y 2550 mg. En otras variaciones la metformina en esta combinación se administra en una formulación de liberación inmediata o liberación extendida.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I incluye uno o más derivados de sulfonilurea.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también se pueden seleccionar del grupo que consiste de glisoxepido, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido, tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y glicazida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I incluyen glimepirida.

Unos o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también se pueden seleccionar del grupo que consiste de hormonas de incretina o imitaciones de las mismas, antagonistas del receptor de imidazolina beta-celular, y secretagogos de insulina de acción corta.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el

compuesto I incluyen insulina.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también pueden ser uno o más agonistas de GLP-1 incluyendo, por ejemplo, extendatide.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también pueden ser uno o más agonistas de GLP-2 incluyendo, por ejemplo, GLP-2 recombinante humano.

10 Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también pueden ser uno o más derivados de D-fenilalanina antidiabética.

15 Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también se pueden seleccionar del grupo que consiste de seleccionar de repaglinide, mitiglinide y nateglinide, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una
20 variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I incluyen sal hidratada de calcio y mitiglinido.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I
25 opcionalmente también pueden ser uno o más inhibidores de

alfa-glucosidasa.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también se pueden seleccionar del grupo que
5 consiste de acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I incluyen voglibosa. En otra variación, la
10 voglibosa en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 0.1 y 1 mg.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también pueden ser rosiglitazona, incluyendo
15 cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta combinación comprende una sal de maleato de rosiglitazona.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I
20 opcionalmente también pueden ser tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I
25 opcionalmente también pueden ser pioglitazona, incluyendo

cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. En otra variación, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre de 7.5 y 60 mg. Todavía en otra variación, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 15 y 45 mg.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el compuesto I opcionalmente también comprenden metformina y pioglitazona. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. Todavía en otra variación, la pioglitazona en esta combinación se administra a una dosificación diaria entre 7.5 y 60 mg. Todavía en otra variación, la pioglitazona en esta combinación se administra a una dosificación diaria entre 15 y 45 mg. En otra variación de cada una de las variaciones anteriores, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación particular, la metformina en esta combinación comprende una sal de HCl de metformina. En otra variación particular, la metformina en esta

combinación se administra en una dosificación diaria entre 125 y 2550 mg. Todavía en otra variación, la metformina en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 250 y 2550 mg.

5 Con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones de las mismas, el compuesto I se puede administrar como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptables de la misma. En variaciones particulares, el compuesto I se administran como una sal de
10 HCl, metansulfonato, succinato, benzoato, toluensulfonato, R(-)mandelato o bencensulfonato del compuesto I.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, se proporciona una composición
15 farmacéutica que se formula en una forma de dosificación única en dond esta forma de dosificación única comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg
20 y 100 mg del compuesto I. En variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que se formula en una forma de dosificación
25 única en donde esta dosificación única comprende entre 1

mg/semana y 250 mg/semana del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En variaciones particulares, la
5 composición farmacéutica comprenden 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I sobre una base de una vez a la semana.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto I y uno o más los
10 compuestos antidiabéticos o de incretina distintos del compuesto I en una forma de dosificación única. Opcionalmente, el compuesto I está presente en la forma de dosificación única en una cantidad de dosificación entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre
15 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

20 La combinación del compuesto I con uno o más compuestos antidiabéticos distintos del compuesto I proporciona excelentes efectos tales como: 1) mejora de los efectos terapéuticos del compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos; 2) reducción de los efectos secundarios del
25 compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos; y 3)

reducción de una dosificación del compuesto I y/o los compuestos antidiabéticos.

De acuerdo con la modalidad anterior, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la
5 composición farmacéutica opcionalmente se pueden seleccionar del grupo que consiste de moduladores de la trayectoria de señalización de insulina, compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática no regulada, intensificadores de la sensibilidad a insulina,
10 intensificadores de la secreción de incretinas e insulina.

De acuerdo también con la modalidad anterior, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica opcionalmente se pueden seleccionar del grupo que consiste de inhibidores de
15 tirosina fosfatasa proteínica, inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, inhibidores de fosfoenolpiruvato
20 carboxicinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de descarga gástrica, activadores de glucocinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3,
25 moduladores PPAR, metformina, insulina, antagonistas de α_2 -

adrenérgicos.

De acuerdo también con la modalidad anterior, uno o más los compuestos antidiabéticos incorporados en las composiciones farmacéuticas, opcionalmente se pueden seleccionar del grupo que consiste de inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor del retinoide X, agonistas Beta-3 AR, moduladores UCP, tiazolidindionas antidiabéticas, agonistas tipo PPAR gamma sin glitazona, agonistas PPAR gamma/PPAR alfa duales, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas.

De acuerdo también con la modalidad anterior, uno o más los compuestos antidiabéticos incorporados en las composiciones farmacéuticas, opcionalmente se pueden ser tiazolidindionas seleccionadas del grupo que consiste de:

(S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazoli)-etoxi]bencil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona, bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano, 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenil-1-

ciclopropancarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-
 {[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenilmetil]-
 tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-
 5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-
 5 clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-
 sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-
 piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona,
 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}-tiazolidina-
 2,4-diona, 5-{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-
 10 tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil)-
 tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)-naftalen-
 2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftil)-
 benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidina-2,4-diona y 5-(2,4-
 dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-
 15 bencil)benzamida, incluyendo cualesquiera sales
 farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En una variación, uno o más de los compuestos
 antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica,
 incluyen metformina. En una variación particular, la
 20 metformina en esta combinación comprende una o más sales
 farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra
 variación particular, la metformina en esta combinación
 comprende una sal de HCl y metformina. Todavía en otra
 variación particular, la metformina en esta combinación se
 25 administra en una dosificación diaria entre de 125 y 2550

mg. Todavía en otra variación, la metformina en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre de 250 y 2550 mg.

5 En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de sulfonilurea.

10 Uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste de glisoxepido, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido, tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables
15 de los mismos. En una variación, uno o más los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen glimepirida.

20 En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste de hormonas de incretina o imitaciones de las mismas, antagonistas del receptor de imidazolina beta-celular, y secretagogos de insulina de acción corta.

25 En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica

incluyen insulina.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen uno o más agonistas de GLP-1.

5 En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen uno o más agonistas de GLP-2 incluyendo, formas recombinantes humanas de GLP-2.

10 En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen uno o más derivados de D-fenilalanina antidiabética.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica
15 incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste de repaglinida y mitiglinida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica
20 incluyen sal de calcio hidratada y mitiglinida.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen uno o más inhibidores de alfa-glucosidasa.

En otra variación, uno o más de los compuestos
25 antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica

incluyen un compuesto antidiabético seleccionado del grupo que consiste de acarbosa, voglibosa y miglitol, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen voglibosa. En otra variación, la voglibosa en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 0.1 y 1 mg.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen rosiglitazona, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta combinación comprende una sal de maleato de rosiglitazona.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica opcionalmente también pueden ser tesaglitazar, muraglitazar o naveglitazar, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen pioglitazona, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. En otra variación

particular, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 7.5 y 60 mg. Todavía en otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosificación diaria
5 entre 15 y 45 mg.

En otra variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos incorporados en la composición farmacéutica incluyen metformina y pioglitazona. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más sales
10 farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. Todavía en otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se administra a una dosificación diaria entre 7.5 y 60 mg.
15 Todavía en otra variación particular, la pioglitazona en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 15 y 45 mg. En una variación adicional de cada una de las variaciones anteriores, la metformina en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente
20 aceptables de la misma. Todavía en una variación adicional, la metformina en esta combinación comprende una sal de HCl de metformina. Todavía en una variación adicional, la metformina en esta combinación se administra en una dosificación diaria entre 125 y 2550 mg. Todavía en
25 una variación adicional, la metformina en esta combinación

se administra en una dosificación diaria entre 250 y 2550 mg.

Con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones de las mismas que se relacionan con las composiciones farmacéuticas, el compuesto I se puede administrar como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En variaciones particulares, el compuesto I se administran como una sal de HCl, metansulfonato, succinato, benzoato, toluensulfonato, R-(-)mandelato o bencensulfonato del compuesto I.

Con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones de las mismas que se relacionan con las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica opcionalmente puede ser una forma de dosificación única adaptada para administración oral, opcionalmente una formulación sólida adaptada para administración oral, y opcionalmente una tableta o cápsula adaptada para administración oral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de liberación extendida adaptada para administración oral.

También con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones de las mismas que se relacionan con las composiciones farmacéuticas, las composiciones farmacéuticas se puede emplear para prevenir o tratar condiciones suministradas por DPP-IV tales como

diabetes y más particularmente, diabetes mellitus tipo 2; dislipidemia diabética; tolerancia a glucosa deteriorada (IGT); glucosa en plasma en ayunas deteriorada (IFG); acidosis metabólica; cetosis; regulación del apetito; 5 obesidad; complicaciones asociadas con diabetes entre las que se incluyen; neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad renal; hiperlipidemia incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis; 10 hipertensión; infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

También con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones de las mismas que se relacionan con las composiciones farmacéuticas, la 15 composición farmacéutica opcionalmente puede ser una forma de dosificación única adaptada para administración parenteral (subcutánea, intravenosa, subdérmica o intramuscular), opcionalmente una formulación en solución adaptada para administración parenteral, y opcionalmente 20 una formulación de suspensión adaptada para administración parenteral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de liberación extendida adaptada para administración oral.

También se proporcionan kits que comprenden 25 múltiples dosis de la composición farmacéutica de acuerdo

con la presente invención.

En una variación, los kits comprenden además las instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionada del grupo que consiste de indicación de un estado de enfermedad para la cual se administrará la composición farmacéutica, información del almacenamiento para la composición farmacéutica, información de dosificación e instrucciones que se relacionan con la forma de administrar la composición farmacéutica.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden múltiples dosis de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. En una variación, los artículos de fabricación comprenden además materiales de empaque tales como un recipiente para guardar las dosis múltiples de la composición farmacéutica y/o una etiqueta que indique uno o más de los miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad para el cual se administrara el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones que se relacionen con la forma de administrar la composición.

Se observa con respecto a todas las modalidades anteriores que las modalidades se deben interpretar sin restricciones en el sentido de que los métodos pueden comprender acciones adicionales más allá de aquellas

especificadas incluyendo la administración de otros materiales farmacéuticamente activos a un paciente. De manera similar, a menos que se especifique de otra manera, las composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación además pueden incluir otros materiales incluyendo otros materiales farmacéuticamente activos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra la inhibición de DPP IV en plasma después de una administración oral única del compuesto I en monos.

La figura 2 ilustra la inhibición de DPP IV en plasma después de una administración oral única del compuesto I en humanos.

La figura 3 ilustra la inhibición de DPP IV en plasma después de una administración oral única del compuesto I en humanos.

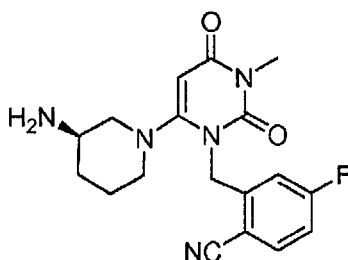
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

1. 2-[6(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-3-METIL-2,4-DIOXO-3,4-DIHIDRO-2H-PIRIMIDIN-1-ILMETIL]-4-FLUORO-BENZONITRILLO Y COMPOSICIONES DEL MISMO

La presente invención se relaciona en general con la administración de 2-[6(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-

2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (denominado en la presente como "compuesto I") cuya estructura se proporcione enseguida.



10 El ejemplo 1 exhibe un método para sintetizar el compuesto I. Se observa que se pueden utilizar otros métodos para sintetizar el compuesto I, como se podría apreciar por alguien con experiencia normal en la técnica. Como se describirá más adelante, el compuesto I tiene
15 efectos inhibidores DPP-IV de acción prolongada.

El compuesto I se puede administrar en su forma de base libre y también se puede administrar en la forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en la forma de base libre del compuesto I. Por ejemplo, queda
20 dentro del alcance de la presente invención administrar el compuesto I como una sal farmacéuticamente aceptable derivada de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. En el sentido en el que se utiliza en la presente,
25 compuesto I pretende abarcar sales, hidratos y profármacos

del compuesto I a menos que se especifique de otra manera.

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I, de preferencia confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma de base libre del compuesto I. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas convenientes sobre el compuesto I que no poseyeron anteriormente, e incluso pueden afectar positivamente la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

Ejemplos particulares de sales, hidratos y profármaco del compuesto I incluyen, de manera enunciativa, formas salinas formadas por ácidos inorgánico u orgánicos, por ejemplo, hidrohaluros tales como, clorhidrato, bromhidrato, iodohidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como, sulfato, nitrato, fosfato, etc.; alquil y monoarilsulfonato tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición de ácido adicionales incluyen, de manera enunciativa: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato,

ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (proveniente de ácido mucico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, 5 hippurato, clorhidrato, bromohidrato, iodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, 10 monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

En variaciones particulares, el compuesto I se 15 administra como una sal de HCl, metansulfonato, succinato, benzoato, toluensulfonato, R-(-)mandelato o sal del bencensulfonato del compuesto I. El ejemplo 1 describe la preparación de la forma de sal de succinato del compuesto I.

20

2. ADMINISTRACIÓN Y USO DEL COMPUESTO I

La presente invención se relaciona en general con un método que comprende administrar del compuesto I a un paciente en una dosificación diaria entre 1 mg/día y 250 25 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre

2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso con base en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de dosificación específicas que se pueden utilizar incluyen, de manera enunciativa: 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I al día. Se observa que a menos que se especifique de otra manera, el compuesto I se puede administrar en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades y variaciones de dosificación proporcionados en la presente siempre se basan en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

La presente invención también se relaciona con un método que comprende administrar el compuesto I a un paciente a una dosificación de una vez por semana entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso con base en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de dosificación específicas que se pueden utilizar incluyen, de manera enunciativa, 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del

compuesto I por semana sobre un régimen de una vez por semana. Se observa que a menos que se especifique de otra manera, el compuesto I se pueda administrar en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades y variaciones de dosificación proporcionados en la presente siempre se basan en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

El compuesto I se puede administrar mediante cualquier vía de administración. En modalidades particulares, sin embargo, el método de la presente invención se practica al administrar el compuesto I oralmente. Este tipo de administración es ventajoso ya que es fácil y puede ser auto-administrado por el paciente.

El compuesto I se puede administrar una o más veces al día. Una ventaja de la presente invención, sin embargo, es que el compuesto I se puede administrar efectivamente a niveles de dosificación especificados en la presente una vez al día y también se puede administrar como una forma de dosificación única una vez al día. Al ser capaces de administrar el compuesto I a los niveles de dosificación especificados en la presente sólo una vez al día y oralmente, es fácil para los pacientes auto-administrarse el compuesto I, mejorando así la comodidad de uso entre pacientes que requieran la inhibición *in vivo* de la actividad de DPP-IV.

Ventajosamente, el compuesto I es adecuado para uso continuo prolongado y se puede administrar a pacientes durante un período de tiempo prolongado. Por consiguiente, el método se puede realizar donde el compuesto I se administre a un paciente cada día (opcionalmente 1 vez al día) durante un período de al menos 1 mes, opcionalmente durante al menos 3 meses, y, en si es necesario, opcionalmente por el tiempo que dure el perfil de enfermedad de los pacientes. Debido a los efectos inhibidores de DPP-IV de acción prolongada del compuesto I, se prevé que se puede emplear un régimen de dosificación menos frecuente de una vez al día.

Ventajosamente, el compuesto I se puede administrar en cualquier momento durante el día. opcionalmente, el compuesto I se administra diariamente una vez al día cuando la administración se presenta en la mañana antes de los alimentos. Debido a que el compuesto I puede estimular la secreción de insulina cuando el nivel de glucosa en sangre alcanza niveles superiores a 100 mg/dl, puede ser benéfico tener el compuesto I en circulación sistémica antes de que se presente prandialmente una elevación o no en los niveles de glucosa en sangre.

El compuesto I se puede administrar a cualquier paciente que se podría beneficiar de un curso de tratamiento que conduzca a la reducción de la actividad de

DPP-IV *in vivo*. La figura 1 ilustra y el ejemplo 3 describe el efecto observado que la administración del compuesto I tiene sobre la actividad de DPPIV en plasma de mono después de una administración oral única. Como se
5 puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 1, al administrar el compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en la presente, el compuesto I se puede utilizar efectivamente con relación a los estados de enfermedad donde se desea reducir la
10 actividad de DPPIV en plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando se administran a un paciente al menos 2.5 mg del compuesto I, la actividad de DPPIV en plasma del paciente se puede reducir a más del 60% con relación a los valores iniciales durante un período de
15 al menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso de 24 horas después de la administración.

Además, como se describirá en detalle más adelante, las figuras 2 y 3 ilustran el efecto observado que la administración del compuesto I tiene sobre la
20 actividad de DPP-IV en plasma humano después de una administración oral única. Como se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 2, mediante la administración del compuesto I a los niveles de dosificación especificados en la presente, el compuesto I
25 se puede utilizar efectivamente con relación a los estados

de enfermedad donde se desea reducir la actividad de DPP-IV en plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando se administran a un paciente al menos 12.5 mg del compuesto I, la actividad de DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del 10% con relación a los valores iniciales durante un periodo de al menos 168 horas después de la administración; cuando se administran a un paciente al menos 50 mg del compuesto I, la actividad del DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del 35% con relación a los valores iniciales durante un periodo de al menos 168 horas después de la administración; y cuando se administran al paciente 200 mg o 400 mg del compuesto I, la actividad del DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del 70% con relación a los valores iniciales durante un período de al menos 168 horas después de la administración. Los ejemplos de aplicaciones particulares para la administración del compuesto I, incluyen, de manera enunciativa, la prevención, retraso de la progresión, y/o tratamiento de las condiciones suministradas por DPP-IV, en particular diabetes y más particularmente, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia diabética, tolerancia de glucosa deteriorada (IGT), glucosa en plasma en ayunas deteriorada (IFG), acidosis metabólica; cetosis; regulación del apetito; obesidad y complicaciones asociadas con diabetes entre las que incluyen; neuropatía diabética,

retinopatía diabética, enfermedad inflamatoria del
intestino, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por
quimioterapia, mucositis oral o síndrome de intestino
acortado y enfermedad renal. Las condiciones suministradas
5 por DPP-IV incluyen además hiperlipidemia tal como
hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e
hiperlipidemia postprandial; arteriosclerosis;
hipertensión; infarto de miocardio, angina de pecho,
infarto cerebral, apoplejía cerebral y síndrome metabólico.

10 Se cree que la administración del compuesto I a
pacientes diabéticos tipo I o tipo II después de un
tratamiento mínimo de al menos 30 días mejorará una o más
mediciones cardiovasculares. Los ejemplos de mediciones
cardíacas que se pueden mejorar incluyen, de manera
15 enunciativa, una disminución en la presión sanguínea
sistólica media, un aumento en HDL colesterol, mejora en la
proporción LDL/HDL y una reducción en triglicéridos.

También se cree que la administración del
compuesto I en combinación con uno o más compuestos
20 antidiabéticos para pacientes diabéticos tipo I o tipo II
después de un tratamiento mínimo de al menos 30 días mejora
una o más mediciones cardiovasculares. Los ejemplos de
mediciones cardíacas que se pueden mejorar incluyen, de
manera enunciativa, una disminución en la presión sanguínea
25 sistólica media, un aumento en HDL colesterol, mejora en la

proporción LDL/HDL y una reducción en triglicéridos.

También se cree que la administración del compuesto I en combinación con uno o más compuestos antidiabético o de incretina a pacientes con trastornos inflamatorios gastrointestinales (incluyendo, de manera enunciativa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral y síndrome del intestino acortado) después de un tratamiento mínimo de al menos 30 días mejorará la salud del revestimiento de mucosa del tracto gastrointestinal. La mejora en la salud del revestimiento de mucosas del tracto gastrointestinal se puede demostrar, de manera enunciativa, con un aumento en la zona superficial intestinal, inflamación reducida, y/o aumentos en la absorción de nutrientes.

En una variación, el compuesto I se administra a un paciente con diabetes tipo 2. Los pacientes que reciben el compuesto I también pueden tener una disfunción en la secreción de insulina proveniente de las isletas pancreáticas en lugar de pacientes que hayan desarrollado resistencia de la insulina en tejidos/órganos sensibles a insulina periférica.

Ventajosamente, la administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, en los niveles de dosificación especificados en la presente también se puede

utilizar para tratar pacientes que sean prediabéticos. Se cree que la administración del compuesto I en un paciente que sea prediabético sirve para retardar el desarrollo de la diabetes tipo II en este paciente. El aumento sostenido en la glucosa sanguínea desensibiliza la función de la islota pancreática y daña la secreción de insulina. Al mejorar los niveles AMP cíclicos y la dinámica de calcio en células beta, las células activan los genes que reparan los componentes de células dañadas y son menos vulnerables a la toxicidad de la glucosa.

La administración de un compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosificación especificados en la presente se espera que tenga una gama de efectos biológicos convenientes *in vivo*. Por ejemplo, la administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosificación especificados en la presente reduce el nivel de glucosa en sangre del paciente en comparación con el control con placebo. Esta disminución en los niveles de glucosa en sangre postprandial ayuda a pacientes diabéticos a mantener bajos los niveles de glucosa.

La administración del compuesto I una vez al día, o una vez a la semana, a los niveles de dosificación especificados en la presente también se espera que tenga el efecto de aumentar el nivel de insulina del paciente o la

sensibilidad a insulina. La insulina facilita la entrada de glucosa en tejidos musculares, adiposos y otros diversos tejidos. El mecanismo mediante el cual las células pueden absorber la glucosa es mediante la difusión facilitada a través de la estimulación del receptor de insulina. El C-péptido o insulina son cadenas proteínicas creadas por la activación y división de proinsulina (un precursor inactivo para insulina). El C-péptido y la insulina se crean y almacenan en las células beta del páncreas. Cuando se libera insulina en la corriente sanguínea, también se liberan cantidades iguales del C-péptido. Esto hace que el C-péptido sea útil como un marcador de la producción de insulina. La administración del compuesto I de acuerdo con la presente invención se espera que aumente el nivel del C-péptido del paciente.

La administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en la presente también se espera que tenga el efecto de disminuir el nivel de hemoglobina Alc del paciente en más del 0.5% en comparación con el control con placebo después del tratamiento expandido con el compuesto I. Además, la administración del compuesto I una vez a la semana a los niveles de dosificación especificados en la presente también se espera que tenga el efecto de disminuir el nivel de hemoglobina Alc del paciente en más del 0.2% en

comparación con el control con placebo después del
tratamiento extendido con el compuesto I. Se sabe que los
valores de Hb-A1c serán directamente proporcionales a la
concentración de glucosa en sangre a través del lapso de
5 vida de los glóbulos rojos. Hb-A1c da esta forma
proporciona una indicación de un nivel de glucosa en sangre
del paciente durante los últimos 90 días anteriores,
distorsionado a los 30 días más recientes. La reducción
observada en el nivel de hemoglobina A1c del paciente de
10 esta forma verifica la reducción sostenida en los niveles
de glucosa en sangre del paciente como un resultado de la
administración del compuesto I una vez al día a los niveles
de dosificación especificados en la presente.

15 3. TERAPIA DE COMBINACIÓN INCLUYENDO EL COMPUESTO I

La presente invención también se relaciona con el
uso del compuesto I en combinación con uno o más de otros
compuestos antidiabéticos y/o de incretina. Los ejemplos
de estos otros compuestos antidiabéticos incluyen, de
20 manera enunciativa, moduladores de la trayectoria de
señalización de insulina, inhibidores de la tirosina
fosfatasa proteínica (PTPasa, por sus siglas en inglés), e
inhibidores de glutamina fructosa 6 fosfatasa
amidotransferasa (GFAT, por sus siglas en inglés);
25 compuestos que influyen a una producción de glucosa

hepática dis-regulada, similar a inhibidores de glucosa 6 fosfatase (G6Pasa, por sus siglas en inglés), inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa, por sus siglas en inglés), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP, por sus siglas en inglés), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK, por sus siglas en inglés); inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK, por sus siglas en inglés); intensificadores de sensibilidad a insulina (sensibilizadores de insulina); intensificadores de la secreción de insulina (secretagogos de insulina); inhibidores de alfa-glucosidasa; inhibidores de descarga gástrica; activadores de glucocinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores PPAR, metformina, insulina, antagonistas de α_2 -adrenérgicos. El compuesto I se puede administrar con al menos un compuesto antidiabético distinto ya sea simultáneamente como una dosis única, al mismo tiempo como dosis por separado, o secuencialmente (es decir, donde uno se administre antes o después de que se administre el otro).

Los ejemplos de inhibidores de PTPasa que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en las patentes

de los Estados Unidos Nos. 6,057,316, 6,001,867 y publicaciones del PCT Nos. WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, y WO 99/15529.

5 Los ejemplos de inhibidores GFAT que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

10 Los ejemplos de inhibidores de G6Pasa que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en las publicaciones del PCT Nos. WO 00/14090, WO 99/40062 y WO 98/40385, la publicación de patente europea No. EP682024 y Diabetes 1998, 47.1630-1636.

15 Los ejemplos de inhibidores F-1,6-BPasa que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en las publicaciones del PCT Nos. WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

20 Los ejemplos de inhibidores GP que pueden ser utilizados en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en las patente de los Estados Unidos Nos. 5,998,463, las publicaciones del PCT Nos. WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 y WO9639385
25 y las publicaciones de patentes europeas Nos. EP 978279 y

EP 846464.

Los ejemplos de antagonistas del receptor del glucagón que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos
5 expuestos en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,880,139 y 5,776,954, las publicaciones PCT Nos. WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 y WO 98/04528 y aquellos descritos en Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-
10 5157, y J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697.

Los ejemplos de inhibidores de PEPCK que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en la patente de los Estados Unidos No. 6,030,837 y Mol. Biol. Diabetes
15 1994.2, 283-99.

Los ejemplos de inhibidores de PDHK que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

20 Los ejemplos de intensificadores de sensibilidad a insulina que se pueden utilizar en combinación con el compuesto I incluyen, de manera enunciativa, inhibidores GSK-3, agonistas del receptor retinoide X (RXR, por sus siglas en inglés), agonistas Beta-3 AR, moduladores UCP,
25 tiazolidindionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas

tipo PPAR gamma sin glitazona, agonistas PPAR gamma/PPAR alfa duales, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas tales como metformina.

Los ejemplos de inhibidores GSK-3 incluyen, de
5 manera enunciativa, aquellos expuestos en las publicaciones del PCT Nos. WO 00/21927 y WO 97/41854.

Los ejemplos de moduladores de RXR incluyen, de
manera enunciativa, aquellos expuestos en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429 y
10 5,506,102 y las publicaciones del PCT Nos. WO 89/05355, WO 91/06677, WO 92/05447, WO 93/11235, WO 95/18380, WO 94/23068, y WO 93/23431.

Los ejemplos de agonistas de Beta-3 AR incluyen, de manera enunciativa, CL-316,243 (Lederle Laboratories) y
15 aquellos expuestos patentes de los Estados Unidos Nos. 5.705.515 y las publicaciones del PCT Nos. WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, y WO 97/37646.

Los ejemplos de moduladores UCP incluyen
20 agonistas de UCP-1, de UCP-2 y de UCP-3. Los ejemplos de moduladores de UCP incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) páginas 79-82 (1997).

Los ejemplos de tiazolidindionas para modulación
25 PPAR antidiabéticas (glitazonas) incluyen, de manera

enunciativa: (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona),
 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-
 5 ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona
 (ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazoli)-etoxi)]bencil}-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246),
 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637),
 10 bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano
 (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-{4-(1-fenil-1-ciclopropancarboxilamino)-bencil}-tiazolidin-
 2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-
 15 il)etoxi)fenilmetil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona,
 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona
 20 (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}-tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona; se comercializa con el nombre comercial ACTOS^{MR}), 5-[6-(2-fluorobenciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona
 (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil)tiazolidin-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-
 25

1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297).

5 Los ejemplos de agonistas tipo PPAR gamma sin glitazona incluyen, de manera enunciativa, análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, tales como GI-262570, reglixano (JTT501) y FK-614 y metaglidasen (MBX-102).

10 Los ejemplos de agonistas de PPAR gamma/PPAR alfa duales incluyen, de manera enunciativa, omega-[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos entre los que se incluyen aquellos descritos en la publicación del PCT. WO 99/08501 y Diabetes 2000, 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar y naveglitazar.

15 Los ejemplos de compuestos que contienen vanadio antidiabético incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en la patente de los Estados Unidos No. 5,866,563.

20 Metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato que se comercializa con el nombre comercial GLUCOPHAGE^{MR}.

25 Los ejemplos de intensificadores para secreción de insulina incluyen de manera enunciativa, antagonistas del receptor de glucagón (como se describió anteriormente), derivados de sulfonilurea, hormonas de incretina o imitaciones de las mismas, en especial el péptido similar a

glucagón-1 (GLP-1) o agonistas de GLP-1, antagonistas del receptor de imidazolina beta-celular, y secretagogos de insulina de acción corta, similares a derivados de ácido fenilacético antidiabético, derivados de d-fenilalanina antidiabética, y mitiglinida y sales farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos.

Los ejemplos de derivados de sulfonilurea incluyen, de manera enunciativa, glisoxepide, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido,
10 tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida; glimepirida y gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurido, gliquidona, glisoxepido y glimepirida se pueden administrar en la forma que se
15 comercializan con los nombres comerciales RASTINON HOECHST^{MR}, AZUGLUCON^{MR}, DIAMICRONT^{MR}, GLUBORID^{MR}, GLURENORM^{MR}, PRO-DIABAN^{MR} y AMARIL^{MR}, respectivamente.

Los ejemplos de agonistas de GLP-1 incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en las patentes de
20 los Estados Unidos Nos. 5,120,712, 5,118,666 y 5,512,549, y la publicación PCT No. WO 91/11457. En particular, los agonistas de GLP-1 incluyen aquellos compuestos similares a GLP-1 (7-37) en cuyo compuestos la funcionalidad de amida carboxi-terminal de Arg³⁶ se desplaza con Gly en la 37^{ava}
25 posición de la molécula de GLP-1 (7-36) NH₂ y variantes y

análogos de los mismos incluyendo GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetil LYS⁹-GLP-1 (7-37), LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37) OH, VAL⁸-GLP-1 (7-37), GLY⁸-GLP-1 (7-37), THR⁸-GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1.

Un ejemplo particular de un agonista de GLP-1 es Extendatide, una péptido amida de 39 aminoácidos, que se comercializa con el nombre comercial BYETTA^{MR}. Exenatida tiene la fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S y peso molecular de 4186.6 daltons. La secuencia de aminoácidos para Exenatida es como sigue: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Los ejemplos del péptido-2 similar a glucagón (GLP-2) o los agonistas de GLP-2 incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en la patente de los Estados Unidos No. 7,056,886 y las publicaciones del PCT Nos. WO 00/53208, WO 01/49314 y WO 03/099854. Un ejemplo particular de un agonista de GLP-2 es TEDUGLUTIDE^{MR}, un péptido amida de 39 aminoácidos (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

Los ejemplos de antagonistas del receptor de imidazolina beta-celular incluyen, de manera enunciativa, aquellos descritos en la publicación del PCT No. WO

00/78726 y la J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

Un ejemplo de un derivado de ácido fenilacético antidiabético es repaglinida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

5 Los ejemplos de derivados de D-fenilalanina antidiabética incluyen, de manera enunciativa, nateglinida (N[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, EP 196222 y EP 526171) y repaglinida (ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-meti-1-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-amino]-2-oxoetil}benzoico, EP 0 147 850 A2 y EP 0 207 331 A1). Se pretende que Nateglinida incluya las formas cristalinas particulares (polimorfos) expuestas en la patente de los Estados Unidos No. 5,488,510 y la publicación de patente europeo EP 0526171 B1. Repaglinida y nateglinida se pueden administrar en la forma en que se comercializan con los nombres comerciales NOVONORM^{MR} y STARLIX^{MR}, respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen, de manera enunciativa: acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el miglitol derivado de 1-desoxinojirimicina. Acarbosa es 4",6"-didesoxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclo-hexenilamino)maltotriosa. La estructura de acarbosa también se puede describir como O-4,6-didesoxi-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino)-alfa-D-

glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranososa. (Patente de los Estados Unidos No. 4,062,950 y publicación de patente Europea No. EP 0 226 121.) Acarbosa y miglitol se pueden administrar en las formas en que se comercializan con los nombres comerciales GLUCOBAY^{MR} y DIASTABOL 50^{MR} respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores de descarga gástrica distintos de GLP-1 incluyen, de manera enunciativa, aquellos expuestos en J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, y Diabetes Care 1998; 21; 897-893, en especial amilina y análogos de la misma tales como pramlintida. Amilina se describe en Diabetologia 39, 1996, 492-499.

Los ejemplos de antagonistas α_2 -adrenérgicos incluyen, de manera enunciativa, midaglizol que se describe en Diabetes 36,1987, 216-220. La insulina que se puede utilizar en combinación con el compuesto I incluye, de manera enunciativa, preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos y cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc de protamina; un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1) y una preparación oral de insulina.

En una modalidad particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el compuesto

I se selecciona del grupo que consiste de nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar pioglitazona, glisoxepide, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido, tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los ejemplos de la preparación y formulación de los inhibidores de PTPasa, inhibidores de GSK-3, compuestos miméticos de molécula no pequeña, inhibidores de GFAT, inhibidores de G6Pasa, antagonistas del receptor de glucagón, inhibidores de PEPCK, F-1, inhibidores de 6-
15 BPasa, inhibidores de GP, moduladores de RXR, agonistas Beta-3 AR, inhibidores de PDHK, inhibidores de descarga gástrica y moduladores UCP se exponen en las patentes, solicitudes y referencias proporcionados en la presente.

En el caso de una terapia de combinación con el
20 compuesto I, el otro compuesto antidiabético se puede administrar (por ejemplo, vía y forma de dosificación) de una manera conocida per ser para este compuesto. El compuesto I y el otro compuesto antidiabético se pueden administrar secuencialmente (es decir, en tiempo por
25 separado), o al mismo tiempo, ya sea uno después del otro

por separado en dos formas de dosificación por separado o en una forma de la dosificación única, combinada. En una modalidad particular, el otro compuesto antidiabético se administra con el compuesto I como forma de dosificación

5 única, combinada. La dosificación del compuesto antidiabético se puede seleccionar de la variación conocida para ser empleada clínicamente para este compuesto. Cualquiera de los compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos

10 antiobésicos o compuestos antihipertensión se pueden utilizar en combinación con el compuesto I de la misma manera que los compuestos antidiabéticos anteriores. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen, de manera enunciativa, inhibidores de

15 aldosa reductasa tales como, tolrestato, epalrestato, zenarestato, zopolrestato, minalrestato, fidarestato, CT-112 y ranirestato; factores neurotróficos y aumento de compuestos de los mismos tales como NGF, NT-3, BDNF y promotores para producción-secreción de neurotrofina

20 descritos en WO 01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de neuragenesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como, mesilato de ruboxistaurina; inhibidores AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de

25 N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y

piridoxamina; depuradores de oxígeno reactivos tales como, ácido tiotico; vasodilatadores cerebrales tales como tiapride y mexiletina; agonistas del receptor de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de cinasa-
5 1 (ASK-1) para la regulación de la señal de apoptosis. Los ejemplos de compuestos antihiperlipémico incluyen, de manera enunciativa, inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como provastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina;
10 inhibidores de escualeno sintasa tales como los compuestos descritos en la WO 97/10224, (por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético); compuestos de fibrato tales
15 como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT tales como avasimibe y eflucimibe; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroides vegetales
20 tales como soysterol y γ -orizanol. Los ejemplos de compuestos antiobésicos incluyen, de manera enunciativa: dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptores de MCH tales como
25 SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropeptido Y

tales como CP-422935; antagonistas del receptor cannabinoideo tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de grelina; inhibidores de 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tales como BVT-3498; inhibidores de lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexiantes peptídicos tales como leptina y CNTF (factor Neurotrópico Ciliar); agonistas de colecistoquinina tales como lintitript y FPL-15849; y un disuasivo de alimentación tal como P-57. Los ejemplos de compuestos antihipertensión incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como, captoprilo, enalaprilo y delaprilol; antagonistas de angiotensina II tales como, candesartancilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartan, medoxomil, tasosartan y ácido 1-[[ácido 2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico; bloqueadores del canal de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipino y efonidipina; abridores de canales de potasio tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; clonidina; desacetilasas tales como reservatrol, agonistas de sirtuina, polifenoles; agonistas de MCR4; inhibidores del transporte de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

La estructura de los agentes activos identificados en la presente por números de código, nombres

genéricos o de marca se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo Patentes internacionales (por ejemplo Publicaciones mundiales IMS). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en la presente como referencia. 5 Cualquier experto en la técnica será totalmente capaz de identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, asimismo podrá fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*. 10

4. COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

El compuesto I puede estar incluido dentro de una composición farmacéutica adaptada para una variedad de vías de administración. Por ejemplo, el compuesto I puede estar 15 incluido dentro de una composición farmacéutica adaptada para ser administrada mediante una vía seleccionada del grupo que consiste de oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, 20 intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomalmente, vía inhalación, vaginal, intraocularmente, vía suministro local (por ejemplo, mediante catéter o prótesis endovascular), subcutánea, intra-adiposa, intra-articular, intraperitoneal e intratecalmente. Como tal, el 25 compuesto I se puede formular en una variedad de

composiciones farmacéuticamente aceptables entre las que se incluyen formas inyectables (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneales), infusiones en gotas, formas de aplicación externa (por ejemplo, preparaciones de rocío nasal, preparaciones transdérmicas; ungüentos, etc.), y supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y vaginales). Estas diferentes composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden fabricar mediante técnicas conocidas convencionalmente utilizadas en la industria farmacéutica con un portador farmacéuticamente aceptable utilizado convencionalmente en la industria farmacéutica.

En el sentido en el que se utiliza en la presente; se pretende que una composición que comprende el compuesto I abarque la forma de base libre del compuesto I, las sales, hidratos y profármacos del compuesto I, así como también otros materiales que se puedan incluir en esta composición para su fin pretendido, incluyendo otros ingredientes activos, a menos que se especifique de otra manera. Las formas de sal particulares del compuesto I que se pueden emplear incluyen, de manera enunciativa: las formas de sales de HCl, metansulfonato, succinato, benzoato, toluensulfonato, R-(-)mandelato o bencenosulfonato del compuesto I. Como se observó

anteriormente, el compuesto I se puede utilizar ventajosamente cuando se administra a un paciente a una dosificación diaria entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso con base en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). Las cantidades de específicas de dosificación que se pueden utilizar incluyen, de manera enunciativa: 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg del compuesto I al día. También como se observó anteriormente, es conveniente para el compuesto I que se administre una vez al día. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la forma de una forma de dosificación única que comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I. En modalidades específicas, la composición farmacéutica comprende 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg o 100 mg del compuesto I.

También como se observó anteriormente, el compuesto I se puede utilizar ventajosamente cuando se administra oralmente. Por consiguiente, las composiciones

de la presente invención opcionalmente se pueden adaptar para administración oral. En una variación, esta composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para administración oral. Con respecto a esto, la
5 composición, por ejemplo, puede estar en la forma de tableta o cápsula. El ejemplo 2 proporciona ejemplos de formulaciones sólidas que comprenden el compuesto I adaptado para administración oral. En otra variación, esta composición farmacéutica es una formulación líquida
10 adaptada para administración oral.

También como se observó anteriormente, el compuesto I se puede utilizar ventajosamente cuando se administra parenteralmente. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención opcionalmente se
15 pueden adaptar para administración parenteral. En una variación, esta composición farmacéutica es una formulación en solución adaptada para administración parenteral. En otra variación, esta composición farmacéutica es una formulación en suspensión adaptada para administración
20 parenteral.

Como se observó anteriormente, el compuesto I se puede utilizar ventajosamente en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos y/o de incretina. Por consiguiente, la composición de la presente invención
25 opcionalmente puede comprender el compuesto I en

combinación con uno o más otros compuestos antidiabéticos, o de incretina en una forma de dosificación única, combinada.

Opcionalmente, esta forma de dosificación única, combinada que comprende el compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos y/o de incretina se adapta para administración oral y opcionalmente es una forma de dosificación oral sólida. Alternativamente, esta forma de dosificación única, combinada, que comprende el compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos y/o de incretina se puede adaptar para administración parenteral y opcionalmente es una forma de dosificación en solución.

En una variación, esta forma de dosificación única, combinada que comprende el compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos comprende entre 1 mg/día y 250 mg/día del compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 2.5 mg y 200 mg del compuesto I, opcionalmente entre 2.5 mg y 150 mg del compuesto I, y opcionalmente entre 5 mg y 100 mg del compuesto I (en cada caso con base en el peso molecular de la forma de base libre del compuesto I). En modalidades específicas, esta forma de dosificación única, combinada, que comprende el compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos comprende 2.5 mg, 5 mg,

6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, y 100 mg del compuesto I.

Cualquier compuesto antidiabético, o conjunto de compuestos antidiabéticos se pueden combinar con el
5 compuesto I para constituir esta forma de dosificación única, combinada. En modalidades particulares, esta forma de dosificación única, combinada, incluye el compuesto I y uno o más miembros del grupo que consiste de moduladores de la trayectoria de señalización de insulina, similares a
10 inhibidores de tirosina fosfatasa proteínica (PTPasa), e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática dis-regulada, similares a inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de
15 fructosa 1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK); inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK); intensificadores de la sensibilidad a insulina
20 (sensibilizadores de insulina); intensificadores de la secreción de insulina (secretagogos de insulina); inhibidores de alfa-glucosidasa; inhibidores de descarga gástrica; activadores de glucocinasa, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GLP-2, moduladores
25 UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores

PPAR, metformina, insulina y antagonistas α_2 -adrenérgicos.

El compuesto I se puede administrar con al menos otro compuesto antidiabético ya sea simultáneamente como una dosis única, al mismo tiempo como dosis por separado, o
 5 secuencialmente (es decir, cuando se administre uno antes o después de que se administre el otro).

En una variación, esta forma de dosificación única, combinada comprende el compuesto I y una tiazolidindiona antidiabética. Los ejemplos particulares

10 de tiazolidindionas que se pueden utilizar en esta variación incluyen, de manera enunciativa: (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-

tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxo-propil)-fenil]-metil}-tiazolidin-

15 2,4-diona (darglitazona), 5-{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona

(ciglitazona), 5-{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-

oxazoli)-etoxi]bencil}-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246),

20 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637),

bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano

(YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-

(1-fenil-1-ciclopropancarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-

25 2,4-diona (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-

il)etoxi)fenilmetil)-tiazolidin-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-
 fenil))-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona,
 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-
 sulfonil)tiazolidin-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-
 5 amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-diona
 (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-
 metil}-tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[6-(2-fluoro-
 benciloxi)-naftalen-2-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona
 (MCC555), 5-([2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-
 10 metil)tiazolidin-2,4-diona (T-174), edaglitazona (BM-13-
 1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-
 ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida
 (KRP297).

En una variación particular, la tiazolidindiona
 15 en esta forma de dosificación única, combinada es 5-{[4-(2-
 (metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-
 2,4-diona (rosiglitazona) y su sal clorhidratada que se
 comercializa con el nombre comercial ACTOS^{MR}.

En otra variación particular, la tiazolidindiona
 20 es 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-
 tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) y su sal de maleato.

En otra variación, esta forma de dosificación
 única, combinada comprende el compuesto I y un agonista
 tipo PPAR gammas sin glitazona.

25 En otra variación, esta forma de dosificación

única, combinada comprende el compuesto I y una biguanida. Un ejemplo particular de una biguanida que se puede utilizar en esta variación es metformina (dimetildiguanida) y su sal clorhidratada que se comercializada con el nombre
5 comercial GLUCOPHAGE^{MR}.

En otra variación, esta forma de dosificación única, combinada comprende el compuesto I y un derivado de sulfonilurea. Los ejemplos particulares de derivados de sulfonilurea que se pueden utilizar en esta variación
10 incluyen, de manera enunciativa: glisoxepido, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido, tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida,
15 gliclazida, glibornurido, gliquidona, glisoxepid y glimepirido se pueden administrar en la forma en que se comercializan con las marcas comerciales RASTINON HOECHST^{MR}, AZUGLUCON^{MR}, DIAMICRONT^{MR}, GLUBORID^{MR}, GLURENORM^{MR}, PRO-DIABAN^{MR} y AMARIL^{MR}, respectivamente.

En otra variación, esta forma de dosificación única, combinada, comprende el compuesto I y un derivado de D-fenilalanina antidiabética. Los ejemplos particulares de derivados de D-fenilalanina antidiabética que se pueden utilizar en esta variación incluyen, de manera enunciativa
20 repaglinida y nateglinida que se pueden administrar en la
25

forma en que se comercializan con las marcas comerciales NOVONORM^{MR} y STARLIX^{MR}, respectivamente.

En otra variación, esta forma de dosificación única, combinada comprende el compuesto I y un inhibidor de alfa-glucosidasa. Los ejemplos particulares de inhibidores de alfa-glucosidasa que se pueden utilizar en estas variaciones incluyen de manera enunciativa, acarbosa, miglitol y voglibosa que se pueden administrar en la forma en que se comercializan con las marcas comerciales GLUCOBAY^{MR}, DIASTABOL 50^{MR} y BASEN^{MR}, respectivamente.

En una modalidad particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el compuesto I en esta forma de dosificación única, combinada, se selecciona del grupo que consiste de nateglinida, repaglinida, metformina, extendatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepido, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurido, tolbutamida, tolazamida, glipicida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Con respecto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones que se relacionan con una forma de dosificación única, combinada, que comprende la combinación del compuesto I y uno o más de otros compuestos

antidiabéticos, la composición farmacéutica opcionalmente se puede adaptar para administración oral y con respecto a esto opcionalmente puede ser una formulación sólida tal como una tableta o cápsula o alternativamente puede estar en una formulación líquida adaptada para administración oral. La dosificación del compuesto antidiabético se puede seleccionar de la variación conocida para ser empleada clínicamente para este compuesto. Cualquiera de los compuestos terapéuticos de las complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos antiobésicos o de compuestos antihipertensión se pueden utilizar en combinación con el compuesto I en la misma forma que los compuestos antidiabéticos anteriores. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen de manera enunciativa; inhibidores de aldosa reductasa tales como, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos y aumento de compuestos de los mismos tales como: NGF, NT-3, BDNF y promotores para producción-secreción de neurotrofina descritos en la WO 01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol); estimuladores de neuragenesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurina; inhibidores de AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro

de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridorina y piridoxamina; depuradores de oxígeno reactivo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexiletina; agonistas del receptor de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de la cinasa-1 (ASK-1) para regular la señal de apoptosis. Los ejemplos de compuestos antihiperlipémicos incluyen, de manera enunciativa, inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como, pravastatina, simvastatinas, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de escualeno sintasa tales como los compuestos descritos en la WO 97/10224 (por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético; compuestos de fibrato tales como bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato; inhibidores de ACAT tales como avasimiba y eflucimiba; resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina; probucol; fármaco de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y esteroides vegetales tales como soysterol y γ -orizanol. Los ejemplos de compuestos antiobésicos incluyen, de manera enunciativa: dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptores MCH tales como SB-

568849 y SNAP-7941; antagonistas del neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas del receptor canabinoideo tales como SR-141716 y SR-147778; antagonista de grelina; inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tales como BVT-3498; inhibidores de lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas de Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexiantes peptídicos tales como leptina y CNTF (factor Neurotrófico Ciliar); agonistas de colecistocinina tales como lintitript y FPL-15849; y disuasivo de alimentación tal como P-57. Los ejemplos de compuestos antihipertensión incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captoprilo, enalaprilo y delaprilo; antagonistas de la angiotensina II tales como, candesartancilexetilo, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, olmesartanmedoxomilo, tasosartan losartan, y ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)]; bloqueadores del canal de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipino y efonidipina; abridores del canales de potasio tales como levcromakalim, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidina.

5. KITS Y ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

La presente invención también se relaciona con kits que comprenden una composición farmacéutica de acuerdo

con la presente invención que comprenden el compuesto I (y
opcionalmente uno o más de otros compuestos antidiabéticos)
donde este kit comprende además las instrucciones que
incluyen una o más formas de información seleccionada del
5 grupo que consiste de indicación de un estado de enfermedad
para la cual se administrará la composición farmacéutica,
información de almacenamiento para la composición
farmacéutica, información de dosificación e instrucciones
que se relacionan con la forma de administrar la
10 composición farmacéutica. El kit puede comprender también
materiales de empaque. El material de empaque también
puede comprender un recipiente para contener la composición
farmacéutica. El recipiente opcionalmente puede comprender
una etiqueta que indique el estado de enfermedad para la
15 cual se administrará la composición farmacéutica,
información de almacenamiento, información de dosificación
y/o instrucciones que se relacionan con la forma de
administrar la composición. El kit también puede
comprender componentes adicionales para almacenamiento o
20 administración de la composición. El kit también puede
comprender la composición en formas de dosificación únicas
o múltiples.

En una modalidad, la composición farmacéutica en
el kit comprende múltiples dosis de una composición
25 farmacéutica de acuerdo con la presente invención en donde

la composición farmacéutica es una forma de dosificación única que comprende el compuesto I en una de las variaciones de dosificación especificados en la presente.

En otra modalidad, la composición farmacéutica en
5 el kit comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en donde esta composición farmacéutica es una forma de dosificación única que comprende el compuesto I y uno o más de otros compuestos antidiabéticos especificados en la presente.

10 La presente invención también se relaciona con artículos de fabricación que comprenden una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que comprende el compuesto I (y opcionalmente uno o más de otros compuestos antidiabéticos) donde estos artículos de
15 fabricación comprenden además materiales de empaque. En una variación, el material de empaque comprende un recipiente para contener la composición. En otra variación, la invención proporciona un artículo de fabricación donde el recipiente comprende una etiqueta que
20 indica uno o más de los miembros del grupo que consisten de un estado de enfermedad para la cual se administrará la composición, información de almacenamiento, información de dosificando y/o instrucciones que se relacionan con la forma de administrar la composición.

25 En una modalidad, la composición farmacéutica en

el artículo de fabricación comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención donde esta composición farmacéutica está en una forma de dosificación única que comprende el compuesto I en una de las variaciones de dosificación especificadas en la presente.

En otra modalidad, la composición farmacéutica en el artículo de fabricación comprende múltiples dosis de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, en donde esta composición farmacéutica es una forma de dosificación única que comprende el compuesto I y uno o más de los otros compuestos antidiabéticos especificados en la presente.

Se observa que el material de empaque utilizado en los kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o un paquete con papel aluminio dividido. El recipiente puede estar en cualquier configuración convencional o forma como se sabe en la técnica que se produce de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o vasiija de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener una "recarga" de tabletas para la colocación en un recipiente diferente), o un blister con dosis individuales para presionar el

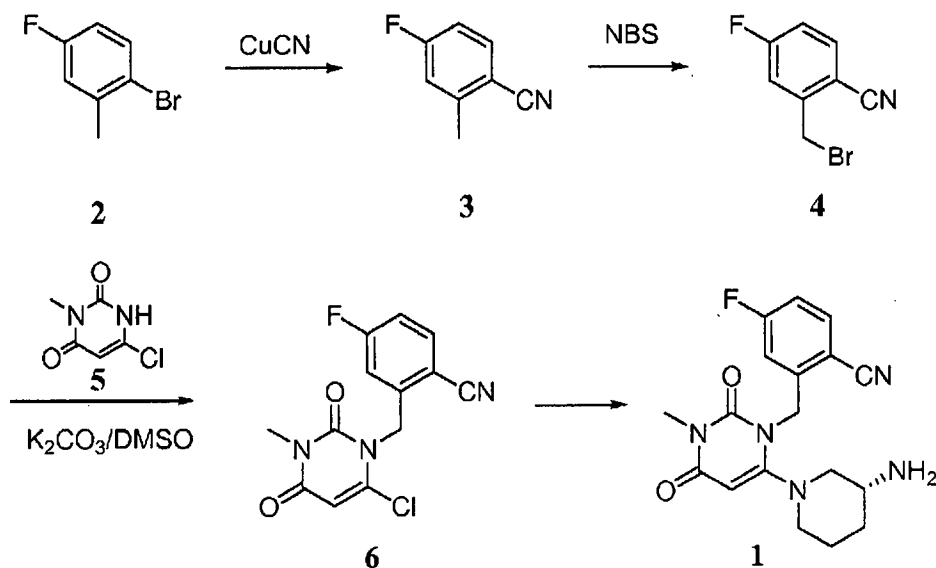
paquete de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma de dosificación exacta implicada. Es factible que se pueda utilizar más de un recipiente junto con un empaque individual para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en una botella que a su vez esté dentro de una caja.

Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es un denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del empaque y se utilizan ampliamente para el empaque de formas de dosificación unitaria farmacéutica. (tabletas, cápsulas, y lo semejante.) Los blister en general consisten de una hoja de material relativamente rígido (de preferencia material plástico transparente rígido) cubierto con papel aluminio. Durante el proceso de empaque se forman huecos en el material rígido. Los huecos tienen el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas individuales que serán empaquetadas o pueden tener el tamaño y forma para adaptarse a múltiples tabletas y/o cápsulas que serán empacadas. Después, las tabletas o cápsulas se colocan en los huecos por consiguiente y la hoja de material relativamente rígido se reduce proporcionalmente contra la lámina del plástico en la cara del papel de aluminio que está opuesto desde la dirección en la cual se forman los

huecos. Como resultado, las tabletas o cápsula se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los huecos entre el papel aluminio y la hoja. La resistencia de la hoja de preferencia es tal que las tabletas o cápsulas se puedan retirar del blister al aplicar presión manualmente sobre los huecos mediante lo cual se forma una abertura en el papel aluminio en lugar del hueco. La tableta o cápsula entonces se puede retirar vía la abertura.

EJEMPLOS

1. Preparación de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables



4-Fluoro-2-metilbenzonitrilo (3)

Una mezcla de 2 bromo-5-fluorotolueno (2) (3.5 g, 18.5 mmol) y CuCN (2 g, 22 mmol) en DMF (100 mL) se llevó a reflujo durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con hexano. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se retiró para proporcionar el producto 3 (rendimiento del 60%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

2-Bromometil-4-fluorobenzonitrilo (4)

Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3) (2 g, 14.8 mmol), NBS (2.64 g, 15 mmol) y AIBN (100 mg) en CCl₄ se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se retiró mediante filtración. La solución orgánica se concentró para proporcionar un producto crudo como un aceite, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (dd, J= 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

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

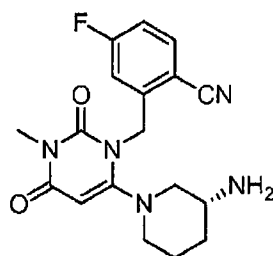
Una mezcla de 3 metil-6-clorouracilo crudo (5) (0.6 g, mmol 3.8), 2-bromometil-4-fluorobenzonitrilo (0.86 g, 4 mmol) y K₂CO₃ (0.5 g, mmol 4) en DMSO (10 ml) se agitó

a 60°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se retiró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvieron 0.66 g del producto (rendimiento: 60%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₃H₉ClFN₃O₂, 293.68; encontrado 293.68.

10

Sal TFA (1) de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo, (sal TFA del Compuesto I)

15



• TFA

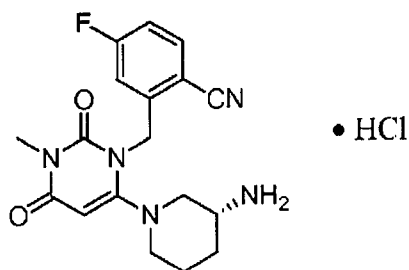
20

2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-fluorobenzonitrilo (**5**) (300 mg, 1.0 mmol), diclorhidrato de (R)-3-amino-piperidina (266 mg, 1.5 mmol) y bicarbonato de sodio (500 mg, 5.4 mmol) se agitaron en un tubo sellado en EtOH (3 ml) a 100°C durante 2 horas. El compuesto final se obtuvo con una sal de TFA después de

25

purificación mediante HPLC. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H, $J = 35.2, 15.6$ Hz), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$, 357.38; encontrado, 357.38.

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



La sal de TFA del compuesto se suspendió en DCM, y luego se lavó con Na_2CO_3 saturado. La capa orgánica se secó y se retiró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se agregó HCl en dioxano (1.5 equivalentes) a 0°C . Después de retirar el solvente se obtuvo la sal de HCl. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ . 7.77-7.84 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21-5.32 (ABq, 2H, $J = 32.0, 16.0$ Hz), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.1 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$,

357.38; encontrado, 357.38..

Procedimiento general para la preparación de las sales del compuesto I.

5 El producto de benzonitrilo se puede aislar como la base libre si se desea, aunque de preferencia, el producto se puede convertir adicionalmente a una sal de adición de ácido correspondiente. Específicamente, el producto de benzonitrilo (aproximadamente 10 mg) en una
10 solución de MeOH (1 ml) se trató con diversos ácidos (1.05 equivalentes). Las soluciones se dejaron reposar durante tres días abiertas al aire. Si se formó un precipitado, la mezcla se filtró y la sal se secó. Si no se forma ningún sólido, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se
15 aisló. De esta forma, las sales del compuesto se prepararon a partir de los siguientes ácidos: benzoico, p-toluenosulfónico, succínico, R(-)-mandélico y bencenosulfónico.

20 Los pasos de aislamiento y/o purificación de los compuestos intermediarios en el proceso descrito anteriormente opcionalmente se pueden evitar si los intermedios de la mezcla de reacción se obtienen como compuestos relativamente puros y los subproductos o impurezas de la mezcla de reacción no interfieren con los
25 posteriores pasos de reacción. Cuando sea factible, uno o

más pasos de aislamiento se pueden eliminar para proporcionar tiempos de procesamiento más cortos, y la eliminación de un procesamiento adicional también puede proporcionar mayores rendimientos totales de reacción.

5

2. Formulaciones ilustrativas que comprenden sal de succinato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo

10

Se proporcionan ejemplos de formulaciones de tabletas que se pueden utilizar para administrar la sal de succinato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-

15

benzonitrilo (sal de succinato del compuesto I) de acuerdo con la presente invención. Se observa que las formulaciones proporcionadas en la presente se pueden variar como se conocen en la técnica.

Las formulaciones de tabletas ilustrativas son como sigue:

20

12.5 mg del compuesto I (peso de la forma de base libre)por tableta

Formulación de la tableta núcleo

5	(1) 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal de succinato)	17.0 mg
	(2) Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224.6 mg
	(3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
10	(4) Croscarmelosa de sodio, NF, Ph, Eur (ACDO-SOL)	32.0 mg
	(5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
	(6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3.2 mg
	TOTAL	400.0 mg
	(por tableta)	

15

Recubrimiento de película (12.0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 3 (COLORCON)

20

25 mg del Compuesto I (peso de la forma de base libre) por
tableta

Formulación de la tableta núcleo

5	(1) 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal de succinato)	34.0 mg
	(2) Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	207.6 mg
	(3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
10	(4) Croscarmelosa de sodio, NF, Ph, Eur (ACDO-SOL)	32.0 mg
	(5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
	(6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3.2 mg
	TOTAL (por tableta)	400.0 mg

15

Recubrimiento de película (12.0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 3 (COLORCON)

20

50 mg del Compuesto I (peso de la forma de base libre) por
tableta

Formulación de la tableta núcleo

5	(1) 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (sal de succinato)	68.0 mg
	(2) Monohidrato de lactosa, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173.6 mg
	(3) Celulosa microcristalina, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
10	(4) Croscarmelosa de sodio, NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)	32.0 mg
	(5) Dióxido de silicio coloidal, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
	(6) Estearato de magnesio, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3.2 mg
	TOTAL (por tableta)	400.0 mg

15

Recubrimiento de película (12.0 mg en total)

- (1) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, Blanco-Porción 3 (COLORCON)

20

**6. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DE
DPP-IV EN PLASMA**

Una dosificación única del compuesto I se administró oralmente a monos a una dosificación de 0.3 mg/kg. La figura 1 ilustra el efecto observado que la

25

administración del compuesto I tuvo sobre la actividad de DPPIV en plasma del mono después de la dosificación. Como se puede observar, el compuesto I redujo la actividad de DPP-IV en el plasma del mono en más del 90% con relación a los valores iniciales a 12 horas después de la dosificación. De esta forma, como se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 1, mediante la administración del compuesto I una vez al día a los niveles de dosificación especificados en la presente, el compuesto I se puede utilizar efectivamente con relación a los estados de enfermedad donde se desea reducir la actividad de DPPIV en plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando se administran al menos 25 mg del compuesto I a un paciente, la actividad de DPPIV en plasma del paciente se puede reducir en más del 60% con relación a los valores iniciales durante un periodo de al menos 6 horas, 12 horas, 18 horas e incluso 24 horas después de la administración.

7. EFECTO DE LA CO-ADMINISTRACIÓN CON PIOGLITAZONA SOBRE LA GLUCOSA EN PLASMA

El efecto de la administración del compuesto I en combinación con pioglitazona se investigó al medir los niveles de glucosa en plasma en ratones. Ratones macho db/db (BKS.Cg-⁺Lepr^{db}/⁺Lepr^{db}) (6 semanas de edad, CLEA

Japan (Tokio, Japón)) se dividieron en 4 grupos ($n = 7$ en cada grupo) que comprendió del Grupo A al Grupo D. El grupo A tuvo acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) durante 21 días. El grupo B tuvo acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) que contuvo 0.03% (p/p) de sal de succinato del compuesto I durante 21 días. La dosificación del compuesto I en el grupo B se calculó para ser 74.8 ± 2.5 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día. El grupo C tuvo acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) que contuvo 0.0075% (p/p) de clorhidrato de pioglitazona durante 21 días. La dosificación de pioglitazona en el grupo C se calculó para ser 17.7 ± 0.6 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día. El grupo D tuvo acceso libre a alimento en polvo CE-2 (CLEA Japón) que contuvo 0.03% (p/p) de sal del succinato del compuesto I en combinación con 0.0075% (p/p) de clorhidrato de pioglitazona durante 21 días. Las dosificaciones del compuesto I y pioglitazona en el grupo D se calcularon para ser 63.1 ± 1.9 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día y 15.8 ± 0.5 (media $\pm$ SD) mg/kg de peso corporal/día, respectivamente. Durante los 21 días de la administración del alimento en polvo, no hubo diferencias significativas en la cantidad de administración del alimento en polvo en los 4 grupos anteriores. Después de 21 días de la administración del alimento en polvo, se extrajeron

muestras de sangre de las venas servicales de los ratones mediante pipeta capilar bajo condición de alimentación, y se midieron enzimáticamente los niveles de glucosa en plasma mediante la utilización de un Autoanalyzer 7080 (Hitachi, Japón).

Los resultados se muestran en la tabla 1. Los valores en la tabla significan el promedio (n = 7) ± desviación estándar.

Tabla 1

Grupo	Glucosa en plasma (mg/dL)
Grupo A (control)	472.9 ± 74.6
Grupo B (compuesto I)	410.3 ± 47.9
Grupo C (pioglitazona)	394.4 ± 47.9
Grupo D (compuesto I + pioglitazona)	256.1 ± 62.5

Como se muestra en la tabla 1, la combinación del compuesto I con pioglitazona mostró excelentes efectos de disminución de los niveles de glucosa en plasma.

8. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DE DPP-IV EN PLASMA

Una dosificación única del compuesto I se administró oralmente a 6 seres humanos a una dosificación de 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg,

respectivamente (total 36 humanos). La figura 1 ilustra el efecto observado que la administración del compuesto I tuvo sobre la actividad de DPP-IV en plasma humano después de la dosificación. Como se puede observar, el compuesto I redujo la actividad de DPP-IV en el plasma humano a más del 10% con relación a los valores iniciales a 168 horas después de la dosificación. De esta forma, como se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 1, al administrar el compuesto I una vez a la semana a los niveles de dosificación especificados en la presente, el compuesto I se puede utilizar efectivamente con relación a los estados de enfermedad donde se desea reducir la actividad de DPP-IV en plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando se administran a un paciente al menos 50 mg del compuesto I la actividad de DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del 35% con relación a los valores iniciales durante un período de al menos 168 horas después de la administración, cuando se administran a un paciente al menos 100 mg del compuesto I, la actividad del DPP-IV en el plasma del paciente se puede reducir en más del 60% con relación a los valores iniciales durante un periodo de al menos 168 horas después de la administración, y, cuando se administran a un paciente al menos 200 mg del compuesto I, la actividad del DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del

70% con relación a los valores iniciales durante un período de al menos 168 horas después de la administración.

9. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DE
DPP-IV EN PLASMA

Una dosis única del compuesto I se administró oralmente a seres humanos a una dosificación de 3.125 mg (a 9 humanos), 12.5 mg (a 8 humanos), 50 mg (a 7 humanos) y 100 mg (a 8 humanos), respectivamente. La figura 2 ilustra el efecto observado que la administración del compuesto I tuvo sobre la actividad de DPP-IV en plasma humano después de la dosificación. Como se puede observar, el compuesto I redujo la actividad de DPP-IV en el plasma humano en más del 20% con relación a los valores iniciales a 168 horas después de la dosificación. De esta forma, como se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 2, al administrar el compuesto I una vez a la semana a los niveles de dosificación especificados en la presente, el compuesto I se puede utilizar efectivamente con relación a los estados de enfermedad donde se desea reducir la actividad de DPP-IV en plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando se administran a un paciente al menos 50 mg del compuesto I, la actividad de DPP-IV en plasma del paciente se puede reducir en más del 65% con relación a los valores iniciales durante un período

de al menos 168 horas después de la administración.

DEFINICIONES

5 A menos que se establezca de otra manera, los
siguientes términos utilizados en la especificación y
reivindicaciones deben tener los siguientes significados
para los fines de esta solicitud.

10 "Enfermedad", incluye específicamente cualquier
condición morbosa de un animal o una porción del mismo e
incluye una condición morbosa que se puede provocar, o es
incidente con, una terapia médica o veterinaria aplicada a
ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de esa
terapia.

15 "Farmacéuticamente aceptable", significa que es
útil para preparar una composición farmacéutica que en
general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra
manera indeseable e incluye que sea aceptable para uso
veterinario así como también uso farmacéutico en humanos.

20 "Sales farmacéuticamente aceptables", significa
sales que sean farmacéuticamente aceptables, como se
definió anteriormente, y que posean la actividad
farmacológica deseada. Estas sales incluyen, de manera
enunciativa, sales de adición de ácido formadas con ácidos
inorgánicos tales como, ácido clorhídrico, ácido
25 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido

fosfórico, y lo semejante; o con ácidos orgánicos tales como, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanepropionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido (4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidrox-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacetico, ácido terciario butilacetico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido muconico y lo semejante.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera enunciativa: sales de adición de base que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes sean capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen, de manera enunciativa: hidróxido de sodio, carbonato de sodio,

hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen, de manera enunciativa: etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y lo semejante.

5 "Sujeto" y "Paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados, y lo semejante) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y lo semejante).

10 "Cantidad terapéuticamente efectiva", significa aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, sea suficiente para efectuar este tratamiento para la enfermedad.

15 "Tratamiento" o "tratar", significa cualquier administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto e incluye:

20 (1) prevenir la enfermedad de que se presente en un animal que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero que no haya experimentado e exhibido la patología o sintomatología de la enfermedad,

 (2) inhibir la enfermedad en un animal que esté experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

25 (3) mejorar la enfermedad en un animal que esté

experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica
5 que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones a los compuestos, composiciones, kits y métodos de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. De esta forma, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones
10 de esta invención con la condición de que queden dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES:

1. Un método caracterizado porque comprende:

administrar una dosificación semanal entre 1 mg y 250 mg del compuesto I a un paciente donde la dosis semanal se administra una vez a la semana.

10

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente está entre 50 mg y 250 mg.

15

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente está entre 100 mg y 250 mg.

20

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 50 mg.

25

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 75 mg.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 100 mg.

5 7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 125 mg.

10 8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 150 mg.

15 9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 175 mg.

20 10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosificación semanal del compuesto I administrada al paciente es de 200 mg.

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el compuesto I se administra como una base libre.

25 12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el

compuesto I se administra como una sal farmacéuticamente aceptable.

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el
5 compuesto I se administra como una sal de succinato.

14. Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación única caracterizada porque comprende más de 1 mg del compuesto I.

15. La composición farmacéutica de conformidad
10 con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 20 mg del compuesto I.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 25 mg del compuesto I.

15 17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 50 mg del compuesto I.

18. La composición farmacéutica de conformidad
20 con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 75 mg del compuesto I.

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 100 mg del compuesto I.

20. La composición farmacéutica de conformidad
25 con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de

dosificación única comprende 125 mg del compuesto I.

21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 150 mg del compuesto I.

5 22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosificación única comprende 175 mg del compuesto I.

10 23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de la dosificación única comprende 200 mg del compuesto I.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de la dosificación única comprende 250 mg del compuesto I.

15 25. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14-24, caracterizada porque el compuesto I está presente en la composición farmacéutica como una base libre.

20 26. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14-24, caracterizada porque el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal farmacéuticamente aceptable.

25 27. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14-24, caracterizada porque el compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de succinato.

28. El uso de un compuesto I para la fabricación de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14-27.

5 29. Un método para tratamiento de diabetes caracterizado porque comprende administrar una dosificación semanal entre 1 mg y 250 mg del compuesto I a un paciente, donde la dosificación semanal se administra una vez a la semana.

10 30. Un método para el tratamiento de cáncer caracterizado porque comprende administrar una dosificación semanal entre 1 mg y 250 mg del compuesto I a un paciente, en donde la dosificación semanal se administra una vez a la semana.

15 31. Un método para el tratamiento de trastornos autoinmunes caracterizado porque comprende administrar una dosificación semanal entre 1 mg y 250 mg del compuesto I a un paciente, en donde la dosificación semanal se administra una vez a la semana.

20 32. Un método para el tratamiento de la infección por VIH caracterizado porque comprende administrar una dosificación semanal entre 1 mg y 250 mg del compuesto I a un paciente en donde la dosificación semanal se administra una vez a la semana.

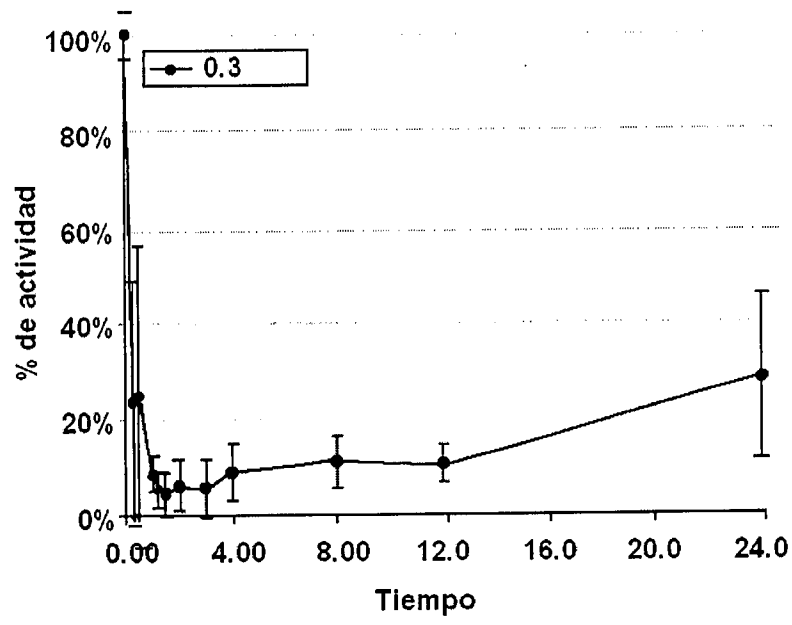


FIGURA 1

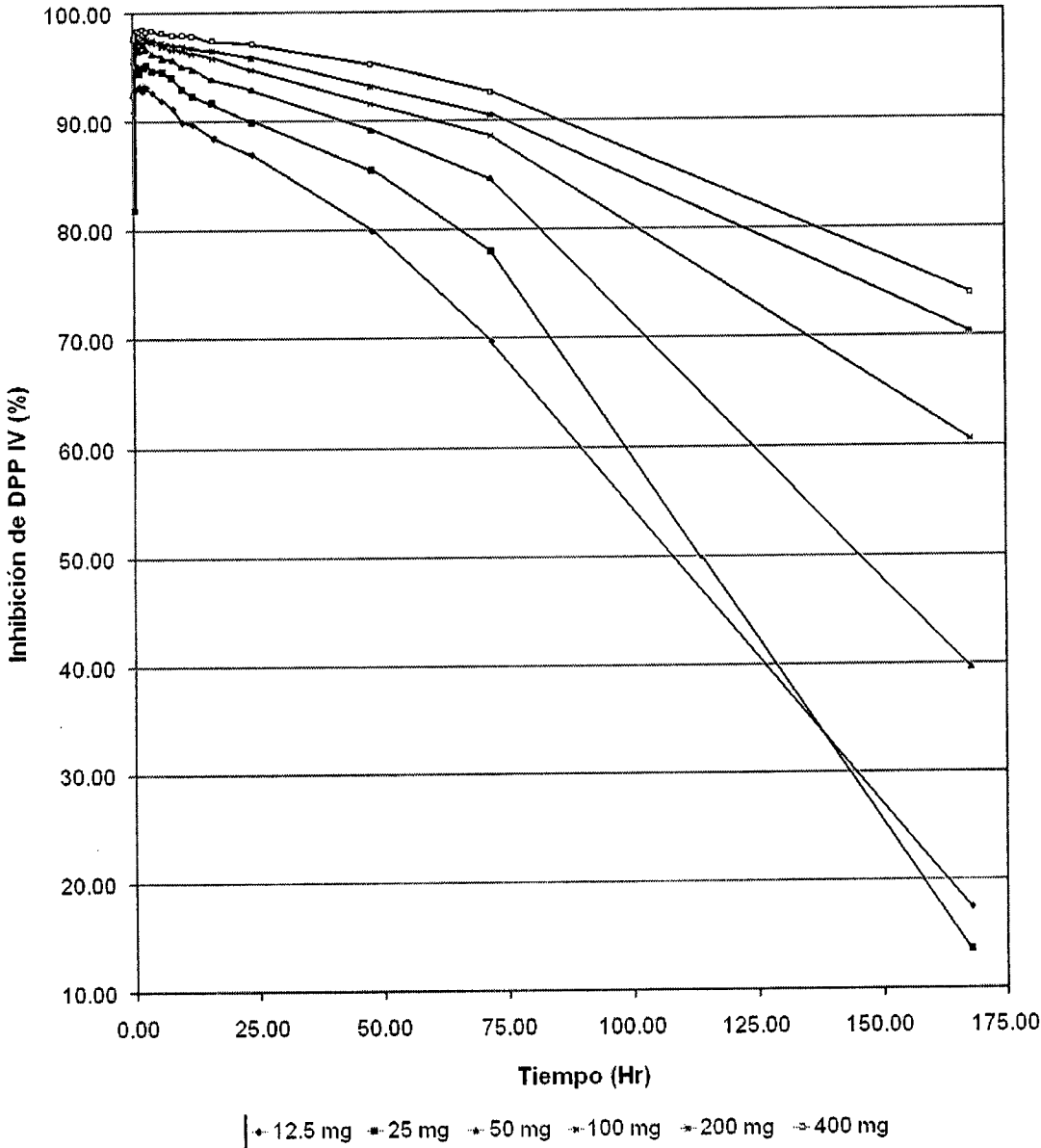


FIGURA 2

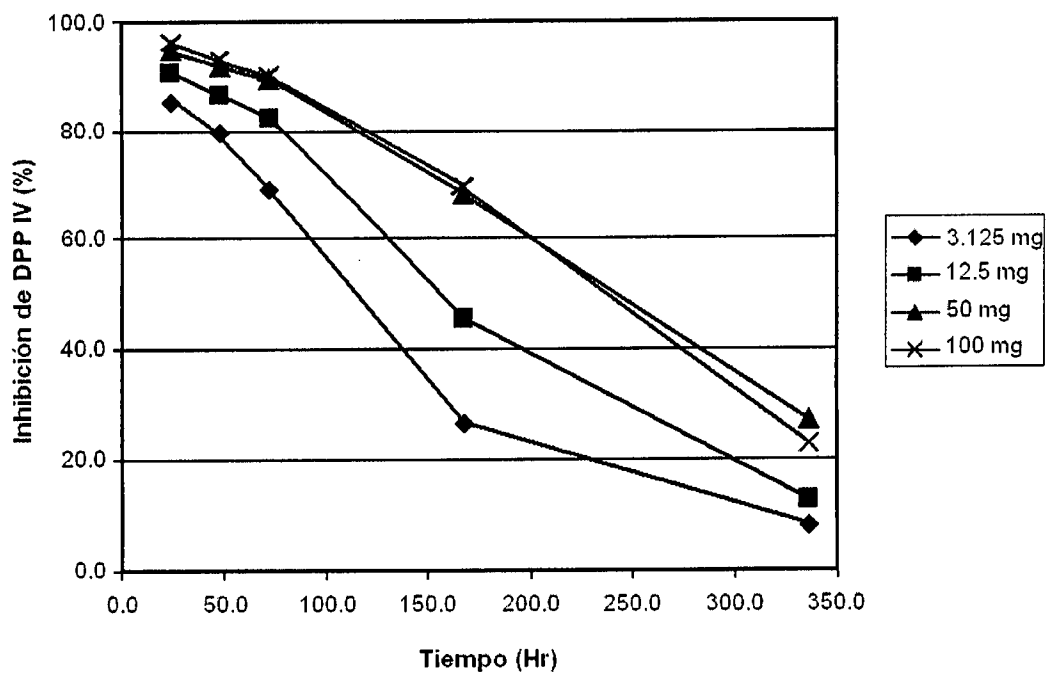


FIGURA 3

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US07/78177
0-2	International Filing Date	11 SEP 2007 (11.09.2007)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.022.197 MT/FOP 20070701/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	DPP4-5036-WO
I	Title of Invention	ADMINISTRATION OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
II-5	Address	1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHRISTOPHER, Ronald J.
III-1-5	Address	1059 Snipe Court Carlsbad, CA 92011 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	OGAWA, Atsushi
III-2-5	Address	Takeda Pharmaceutical Company Limited 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	COVINGTON, Paul
III-3-5	Address	3116 Braemar Lane Wilmington, North Carolina 28409 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WEITZ, David J.
IV-1-2	Address	Takeda San Diego, Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(858) 622-8528
IV-1-4	Facsimile No.	(858) 550-0992
IV-1-5	e-mail	david.weitz@takedasd.com
IV-1-6	Agent's registration No.	38,362
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BRUSTEIN, Mitchell R. (38,394); SMITH, C. Amy (42,931)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier international application	
VI-1-1	Filing date	13 September 2006 (13.09.2006)
VI-1-2	Number	PCT/US2006/035958
VI-1-3	PCT receiving Office	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	13 March 2007 (13.03.2007)
VI-2-2	Number	60/894,628
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VI-4	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	45	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	3	-
IX-7	TOTAL	57	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BRUSTEIN, Mitchell R.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

11-09-2007

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	11 SEP 2007
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WEITZ, David J.
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 07 November 2007 (07.11.2007)	
Applicant's or agent's file reference DPP4-5036-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/078177	International filing date (day month year) 11 September 2007 (11.09.2007)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 13 September 2006 (13.09.2006)
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving Office

Date of receipt
of priority document

13 September 2006 (13.09.2006)
13 March 2007 (13.03.2007)

PCT/US2006/035958
60/894,628

US
US

24 October 2007 (24.10.2007)
24 October 2007 (24.10.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70
Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/2004 (October 2005)

10022582000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/513 A61P3/10 A61P35/00 A61P31/18 A61P5/50

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, 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	EP 1 586 571 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]) 19 October 2005 (2005-10-19) paragraphs [0279], [0287], [0347]; claims 95,140-142,144; compound 30	1-32
P, X	WO 2007/033350 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) paragraphs [0018], [0086] - [0088]; claims 20,44,46,47 abstract; example 1	1-29
P, X	WO 2007/033265 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document	1-29
	-/--	



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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2008

Date of mailing of the international search report

04/07/2008

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

Ansaldo, M

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/033266 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document -----	1-29

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1586571	A	19-10-2005	AR 048055 A1	29-03-2006
			AU 2004318013 A1	13-10-2005
			BR PI0418639 A	29-05-2007
			CA 2559302 A1	13-10-2005
			JP 3895349 B2	22-03-2007
			JP 2005263780 A	29-09-2005
			JP 4068118 B2	26-03-2008
			JP 2006298933 A	02-11-2006
			JP 2007314551 A	06-12-2007
			KR 20070008620 A	17-01-2007
			WO 2005095381 A1	13-10-2005
WO 2007033350	A	22-03-2007	AR 055435 A1	22-08-2007
			AU 2006290205 A1	22-03-2007
WO 2007033265	A	22-03-2007	AR 058047 A1	23-01-2008
WO 2007033266	A	22-03-2007	AR 059027 A1	12-03-2008
			AU 2006290908 A1	22-03-2007
			EP 1931350 A2	18-06-2008

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/033851 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4439 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686 (JP). COVINGTON,
Paul [US/US]; 3116 Braemar Lane, Wilmington, North
Carolina 28409 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/078177

(74) Agents: WEITZ, David J. et al.; Takeda San Diego, Inc.,
10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(22) International Filing Date:

11 September 2007 (11.09.2007)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): 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, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/US2006/035958
13 September 2006 (13.09.2006) US
60/894,628 13 March 2007 (13.03.2007) US

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, 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) Applicant (*for all designated States except US*): TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
541-0045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHRISTOPHER,
Ronald J. [US/US]; 1059 Snipe Court, Carlsbad, CA
92011 (US). OGAWA, Atsushi [JP/JP]; Takeda Pharma-
ceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

(54) Title: ADMINISTRATION OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihy-
dro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile and pharmaceutically acceptable salts thereof are provided as well as kits and
articles of manufacture comprising the pharmaceutical compositions as well as methods of using the pharmaceutical compositions.



WO 2008/033851 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/033851 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/513 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(74) Agents: WEITZ, David J. et al.; Takeda San Diego, Inc.,
10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/078177

(22) International Filing Date:

11 September 2007 (11.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/US2006/035958

60/894,628 13 September 2006 (13.09.2006) US
13 March 2007 (13.03.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP];
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
541-0045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHRISTOPHER, Ronald J.** [US/US]; 1059 Snipe Court, Carlsbad, CA 92011 (US). **OGAWA, Atsushi** [JP/JP]; Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686 (JP). **COVINGTON, Paul** [US/US]; 3116 Braemar Lane, Wilmington, North Carolina 28409 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, 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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
28 August 2008

(54) Title: USE OF 2-6- (3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL) -3-METHYL-2, 4-DIOXO-3, 4-DIHYDRO-2H-PYRIMIDIN-1-YLMETHYL-4-FLUORO-BENZONITRILE

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile and pharmaceutically acceptable salts thereof are provided as well as kits and articles of manufacture comprising the pharmaceutical compositions as well as methods of using the pharmaceutical compositions.

WO 2008/033851 A3

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

TAKEDA SAN DIEGO, INC.
Attn. Weitz, David J.
10410 Science Center Drive
San Diego CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 04/07/2008	
Applicant's or agent's file reference DPP4-5036-WO	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/078177	International filing date (day/month/year) 11/09/2007
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

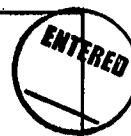
Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Angela López Navarro



NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference DPP4-5036-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/078177	International filing date (day/month/year) 11/09/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/09/2006
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

USE OF
 2-6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-3-METHYL-2,4-DIOXO-3,4-DIHYDRO-2H-PYRIMIDIN-1-YLMET
 HYL-4-FLUORO-BENZONITRILE

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/513 A61P3/10 A61P35/00 A61P31/18 A61P5/50

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, 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	EP 1 586 571 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]) 19 October 2005 (2005-10-19) paragraphs [0279], [0287], [0347]; claims 95,140-142,144; compound 30 -----	1-32
P,X	WO 2007/033350 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) paragraphs [0018], [0086] - [0088]; claims 20,44,46,47 abstract; example 1 -----	1-29
P,X	WO 2007/033265 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document ----- -/--	1-29

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2008

Date of mailing of the international search report

04/07/2008

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

Ansaldo, M

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/033266 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document -----	1-29

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1586571	A	19-10-2005	AR 048055 A1	29-03-2006
			AU 2004318013 A1	13-10-2005
			BR PI0418639 A	29-05-2007
			CA 2559302 A1	13-10-2005
			JP 3895349 B2	22-03-2007
			JP 2005263780 A	29-09-2005
			JP 4068118 B2	26-03-2008
			JP 2006298933 A	02-11-2006
			JP 2007314551 A	06-12-2007
			KR 20070008620 A	17-01-2007
			WO 2005095381 A1	13-10-2005
WO 2007033350	A	22-03-2007	AR 055435 A1	22-08-2007
			AU 2006290205 A1	22-03-2007
WO 2007033265	A	22-03-2007	AR 058047 A1	23-01-2008
WO 2007033266	A	22-03-2007	AR 059027 A1	12-03-2008
			AU 2006290908 A1	22-03-2007
			EP 1931350 A2	18-06-2008

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/078177

International filing date (day/month/year)
11.09.2007

Priority date (day/month/year)
13.09.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/513 A61P3/10 A61P35/00 A61P31/18 A61P5/50

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Ansaldo, M

Telephone No. +49 89 2399-7876



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>7-10, 20-24</u>
	No: Claims	<u>1-6, 11-19, 25-29</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>30-32</u>
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V.

Reference is made to the following document:

D1: EP-A-1 586 571 (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]) 19 October 2005.

Unless otherwise specified, reference is made to the passages cited in the search report.

The following International Preliminary Examination has been carried out on the assumption that the present application is fully entitled to its priority date as claimed.

1. D1 discloses pharmaceutical compositions comprising dipeptidyl peptidase inhibitors, such as compound I, for treating diabetes, cancer, autoimmune disorders or HIV infections. Furthermore D1 discloses in the example on page 39 that the dosage of the active compound should be 10-100mg for oral formulations and 0.1-10mg for intravenous formulations.
D1 further discloses that "specific dosage regimens may need to be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the formulations. Hence, the concentration ranges set forth herein are intended to be exemplary and are not intended to limit the scope or practice of the claimed formulations".
D1 anticipates hereby the subject-matter of claims 1-6, 11-19, 25-29 (Art. 33 (1) and (2) PCT).
2. The object of the present application is the treatment of diabetes, cancer, autoimmune disorders or HIV infections.
3. The solution proposed by the present application is the administration of compound I in an amount between 1-250mg once per week.
4. The subject-matter of claims 7-10, 20-24 differs from D1, which is considered the closest prior art, in the selection of the specific amount to be administered.
5. As properly mentioned in D1, dosage adjustment is considered to be a task that the expert in the field routinely accomplishes without the involvement of inventive activity. Furthermore, no special or surprising effect is associated with the selected dosage

range.

Thus, no inventiveness can be acknowledged for claims 7-10, 20-24 so far (Art. 33 (3) PCT).

6. For the assessment of the present claims 1-13, 29-32 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The ECO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI.

The potential relevant documents WO 2007/033350 A (filing date 13.09.2006, priority date 14.9.2005, publication date 22.03.2007) is quoted according to Rules 70.10 and 64.3 PCT. It might become relevant for novelty (Art. 54 (3) EPC) for claims 1-32 when entering the European regional phase.

The same applies for documents WO2007/033265 and WO2007/033266.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 ☐

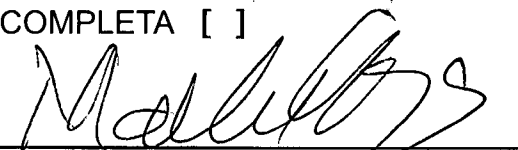
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

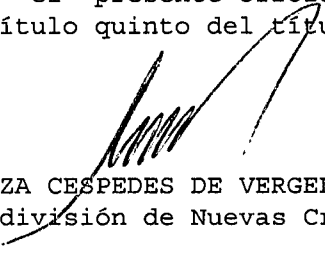
REFERENCIA	Radicación No.	9 32924
	Solicitud internacional	PCT/US2007/078177
	Fecha inicio fase nacional	13/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 5129

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. 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.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 MAYO 2009
adpall