

79



INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Ejecución C.S. Ltda.

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-113212

Handwritten signature

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO ADMINISTRACIÓN SEMANAL DE INHIBIDORES DE
PEPTIDASA DE DIPEPTIDILO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/513

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

DOMICILIO Osaka-shi, Osaka, Japón.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 09-113212- -00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

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: OGAWA, Atsushi

Dirección: c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

17-85Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686, Japón

Nacionalidad o domicilio: Japones

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/055028

Fecha 12 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/114807 A1

Fecha 25 de septiembre de 2008

6

TÍTULO (54)

ADMINISTRACIÓN SEMANAL DE INHIBIDORES DE PEPTIDASA DE
DIPEPTIDILO.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/513

8

Prioridad

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

13 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud

60/894,624

SI

☒

NO

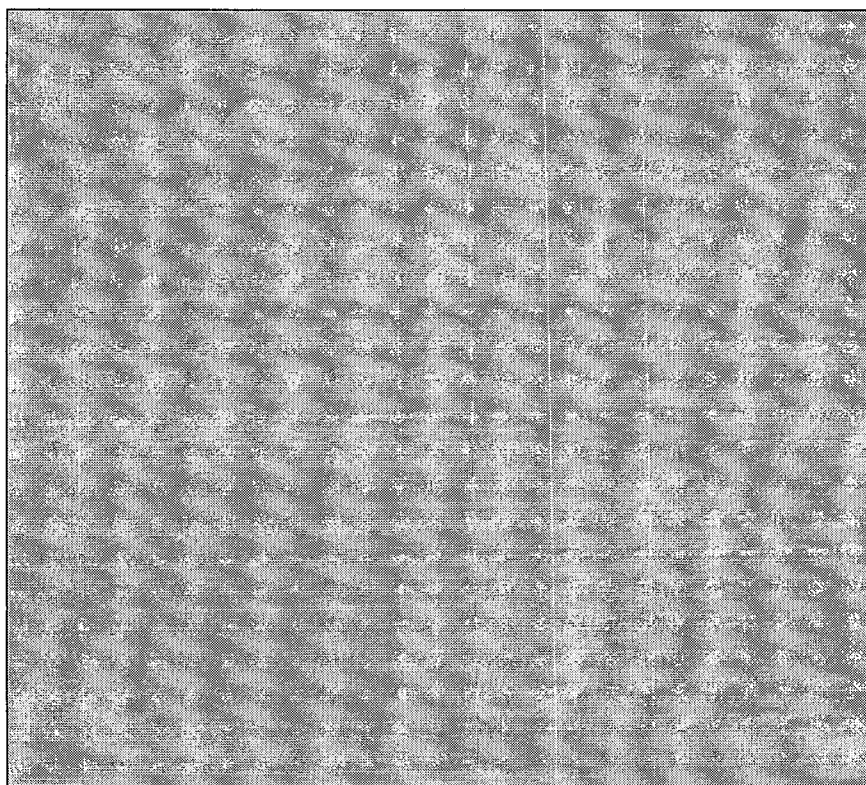
☐

9 Comprobante de pago No. 09-73.226 // 09-69.061 // 09-69.062 // 09-59.999 // 09-60.064 // 09-60.065

Fecha 29/09/09 // 15/09/09 // 15/09/09 // 12/08/09 // 12/08/09 // 12/08/09.

- ☒ 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 depósito 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 73,226

FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212-00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	DEVOLUCION TASA			842	29/09/2009	1,002,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

P-2344
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,061
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212- -00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,062
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212- -00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 59,999
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212-00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,064
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212-00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLUMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,065
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-113212- -00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NOBET Y CO. COLUMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 EXPEDIENTE No. _____

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

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)

Hiroshi Akimoto

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

Takeda Pharmaceutical Company Limited
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japon

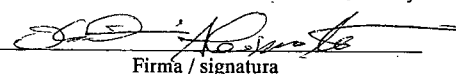
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
1-1, Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045 Japon

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 enseñas 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 hicieron.

Dado y firmado en

a los **24** días de **Noviembre** de **2006**


Firma / signature

Hiroshi Akimoto, Ph.D.

Managing Director, Member of the Board

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

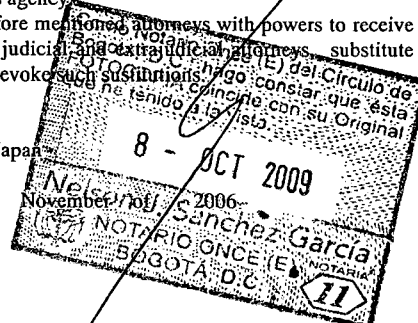
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

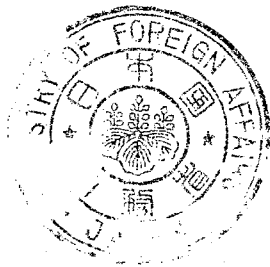
1. Country: **JAPAN**

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:

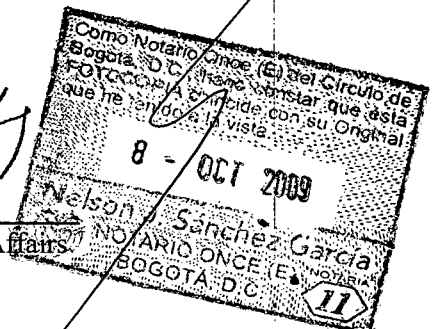


10. Signature:

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

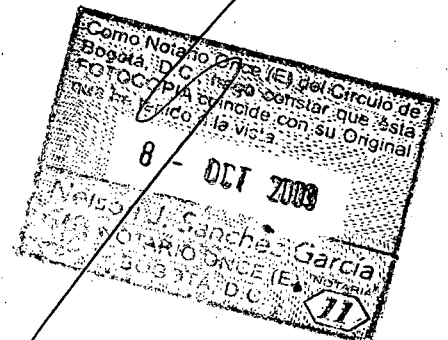
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

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

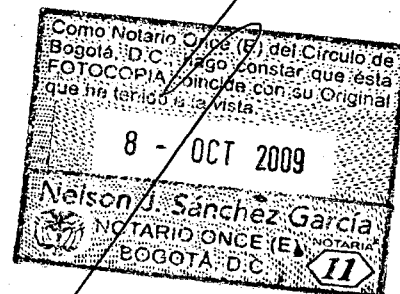
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

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

Masaharu KEMMA

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



総 第 4264 号

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
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正

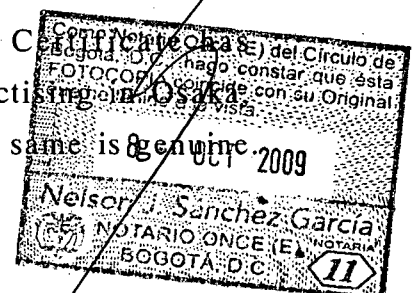


CERTIFICATE

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.

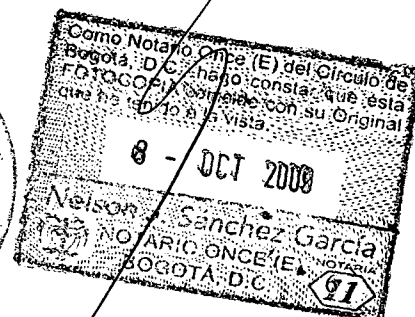
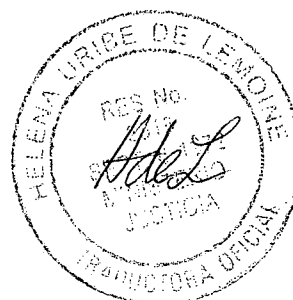
Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



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

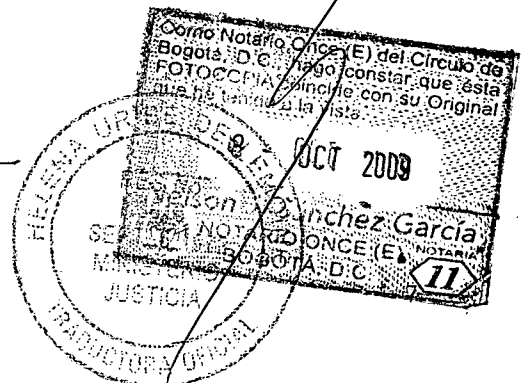
8. NO. 4662

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 Lencinas



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 27 P 2:13

INTELIGIBILIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549402
Helena Uribe
COTAFIRMA PARA RECEPCIÓN DEL
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Las composiciones farmacéuticas que comprenden
2-[6-(3-amino-piperidina-1-ilo)-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-
dihidro-211-pirimidina-1-ilmetilo]-4-fluoro-benzonitrilo
5 y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas son
proporcionadas así como los equipos y artículos de
fabricación que comprenden las composiciones
farmacéuticas así como métodos para usar las
composiciones farmacéuticas.

ADMINISTRACIÓN SEMANAL DE INHIBIDORES DE PEPTIDASA DE
DIPEPTIDILO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona con un método para la
administración de compuestos y composiciones
farmacéuticas utilizadas para inhibir la peptidasa de
dipeptidilo IV así como métodos de tratamiento con base
en dicha administración.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La peptidasa de dipeptidilo IV (Nomenclatura de
Enzima IUBMB EC.3.4.14.5) es una proteína de membrana
tipo II a la que se ha hecho referencia en la literatura
15 por una amplia variedad de nombres que incluyen en DPP4,
DP4, DAP-IV, FAP β , proteína 2 de complejo de adenosina
deaminasa, proteína de enlace de adenosina diaminasa
(ADAbp), dipeptidil aminopeptidasa IV; Xaa-Pro-
dipeptidil-aminopeptidasa; Gly-Pro naftilamidasa;
20 dipeptidil aminopeptidasa postprolina IV; antígeno de
linfocito CD26; glicoproteína GP110; peptidasa de
dipeptidilo IV; glicilprolina aminopeptidasa;
glicilprolina aminopeptidasa; dipeptidil aminopeptidasa
X-propilo; pep X; antígeno de leucocito CD26;
25 dipeptidilaminopeptidasa de glicilpropilo IV; hidrolasa

de dipeptidilo-peptido; aminopeptidasa de glicilpropilo;
aminopeptidasa de dipeptidilo IV; DPP IV/CD26;
dipeptidil aminopeptidasa asilo-propilo amina; célula T
que dispara la molécula Tpl03; X-PDAP. La peptidasa de
5 dipeptidilo IV es referida en el presente documento como
"DPP-IV".

DPP-IV es una aminopeptidasa de serina no
clásica que remueve Xaa-Pro dipeptidos del término de
amina (N-término) de polipéptidos y proteínas. DPP-IV
10 dependiente aletarga la liberación de dipéptidos del tipo
X-Gly o X-Ser que también han sido registrados por
algunos péptidos que ocurren de manera natural.

DPP-IV es expresado de manera constitutiva en
células epiteliales y endoteliales de una variedad de
15 diferentes tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón y
placenta), y también es encontrada en fluidos del cuerpo.
DPP-IV es también expresado en los T-linfocitos que
circulan y ha sido mostrado como sinónimo con el antígeno
de superficie de célula, CD-26.

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

25 GLP-1 (7-36) es un péptido aminoácido 29

derivado por el procesamiento post-translacional del proglucagón en el intestino delgado. GLP-1 (7-36) tiene múltiples acciones *in vivo* que incluyen la estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de saciedad, y el aletargo del vacío gástrico. Con base en este perfil fisiológico, las acciones de GLP-1 (7-36) se cree que son benéficas en la prevención y tratamiento de diabetes tipo II y potencialmente 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) es degradado de manera rápida *in vivo* y se ha mostrado que tiene una media vida corta *in vivo* y ($t_{1/2}$ =1.5 minutos).

Con base en un estudio de ratones noqueados de DPP-IV criados genéticamente y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores de DPP-IV selectivos, DPP-IV se ha mostrado que es un enzima de degradación primaria de GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) es degradado por DPP-IV eficientemente a GLP-1 (9-36), el cual se ha especulado que actúa como un antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). La inhibición de DPP-IV *in vivo* es, por lo tanto, útil para la potencialización de niveles endógenos de GLP-1 (7-36) y atenúa la formación de su antagonista GLP-

1 (9-36). De esta manera, los inhibidores de DPP-IV se
cree que son agentes útiles para la prevención, retraso
de la progresión y/o tratamiento de condiciones mediadas
por DPP-IV, en particular diabetes y de manera más
5 particular, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia
diabética, condiciones de tolerancia de glucosa
deteriorada (IGT), condiciones de glucosa de plasma de
ayuno deteriorado (IFG), acidosis metabólica, cetosis,
regulación de apetito y obesidad.

10 Se ha demostrado que diversos compuestos
inhiben DPP-IV. Sin embargo, existe todavía una necesidad
de inhibidores de DPP-IV nuevos y métodos para
administrar dichos inhibidores para el tratamiento de la
enfermedad.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporciona un método que comprende:
administrar una dosis semanal entre 1 mg/semana y 500
mg/semana del Compuesto I a un paciente, de manera
20 opcional entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del
Compuesto I, de manera opcional entre 20 mg/semana y 400
mg/semana del Compuesto I, de manera opcional entre 20
mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, de manera
opcional entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto
25 I, y de manera opcional entre 100 mg/semana y 400

mg/semana del Compuesto I. En una variación, una dosis semanal de 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I es administrado, de manera 5 opcional, una dosis semanal de 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg ó 400 mg del Compuesto I es administrado.

También se proporciona un método que comprende la administración de una dosis semanal de más de 250 mg 10 del Compuesto I, de manera opcional por lo menos 275 mg del Compuesto I, de manera opcional 300 mg del Compuesto I, de manera opcional por lo menos 350 mg del Compuesto I, y de manera opcional por lo menos 400 mg del Compuesto I a un paciente. En una variación, la dosis 15 semanal del Compuesto I administrada al paciente no es mayor que 500 mg. En otra variación, la dosis semanal administrada de Compuesto I al paciente no es mayor que 400 mg. En todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente no es mayor que 350 20 mg. En todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 500 mg. En una variación adicional, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 400 mg. En otras 25 variaciones, una dosis semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg,

400 mg ó 500 mg del Compuesto I es administrado a un paciente.

En todavía una variación adicional, la administración es llevada a cabo una vez por semana y puede opcionalmente ser realizada una vez por semana como una dosificación sencilla. De manera opcional, la administración es llevada a cabo una vez por semana durante un periodo por lo menos de un mes, de manera opcional durante un periodo por lo menos de dos meses y, de manera opcional, durante un periodo por lo menos de tres meses. En una variación, la administración se lleva a cabo en la mañana y de manera opcional se realiza en la mañana antes del primer alimento del día para el paciente.

La administración puede ser llevada a cabo por un amplio rango de rutas de administración que incluyen, mas no están limitadas a, la ruta seleccionada del grupo que consta de oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intrarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante liberación local, subcutánea, intradiposa, intraarticular, intraperitoneal e intratecal. En una variación particular, la administración se lleva a cabo de manera oral.

También se proporciona un método para administrar el Compuesto I en combinación con uno o más antidiabéticos o compuestos de incretina que no son el Compuesto I. En una variación, dicho método de terapia de combinación se lleva a cabo en donde una dosis semanal entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I. En una variación, una dosis semanal de 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I es administrado a un paciente en combinación con uno o más compuestos antidiabéticos que no sean el Compuesto I.

En una variación adicional, dicho método de terapia de combinación se lleva a cabo en donde una dosis semanal mayor que 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 350 mg del Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I es administrado a un paciente. En

todavía una variación adicional, la dosis semanal del
Compuesto I administrado al paciente no es mayor que 500
mg. En otra variación, la dosis semanal del compuesto I
administrado al paciente no es mayor que 400 mg. En
5 todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I
administrado al paciente no es mayor que 350 mg. En
todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I
administrada al paciente es mayor que 250 mg y no mayor
que 500 mg. En una variación adicional, la dosis semanal
10 del Compuesto I administrada al paciente es mayor que 250
mg y no mayor que 400 mg. En otras variaciones, una dosis
semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ó 500 mg del
Compuesto I es administrado a un paciente en combinación
con uno o más compuestos antidiabéticos que no son el
15 Compuesto I.

En cuanto a cada una de las modalidades
anteriores y variaciones de las mismas, el Compuesto I
puede ser administrado como una base libre o como una sal
farmacéuticamente aceptable de las mismas. En variaciones
20 particulares, el Compuesto I es administrado como HCl,
metanosulfonato, succinato, benzoato, toluenosulfonato, R
(-)-mandelato o sal de benzenosulfonato del Compuesto I.

También se proporcionan composiciones
farmacéuticas. En una modalidad, se proporciona una
25 composición farmacéutica que está formulada como una

forma de dosis sencilla en donde dicha dosis sencilla en dicha forma de dosis sencilla comprende entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente
5 entre 20 mg/semana y 400 mg del compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I. En variaciones
10 particulares, la composición farmacéutica comprende 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I.

En otra modalidad, se proporciona una
15 composición farmacéutica que está formulada en una forma de dosis sencilla en donde dicha forma de dosis sencilla comprende más de 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos
20 350 mg del Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I. En una variación, la composición farmacéutica comprende no más de 500 mg del Compuesto I. En otra variación, la composición farmacéutica comprende no más de 400 mg del Compuesto I. En todavía otra
25 variación, la composición farmacéutica comprende no más

de 350 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 500 mg del Compuesto I. En una variación adicional, la composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 400 mg del Compuesto I. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I y uno o más compuestos de incretina o antidiabéticos que nos son el Compuesto I en una forma de dosis sencilla. En una variación, el Compuesto I está presente en una forma de dosis sencilla en una cantidad de dosificación entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/ del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I. En variaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I.

En otra variación, el Compuesto I está presente

en la forma de dosis sencilla en una cantidad de dosificación mayor que 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del Compuesto I, 5 opcionalmente por lo menos 350 mg del Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I. En una variación adicional, la composición farmacéutica comprende no más de 500 mg del Compuesto I. En otra variación, la composición farmacéutica comprende no más 10 de 400 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende no más de 350 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 500 mg del Compuesto I. En una variación adicional, la 15 composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 400 mg del Compuesto I. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ó 500 mg del Compuesto I.

En cuanto a cada una de las modalidades y 20 variaciones anteriores con respecto a las composiciones farmacéuticas, el Compuesto I puede estar presente en la composición farmacéutica como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En variaciones particulares, el Compuesto I está presente 25 como un HCl, metanosulfonato, succinato, benzoato,

toluenosulfonato, R-(-) mandelato o sal de benzenosulfonato del Compuesto I.

También en cuanto a cada una de las modalidades y variaciones anteriores con respecto a las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede 5 opcionalmente ser una forma de dosis sencilla adaptada para administración oral, opcionalmente una formulación sólida adaptada para administración oral y opcionalmente una tableta o cápsula adaptada para administración oral.

10 Además, en cuanto a cada una de las modalidades y variaciones anteriores con respecto a las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede opcionalmente ser una forma de dosis sencilla adaptada para administración parenteral (subcutánea, intravenosa, 15 subdérmica o intramuscular), opcionalmente una formulación de solución adaptada para administración parenteral, y opcionalmente una formulación de suspensión adaptada para administración parenteral. La formulación farmacéutica también puede ser una formulación de 20 liberación prolongada adaptada para administración oral.

También en cuanto a cada una de las modalidades y variaciones anteriores con respecto a las composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica puede ser utilizada para prevenir o tratar condiciones mediadas por 25 DPP-IV tales como diabetes y, de manera más particular,

diabetes mellitus tipo 2; dislipidemia diabética; tolerancia a la glucosa deteriorada (IGT); glucosa de plasma de ayuno deteriorado (IFG); acidosis metabólica, cetosis; regulación del apetito; obesidad; complicaciones
5 relacionadas con diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética, y enfermedad de riñón; hiperlipidemia que incluye hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arterosclerosis; hipertensión; infarto al
10 miocardio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplejia cerebral y síndrome metabólico.

Las combinaciones del Compuesto I con uno o más compuestos de incretina o diabéticos que no sean el Compuesto I proporcionan efectos excelentes tales como
15 1) incremento en los efectos terapéuticos del Compuesto I y/o los compuestos de incretina o antidiabéticos; 2) reducción en los efectos secundarios del Compuesto I y/o los compuestos de incretina o antidiabéticos; y 3) la reducción en una dosis del Compuesto I y/o los compuestos
20 de incretina o antidiabéticos. Por consiguiente, la presente invención comprende métodos de administración del Compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos de incretina o antidiabéticos y composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I junto con uno
25 o más de los otros compuestos de incretina o

antidiabéticos. Se observa que diversos rangos de dosificación para compuestos de incretina y antidiabéticos particulares son proporcionados en el presente documento. Se pretende, para el alcance de la presente invención, incluir las combinaciones de fármacos que cubren cualquiera de los rangos descritos para el Compuesto I en combinación con cualquiera de los rangos de dosificación descritos en el presente documento para otros compuestos de incretina o antidiabéticos.

10 Con respecto a cada una de las modalidades y variaciones anteriores con respecto a los métodos y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de incretina o antidiabéticos que no sean el Compuesto I, uno o más compuestos de incretina o
15 antidiabéticos pueden ser seleccionados de cualquiera de las variedades de compuestos de incretina y antidiabéticos conocidos. En una variación, uno o más compuestos de incretina o antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden, de manera
20 opcional, ser seleccionados del grupo que consta de moduladores de trayectoria de señalización de insulina, compuestos que influyen en una producción de glucosa hepática no regulada, incrementadores de sensibilidad a insulina e incrementadores de secreción de insulina.

25 Uno o más compuestos de incretina o

antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también ser, de manera opcional, seleccionados del grupo que consta de inhibidores de fosfato de tirosina de proteína, inhibidores de amidotransferasa de glutamina-fructuosa-6-fosfato, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glicógeno fosforilasa, antagonistas receptores de glucagón, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de vaciado gástrico, activadores de glucosinasa, antagonistas receptores de GLP-1, antagonistas receptores de GLP-2, moduladores de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores PPAR, metformina, insulina, α_2 -adrenérgicos, deacetilasas (por ejemplo, reservatrol, agonista de sirtuina, polifenoles), e inhibidores de transporte de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

Uno o más de los compuestos de incretina o antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser seleccionados del grupo que consta de inhibidores de GSK-3, antagonistas receptores de retinoide X, agonistas Beta-3 AR, moduladores de UCP, tiazolidinediones antidiabéticos, antagonistas gama PPAR de tipo no glitazona, agonistas

alfa PPAR/gama PPAR, vanadio antidiabético que contiene compuestos y biguanidas.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos o de cretina utilizados en combinación con el Compuesto I
 5 pueden también, de manera opcional, ser tiazolidinediones seleccionados del grupo que consta de (S)-((3,4-dihidro-2-(fenilo-metilo)-2H-1-benzopirano-6-ilo)metilo-tiazolidina-2,4-diona, 5-([4-(3-(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolilo)-1-oxo-propilo)-fenilo]-metilo)-tiazolidina-
 10 2,4-diona, 5-{[4-(1-metilo-ciclohexilo)metoxi]-fenilo]metilo]-tiazolidina-2, 4-diona, 5-{[4-(2-(1-indolilo)etoxi)fenilo]metilo}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{4-[2-(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolil)-etoxi)]benzilo}-tiazolidina-2,4-diona, 5-(2-naftilsulfonilo)-tiazolidina-2,4-diona,
 15 bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinilo)-metilo]fenilo}metano, 5-{4-[2-(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolilo)-2-hidroxietoxi]-benzilo)}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[4-(1-fenilo-1-ciclopropanecarbonilamino)-benzilo]-tiazolidina-2,4-diona, 5{[4-(2-(2,3-dihindol-1-ilo)etoxi)fenilmetilo]-
 20 tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenilo)]-2-propinilo]-5-fenilsulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorolfenilo)]-2-propinilo]-5-(4-fluorofenilo-sulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metilo-2-

piridinilo-amina)-etoxi)fenilo]metilo}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{{4-(2-(5-etilo-2-piridilo)etoxi)fenilo]-metilo}-tiazolidina-2,4-diona, 5-{{4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilo-2H-1-benzopirano-2-ilo)metoxi)-fenilo]-metilo)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[6-(2-fluorobenziloxi)-naftaleno-2-ilmetilo]-tiazolidina-2,4-diona, 5-([2-(2-naftilo)-benzoxazol-5-ilo]-metilo)tiazolidina-2,4-diona y 5-(2,4-dioxotiazolidina-5-ilmetilo)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilo-benzilo)benzamida, que incluye

10 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En una variación, uno o más compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I incluye metmorfina. En una variación particular, la metmorfina en esta combinación comprende una o más sales

15 farmacéuticamente aceptables de las mismas. En otra variación particular, la metmorfina en esta combinación comprende una sal de HCl de metmorfina. En todavía otra variación particular, la metmorfina en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 125 y 2550 mg.

20 En todavía otra variación, la metmorfina en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 250 y 2550 mg. En otras variaciones, la metmorfina en esta combinación es administrada en una liberación inmediata o una formulación de liberación prolongada.

En otra variación, uno o más compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen uno o más derivados de urea sulfonil.

Una o más compuestos antidiabéticos utilizados
5 en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser seleccionados del grupo que consta de glisoxepido, gliburido, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida,
10 fembutamida, tolciclamida, glimepirida y glicacida, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el Compuesto I incluye glimepirida.

15 Uno o más compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser seleccionados del grupo que consta de hormonas de incretina o mímicas del mismo, antagonistas receptores de imidazolina beta-celular, y
20 secretagogas de insulina que actúan a corto plazo.

En otra variación, uno o más compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen insulina.

Uno o más compuestos antidiabéticos utilizados
25 en combinación con el Compuesto I pueden también, de

manera opcional, ser uno o más del grupo de antagonistas GLP-1 que incluyen, por ejemplo extendatida.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser uno o más antagonistas GLP-2 que incluyen, por ejemplo recombinante humano GLP-2.

Uno o más compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser uno o más derivados D-fenilalanina antidiabética.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser seleccionados del grupo que consta de repaglinida, mitiglinida y nateglinida, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos administrados en combinación con el Compuesto I incluye hidrato de sal de calcio de mitiglinida.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser uno o más de los inhibidores de alfa-glucosidasa.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos

utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser seleccionados del grupo que consta de acarbosa, voglibosa y miglitol, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una variación, uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I incluye voglibosa. En otra variación, la voglibosa en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 0.1 y 1 mg.

10 Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser rosiglitazona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variación, la rosiglitazona en esta
15 combinación comprende una sal de maleato de rosiglitazona.

 Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden opcionalmente ser tesaglitazar, muraglitazar o
20 naveglitazar, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

 Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I pueden también, de manera opcional, ser pioglitazona, que
25 incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las

mismas. En una variación, la pioglitazona comprende una sal de HCl de pioglitazona. En otra variación, la pioglitazona es administrada en una dosis diaria entre 7.5 y 60 mg. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 15 y 45 mg.

Uno o más de los compuestos antidiabéticos utilizados en combinación con el Compuesto I puede también, de manera opcional, comprender metmorfin y pioglitazona. En una variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En otra variación, la pioglitazona en esta combinación comprende una sal de HCl de pioglitazona. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 7.5 y 60 mg. En todavía otra variación, la pioglitazona en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 15 y 45 mg. En otra variación de cada una de las variaciones anteriores, la metmorfin en esta combinación comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En una variación particular, la metmorfin en esta combinación comprende una sal de HCl de metmorfin. En otra variación particular, la metmorfin en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 125 y 2550 mg. En



todavía otra variación, la metmorfina en esta combinación es administrada en una dosis diaria entre 250 y 2550 mg.

El Compuesto I y las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I puede ser
5 utilizada para tratar un rango de enfermedades. En una variación, la administración del Compuesto I o una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I es llevada a cabo para tratar el estado de enfermedad de diabetes tipo I o tipo II del paciente. En otra
10 variación, administrar el Compuesto I o una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I es llevada a cabo para tratar a un paciente prediabético. En todavía otra variación, la administración del Compuesto I o una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I es
15 llevada a cabo para tratar una enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral o síndrome de Intestino Acortado. En todavía otra variación, la administración del Compuesto I o una composición farmacéutica que
20 comprende el Compuesto I es llevada a cabo para incrementar la eficacia de injerto después del trasplante de médula ósea. En otra variación, la administración del Compuesto I o una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I es llevada a
25 cabo para tratar a un paciente que sufre de condiciones

mediadas por DPP-IV tales como diabetes y, de manera más particular, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia diabética, tolerancia de glucosa deteriorada (IGT); glucosa de plasma de ayuno deteriorado (IFG); acidosis
5 metabólica; cetosis; regulación del apetito; obesidad; complicaciones relacionadas con diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad de riñón; hiperlipidemia que incluye hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e
10 hiperlipidemia postprandial; arterosclerosis; hipertensión; infarto de miocardio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplejia cerebral y síndrome metabólico.

Además, el Compuesto I y las composiciones
15 farmacéuticas que comprenden el Compuesto I pueden ser utilizadas para prevenir o tratar condiciones mediadas por DPP-IV tales como diabetes y, de manera más particular, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia diabética, tolerancia de glucosa deteriorada (IGT);
20 glucosa de plasma de ayuno deteriorado (IFG); acidosis metabólica, cetosis; regulación del apetito; obesidad; complicaciones relacionadas con diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad de riñón; hiperlipidemia que incluye
25 hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e

hiperlipidemia postprandial; arterosclerosis; hipertensión; infarto de miocardio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplejia cerebral y síndrome metabólico.

5 Además, el Compuesto I y las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I pueden ser utilizados para prevenir o tratar condiciones mediadas por DPP-IV tales como diabetes y, de manera más particular, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia
10 diabética, tolerancia de glucosa deteriorada (IGT); glucosa de plasma de ayuno deteriorado (IFG); acidosis metabólica, cetosis; regulación del apetito; obesidad; complicaciones relacionadas con diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad
15 de riñón; hiperlipidemia que incluye hipertrigliceridemia, hipercolesteremia, hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arterosclerosis; hipertensión; infarto de miocardio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplejia cerebral y síndrome
20 metabólico.

También se proporcionan equipos que comprenden dosis múltiples de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención. En una variación, los equipos además comprenden instrucciones que comprenden una o más
25 formas de información seleccionada del grupo que consta

de indicar un estado de enfermedad para el cual la
composición farmacéutica va a ser administrada,
información de almacenamiento para la composición
farmacéutica, información de dosificación e instrucciones
5 en cuanto a la manera en la que se administra la
composición farmacéutica.

También se proporcionan artículos de
fabricación que comprenden dosis múltiples de la
composición farmacéutica de conformidad con la presente
10 invención. En una variación, los artículos de fabricación
además comprenden el empaque de materiales tales como un
contenedor para alojamiento de dosis múltiple de la
composición farmacéutica y/o una etiqueta que indica uno
o más elementos del grupo que consta de un estado de
15 enfermedad para el cual el compuesto va a ser
administrado, información de almacenamiento, información
de dosificación y/o instrucciones en cuanto a la manera
en la que se administra la composición.

Por consiguiente, la presente invención se
20 relaciona con

[1] un método que comprende: administrar una
dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un
paciente en donde la dosis semanal es administrada una
vez a la semana,

25 [2] el método del [1] antes mencionado, en donde

la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es por lo menos 275 mg,

[3] el método del [1] antes mencionado, en donde la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente
5 es por lo menos de 300 mg,

[4] el método del [1] antes mencionado, en donde la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es por lo menos 350 mg,

[5] el método del [1] antes mencionado, en donde
10 la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es por lo menos 400 mg,

[6] el método de cualquiera de [1]-[5] antes mencionados, en donde la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente no es mayor de 500 mg,

[7] el método de cualquiera de [1]-[4] antes
15 mencionado, en donde la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente no es mayor de 400 mg,

[8] el método de cualquiera de [1]-[3] antes mencionado, en donde la dosis semanal del Compuesto I
20 administrado al paciente no es mayor que 350 mg,

[9] el método de [1] antes mencionado, en donde la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 500 mg,

[10] el método de [1] antes mencionado, en donde

la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 400 mg,

[11] el método de cualquiera de [1]-[10] antes mencionado, en donde el Compuesto I es administrado como
5 una base libre,

[12] el método de cualquiera de [1]-[10] antes mencionado, en donde el Compuesto I es administrado como una sal farmacéuticamente aceptable,

[13] el método de cualquiera de [1]-[10] antes
10 mencionado, en donde el Compuesto I es administrado como una sal de succinato,

[14] una composición farmacéutica formulada en una forma de dosis sencilla que comprende más de 250 mg del Compuesto I,

15 [15] la composición farmacéutica de [14] antes mencionada, en donde la forma de dosis sencilla comprende por lo menos 275 mg del Compuesto I,

[16] la composición farmacéutica de [14] antes mencionada, en donde la forma de dosis sencilla
20 comprende por lo menos 300 mg del Compuesto I,

[17] la composición farmacéutica de [14] antes mencionada, en donde la forma de dosis sencilla comprende por lo menos 350 mg del Compuesto I,

[18] la composición farmacéutica de [14] antes

mencionado, en donde la forma de dosis sencilla comprende no más de 500 mg del Compuesto I,

[19] la composición farmacéutica de [14] antes mencionado, en donde la forma de dosis sencilla
5 comprende no más de 400 mg del Compuesto I,

[20] la composición farmacéutica de [14] antes mencionada, en donde la forma de dosis sencilla comprende no más de 350 mg del Compuesto I,

[21] la composición farmacéutica de [14] antes
10 mencionado, en donde la forma de dosis sencilla comprende no más de 250 mg y no más de 500 mg del Compuesto I,

[22] la composición farmacéutica de [14] antes mencionado, en donde la forma de dosis sencilla
15 comprende no más de 250 mg y no más de 400 mg del Compuesto I,

[23] la composición farmacéutica de cualquiera de [14]-[22] antes mencionada, en donde el Compuesto I está presente en la composición farmacéutica como una
20 base libre,

[24] la composición farmacéutica de cualquiera de [14]-[22] antes mencionada, en donde el Compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal farmacéuticamente aceptable,

[25] la composición farmacéutica de cualquiera de [14]-[22] antes mencionada, en donde el Compuesto I está presente en la composición farmacéutica en una sal de succinato,

5 [26] uso del Compuesto I para la fabricación de una composición farmacéutica de cualquiera de [14]-[25] antes mencionado,

 [27] un método para tratar diabetes que comprende administrar una dosis semanal de más de 250 mg
10 del Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una vez por semana,

 [28] un método para tratar cáncer que comprende administrar una dosis semanal de más de 250 mg del
15 Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una vez por semana,

 [29] un método para tratar trastornos autoinmunes que comprende administrar una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una vez por semana,

20 [30] un método para tratar infección de VIH que comprende administrar una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una vez por semana; y similares.

Se observa, con respecto a todas las

modalidades anteriores, que las modalidades deberían ser interpretadas como de término abierto en el sentido de que los métodos pueden comprender acciones adicionales más allá de aquellas especificadas que incluyen la administración de materiales activos farmacéuticamente a un paciente. De manera similar, a menos de que se especifique lo contrario, las composiciones farmacéuticas, equipos y artículos de fabricación pueden además incluir otros materiales que incluyen otros materiales activos farmacéuticamente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra la inhibición de DDP IV en plasma después de una administración oral sencilla del Compuesto I en humano.

La figura 2 ilustra la inhibición de DPP IV en plasma después de una administración oral sencilla del Compuesto I en humano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos de que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y reivindicaciones deben tener los siguientes significados para los fines de esta solicitud.

"Enfermedad" incluye, de manera específica,

cualquier condición no saludable de un animal o parte del mismo e incluye una condición no saludable que puede ser causada por, o incidente a, terapia médica o veterinaria aplicada a dicho animal, es decir, los "efectos
5 secundarios" de dicha terapia.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es por lo general segura, no tóxica y tampoco biológicamente ni, de lo contrario, no conveniente e
10 incluye aquella que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significan sales que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad
15 farmacológica deseada. Dichas sales incluyen, más no están limitadas a, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como
20 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 maléico, ácido fumárico, ácido tartárico,
25 ácido cítrico, ácido benzoico, ó-(4-hidroxibenzolilo)

ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo [2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenebis (ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido sulfúrico de laurilo, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen, más no están limitadas a, sales de adición de base las cuales están formadas cuando los protones de ácido presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases aceptables inorgánicas incluyen, más no están limitadas a, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases aceptables orgánicas incluyen, más no están limitadas a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Sujeto" y "paciente" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo perros, gatos, conejos,

ganado, caballos, borrego, cabras, puercos, venado y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa
 5 que la cantidad de un compuesto el cual, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente llevar a cabo dicho tratamiento para la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" significan cualquier
 10 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto e incluye:

(1) prevenir que la enfermedad suceda en un animal el cual puede estar predispuesto a la enfermedad; sin embargo, no sufre todavía o muestra la patología o
 15 sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que está sufriendo o mostrando la sintomatología o patología de la enfermedad (es decir, arrestar el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

20 (3) mejorar la enfermedad en un animal que está sufriendo o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

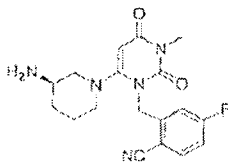
1. 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDINA-1-IL)-3-METILO-2,4-DIOXO-3,4-DIHIDRO-2H-PIRIMIDINA-1-ILMETILO]-4-FLUORO-

25

BENZONITRILO Y COMPOSICIONES DE LAS MISMAS.

La presente invención se relaciona, por lo general, con la administración de 2-[6-(3-amino-

5 piperidina-1-ilo)-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-
piridimina-1-ilmetilo]-4-fluoro-benzonitrilo (referido en el presente documento como "Compuesto I") cuya estructura se proporciona a continuación.



10

El ejemplo 1 describe un método para sintetizar el Compuesto I. Se observa que otros métodos para sintetizar el Compuesto I pueden ser utilizados como
15 debería apreciar cualquier experto en la técnica. Como se describirá a detalle a continuación, el Compuesto I tiene efectos inhibidores DPP-IV que actúan a largo plazo.

El Compuesto I puede ser administrado en su
20 forma de base libre y también puede ser administrado en la forma de sales, hidratos y profármacos que son convertidos en *in vivo* en la forma de base libre del Compuesto I. Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención administrar el Compuesto I como una
25 sal farmacéuticamente aceptable derivada de diversos

ácidos orgánicos e inorgánicos y bases de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Como se utiliza en el presente documento, el Compuesto I pretende abarcar sales, hidratos y profármacos del Compuesto I a
5 menos de que se especifique lo contrario.

Una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I de preferencia trata propiedades farmacocinéticas mejoradas como se comparan con la forma de base libre del Compuesto I. Las sales
10 farmacéuticamente aceptables pueden también tratar propiedades farmacocinéticas deseables en el Compuesto I que no tuvieron previamente, y pueden incluso afectar, de manera positiva, los farmacodinámicos del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

15 Los ejemplos particulares de sales, hidratos y profármacos del Compuesto I incluyen, más no están limitados a, formas de sales formadas por ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, hidrohaluros tales como hidrocioruro, hidrobromuro e hidroyoduro; otros
20 ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etcétera; alquilo y monoarilsulfonatos tales como etanesulfonato, toluenosulfonato y benzenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como
25 acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato,

citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de
 adición de ácido adicional, incluyen, más no están
 limitadas a: adipato, alginato, arginato, aspartato,
 bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato,
 5 canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato,
 ciclopentanepropionato, digluconato, dihidrogenfosfato,
 dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato
 (ácido mícico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato,
 glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato,
 10 heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro,
 hidroyoduro, hidrobromuro, 2-hidroxietanosulfonato,
 yoduro, isetionato, iso-butilato, lactato, lactobionato,
 malato, malonato, mandelato, metafosfato,
 metanesulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-
 15 naftalenesulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oléato,
 pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-
 fenilpropionato, fosfato, fosfanato y ftalato.

En variaciones particulares, el Compuesto I es
 administrado como un HCl, metanosulfonato, succinato,
 20 benzoato, toluenosulfonato, R-(-) mandelato, o sal de
 benzenosulfonato del Compuesto I. El ejemplo 1 describe
 la preparación de diversas formas de sales del Compuesto
 I que incluyen TFA, HCl, benzoico, p-toluenosulfónico,
 succínico, R-(-)-mandélico y sales de ácido
 25 benzenosulfónico.

2. ADMINISTRACIÓN Y USO DEL COMPUESTO 1

La presente invención se relaciona, por lo general, con un método que comprende administrar el Compuesto I a un paciente en una dosis semanal entre 1
5 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I a un paciente, de manera opcional entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente
10 entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto. Las cantidades de dosificación específicas que pueden ser utilizadas incluyen, más no están limitadas a, 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg,
15 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg y 500 mg del Compuesto I por semana. Se observa que a menos que se especifique lo contrario, el Compuesto I puede ser administrado en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las cantidades
20 de dosificación y rangos aquí proporcionados siempre están basadas en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

La presente invención también se relaciona, por lo general, con un método que comprende administrar el
25 Compuesto I a un paciente en una dosis semanal de más de

250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg
del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del
Compuesto I, opcionalmente por lo menos 350 mg del
Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del
5 Compuesto I. En una variación, la dosis semanal del
Compuesto I administrada al paciente no es mayor de 500
mg. En otra variación, la dosis semanal administrada de
Compuesto I al paciente no es mayor de 400 mg. En todavía
otra variación, la dosis semanal del Compuesto I
10 administrada al paciente no es mayor que 350 mg. En
todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I
administrado al paciente es mayor que 250 mg y no mayor
que 500 mg. En una variación adicional, la dosis semanal
del Compuesto I administrado al paciente es mayor que 250
15 mg y no mayor que 400 mg. En otras variaciones, una dosis
semanal de 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg ó 500 mg del
Compuesto I es administrado al paciente. Se observa que a
menos que se especifique lo contrario, el Compuesto I
puede ser administrado en su forma de base libre o como
20 una sal farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las
cantidades de dosificación y rangos aquí proporcionados
se basan en el peso molecular de la forma de base libre
del Compuesto I.

El Compuesto I puede ser administrado por
25 cualquier ruta de administración. En modalidades

particulares; sin embargo, el método de la presente invención se practica por administración del Compuesto I de manera oral. Este tipo de administración es ventajosa en cuanto a que es fácil y puede ser autoadministrada por el paciente.

El Compuesto I puede ser administrado una o más veces por semana. Una ventaja de la presente invención; sin embargo, es que el Compuesto I puede ser efectivamente administrado en niveles de dosificación aquí especificados una vez por semana y pueden también ser administrados como una forma de dosificación sencilla una vez a la semana. Al ser capaz de administrar el Compuesto I en niveles de dosificación aquí especificados sólo una vez por semana y de manera oral, es más fácil para los pacientes la autoadministración del Compuesto I, de esta manera mejoran el cumplimiento del uso entre los pacientes que requieren inhibición *in vivo* de actividad DPP-IV.

De manera ventajosa, el Compuesto I es adecuado para uso continuo prolongado y puede ser administrado a pacientes durante un periodo de tiempo prolongado. Por consiguiente, el método se puede llevar a cabo en donde el Compuesto I es administrado a un paciente cada semana (opcionalmente una vez a la semana) durante un periodo por lo menos de un mes, opcionalmente durante por lo

menos dos meses, opcionalmente durante por lo menos tres meses, en caso necesario, opcionalmente durante la duración del perfil de enfermedad de los pacientes.

De manera ventajosa, el Compuesto I puede ser
5 administrado en cualquier momento durante el día. De manera opcional, el Compuesto I es administrado una vez por semana en donde la administración ocurre en la mañana antes de los alimentos. Debido a que el Compuesto I puede estimular la secreción de insulina cuando los niveles de
10 glucosa en sangre alcanzan 100 mg/dl y más, puede ser benéfico tener el Compuesto I en circulación sistémica antes de la elevación en los niveles de glucosa en sangre antes de que ocurra una elevación en los niveles de glucosa en sangre de manera postprandial.

15 El Compuesto I puede ser administrado a cualquier paciente que se beneficiaría de un curso de tratamiento que conduce a la reducción de la actividad DPP-IV *in vivo*. Como se describirá en detalle a continuación, las figuras 1 y 2 ilustran el efecto
20 observado que la administración del Compuesto I tiene en la actividad DPP-IV del plasma humano después de una administración oral sencilla. Como se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 1, al administrar el Compuesto I en los niveles de dosificación
25 aquí especificados, el Compuesto I puede ser

efectivamente utilizado en relación con los estados de enfermedad en donde es conveniente reducir la actividad DPP-IV del plasma. En vista de los datos presentados, se cree que cuando por lo menos 12.5 mg del Compuesto I es
5 administrado a un paciente, la actividad DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más del 10% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración; cuando por lo menos 50 mg del Compuesto I es administrado a un
10 paciente, la actividad DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más de 35% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración; y cuando 200 mg o 400 mg del Compuesto I es administrado a un paciente, la
15 actividad DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más del 70% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración.

Los ejemplos de solicitudes particulares para
20 la administración del Compuesto I incluyen, más no están limitados a, la prevención, retraso de progresión, y/o tratamiento de condiciones mediadas por DPP-IV, en particular diabetes y de manera más particular diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia diabética, tolerancia de
25 glucosa deteriorada (IGT); glucosa de plasma de ayuno

deteriorado (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito, obesidad, y complicaciones relacionadas con diabetes que incluyen neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad del
5 intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral o síndrome de Intestino Acortado y enfermedad de riñón. Las condiciones mediadas por DPP-IV además incluyen hiperlipidemia tal como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,
10 hipoHDLemia e hiperlipidemia postprandial; arterosclerosis; hipertensión; infarto del miocardio, angina pectoris, infarto cerebral, apoplejia cerebral y síndrome metabólico.

Se cree que la administración del Compuesto I a
15 los pacientes diabéticos de tipo I o tipo II después de un tratamiento mínimo por lo menos de 30 días mejorará una o más medidas cardiovasculares. También se cree que la administración del Compuesto I en combinación con uno o más compuestos de incretina o antidiabéticos para los
20 pacientes diabéticos de tipo I o tipo II después de un tratamiento mínimo por lo menos de 30 días mejorará una o más medidas cardiovasculares. Los ejemplos de medidas cardiacas que pueden ser mejoradas incluyen, más no están limitadas a, una disminución en la presión sanguínea
25 sistólica media, un incremento en colesterol HDL, mejoría

en la relación de LDL/HDL y una reducción en triglicéridos.

Se cree que la administración del Compuesto I en combinación con uno o más compuestos de incretina o antidiabéticos a pacientes con trastornos inflamatorios gastrointestinales (que incluyen, más no están limitados a, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por quimioterapia, mucositis oral y síndrome de Intestino Acortado) después de un tratamiento mínimo por lo menos de 30 días mejorará la salud del revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal. La mejoría en la salud del revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal puede ser demostrada por, más no limitado a, un incremento en el área de superficie intestinal, inflamación reducida, y/o incremento en la absorción de nutrientes.

Administrar el Compuesto I, una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados, a un paciente con diabetes tipo 2 puede también ser benéfico. Los pacientes que reciben el Compuesto I también pueden tener una función deficiente en la secreción de insulina de isletas pancreáticas más que pacientes que tienen resistencia desarrollada a la insulina en órganos/tejidos sensibles de insulina periférica.

De manera ventajosa, la administración del

Compuesto I una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados puede también ser utilizado para tratar a pacientes que son prediabéticos. Se cree que administrar el Compuesto I a un paciente que es prediabético sirve para retrasar el desarrollo de la diabetes tipo II en dicho paciente. El incremento sostenido en la glucosa en sangre desensibiliza la función de la isleta pancreática y deteriora la secreción de insulina. Al mejorar los niveles AMP cíclicos y las dinámicas de calcio en las células beta, las células activan genes que reparan los componentes de la célula dañada y son menos vulnerables a la toxicidad de glucosa.

Administrar el Compuesto I una vez por semana, en los niveles de dosificación aquí especificados se espera que tenga un rango de efectos biológicos convenientes *in vivo*. Por ejemplo, administrar el Compuesto I una vez por semana, en los niveles de dosificación aquí especificados reduce el nivel de glucosa en sangre del paciente cuando se compara con el control de placebo. Una disminución como ésta en los niveles de glucosa en sangre postprandial ayuda a que los pacientes diabéticos mantengan niveles de glucosa más bajos.

Administrar el Compuesto I una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados también

se espera que tenga el efecto de incrementar el nivel de insulina en el paciente o la sensibilidad de insulina. La insulina permite la entrada de glucosa en el músculo adiposo y otros diversos tejidos. El mecanismo por el cual las células pueden tomar glucosa es al permitir la difusión a través de la estimulación del receptor de insulina. C-péptido y la insulina son cadenas de proteínas creadas por la activación y división de la proinsulina (un precursor inactivo a la insulina). C-péptido e insulina son creados y almacenados en las células beta del páncreas. Cuando la insulina es liberada en el torrente sanguíneo, cantidades iguales de C-péptido también son liberadas. Esto hace el C-péptido útil como un marcador de producción de insulina. Administrar el Compuesto I de conformidad con la presente invención se espera que incremente el nivel de C-péptido del paciente.

Administrar el Compuesto I una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados también se espera que tenga el efecto de disminuir el nivel Alc de hemoglobina en el paciente por más de 0.5% cuando se compara con el control de placebo después del tratamiento prolongado con el Compuesto I. Además, administrar el Compuesto I una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados también se espera que tengan el efecto de disminuir el nivel Alc de hemoglobina

en el paciente por más de 0.2% cuando se compara con el control de placebo después del tratamiento prolongado con el Compuesto I. Los niveles Hb-A1c son conocidos como directamente proporcionales a la concentración de glucosa en la sangre después del ciclo de vida de las células de los hemoglobitos. De esta manera, Hb-A1c proporciona una indicación de los niveles de glucosa de sangre en el paciente después de los últimos 90 días previos, cortado en la mayoría de los 30 días recientes. La reducción observada en el nivel A1c de hemoglobina del paciente verifica de esta manera la reducción sostenida en los niveles de glucosa en sangre del paciente como un resultado de la administración del Compuesto I una vez por día en los niveles de dosificación aquí especificados.

3. TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE INCLUYE EL COMPUESTO 1

La presente invención también se relaciona con el uso del Compuesto I en combinación con uno o más compuestos de incretina y/o antidiabéticos. Los ejemplos de dichos compuestos antidiabéticos incluyen, más no están limitados a, moduladores de trayectoria de señalización de insulina, como inhibidores de tirosina fosfatasa de proteína (PTPase), e inhibidores de amidotransferasa de glutamina-fructosa-6-fosfato (GFAT); compuestos que influyen en una producción de glucosa

hepática no regulada, como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), en inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glicógeno fosforilasa (GP), antagonistas de receptor de glucagón e
5 inhibidores de carboxiquinasa de fosfoenolpiruvato (PEPCK); inhibidores de quinasa de piruvato hidrogenasa (PDHK); incrementadores de sensibilidad a la insulina (sensibilizadores de insulina); incrementadores de secreción de insulina (secretagogas de insulina);
10 inhibidores de alfa-glucosidasa; inhibidores de vaciado gástrico; activadores de glucosinasa, agonistas receptores de GLP-1, agonistas receptores GLP-2, modulares de UCP, moduladores de RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores de PPAR, metmorfinas, insulina; y
15 antagonistas α_2 -adrenérgicos. El Compuesto I puede ser administrado por lo menos con un compuesto antidiabético ya sea de manera simultánea como una dosis sencilla, al mismo tiempo como dosis separadas o de manera secuencial (es decir, en donde uno es administrado antes o después
20 de que la otra es administrada).

Los ejemplos de inhibidores de PTPasa que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, mas no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA números 6,057,316, 6,001,867 y
25 publicación PCT números WO 99/58518, WO 99/58522, WO

99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, y WO 99/15529.

Los ejemplos de inhibidores de GFAT que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77.

Los ejemplos de inhibidores de G6Pasa que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la publicación PCT números WO 00/14090, WO 99/40062 y WO 98/40385, número de publicación de patente europea EP682024 y Diabetes 1998, 47, 1630-1636.

Los ejemplos de inhibidores de F-1,6-BPasa que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la publicación de PCT números WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

Los ejemplos de los inhibidores GP que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA número 5,998,463, publicación de PCT números WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 y WO9639385 y publicación de patente europea números EP 978279 y EP 846464.

Los ejemplos de antagonistas receptores de glucagón que pueden ser utilizados en combinación con el

Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA números 5,880,139 y 5,776,954, publicación PCT números WO 99/01423, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 y WO 98/04528 y aquellas descritas en Bioorg Med. Chem, Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, and J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697.

Los ejemplos de inhibidores de PEPCK que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA número 6,030,837 and Mol. Biol. Diabetes 1994,2, 283-99.

Los ejemplos de inhibidores de PDHK que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

Los ejemplos de incrementadores de sensibilidad de insulina que pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I incluyen, más no están limitados a, inhibidores de GSK-3, agonistas de receptor X retinoide (RXR), agonistas AR Beta 3, moduladores de UCP, tiazolidinediones antidiabéticos (glitazona), agonistas gama PPAR de tipo PPAR sin glitazona, agonistas alfa PPAR/gama PPAR dual, vanadio antidiabético que contiene compuestos y biguanidas tales como metmorfin.

Los ejemplos de inhibidores GSK-3 incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la publicación PCT números WO 00/21927 y WO 97/41854.

Los ejemplos de moduladores RXR incluyen, más
 5 no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA números 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429 y 5,506,102 publicación de PCT números WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93/11235, WO95/18380, WO94/23068 y WO93/23431.

10 Los ejemplos de agonistas ARBeta-3 incluyen, más no están limitados a, CL-316,243 (Laboratorios Lederle) y aquellas descritas en la patente EUA número 5,705,515 y publicación de PCT números WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, y WO
 15 97/37646.

Los ejemplos de moduladores UCP incluyen agonistas de UCP-1, UCP-2 y UCP-3. Los ejemplos de moduladores UCP incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en Vidal-Puig et al., Biochem.
 20 Biophys. Res. Commun., Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997).

Los ejemplos de antidiabéticos, tiazolidinedionas que modulan PPAR (glitazonas) incluyen, más no están limitados a, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenilometilo)-2H-1-benzopirano-6-ilo)metilo-tiazolidina-2,4-
 25 diona, (englitazona), 5-{{4-(3-(5-metilo-2-fenilo-4-

oxazolilo)-1-oxo-propilo)-fenilo]-metilo}-tiazolidina-2,4-
 diona (darglitazona), 5-{{4-(1-metilo-ciclohexilo)metoxi)-
 fenilo] metilo}-tiazolidina-2, 4-diona, (ciglitazona), 5-
 {[4-(2-(1-indolilo) etoxi) fenilo] metilo} - tiazolidina-
 5 2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2(5-metilo-2-fenilo-4-oxazoli)-
 etoxi]] benzilo}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-
 naftilsulfonilo)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637) bis{4-
 [(2,4-dioxo-5-tiazolidinilo)-metilo] fenilo} metano
 (YM268), 5-{4-[2-(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolilo)-2-
 10 hidroxietoxi]-benzilo}-- tiazolidina-2,4-diona (AD-5075),
 5-[4-(1-fenilo-1-ciclopropanecarbonilamino)-benzilo]-
 tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{{4-(2-(2,3-
 dihidrohindol-1-ilo)etoxi)fenilmetilo}-tiazolidina-2,4-
 diona, 5-[3-(4-cloro-fenilo)]-2-- propinilo]-5-
 15 fenilsulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-
 clorolfenilo)]-2-propinilo]-5-(4-fluorofenilo-
 sulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-{{4-(2-(metilo-2-
 piridinilo-amino)-etoxi)fenilo] metilo}-tiazolidina-2,4-
 diona (rosiglitazona), 5-{{4-(2-(5-etilo-2-
 20 piridilo)etoxi)fenilo]-metilo}-tiazolidina-2,4-diona
 (pioglitazona; vendido bajo la marca comercial ACTOS™),
 5-[6-(2-fluoro-benziloxi)-naftaleno-2-ilmetilo]-
 tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftilo)-

benzoxazola-5-ilo]-metilo}tiazolidina-2,4-diona (T-174),
 edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011), y 5-
 (2,4-dioxotiazolidina-5-ilmetilo)-2-metoxi-N-(4-
 trifluorometilo-benzilo)benzamida (KRP297).

5 Los ejemplos diagonistas de gama tipo PPAR sin
 glitazona incluyen, más no están limitados a, N-(2-
 benzoilfenilo) -L-análogos de tirosina, tales como GI-
 262570, reglijano (JTT501) y FK-614 y metaglidasen (MBX-
 102).

10 Los ejemplos diagonistas alfa PPAR/gama PPAR
 dual incluyen, más no están limitados a, omega-
 [(oxoquinazolinilalkoxi)fenilo] alkanoatos y análogos de
 los mismos que incluyen aquellos descritos en la
 publicación de PCT número WO 99/08501 y Diabetes 2000,
 15 49(5), 759-767; tesaglitazar, muraglitazar y
 naveglitazar.

Los ejemplos de vanadio antidiabético que
 contienen compuestos incluyen, más no están limitados a,
 aquellos descritos en la patente EUA número 5,866,563.

20 La metmorfinina (dimetildiguanida) y su sal de
 hidrocloreuro es vendida bajo la marca comercial
 GLUCOPHAGE™.

Los ejemplos de incrementadores de secreción de
 insulina incluyen, más no están limitados a, glucagón,
 25 antagonistas receptores (como se describieron

anteriormente), derivados de urea de sulfonilo, hormonas de incretina o mímicas de las mismas, en particular péptido agonistas de GLP-1 o péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), antagonistas receptores de imidazolina de célula beta, y secretadores de insulina de corta duración como los derivados de ácido fenilacético antidiabético, derivados de D-fenilalanina antidiabética, mitiglinida y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

10 Los ejemplos de derivados de urea de sulfonilo incluyen, más no están limitados a, glisoxipida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glyhexamida, fenbutamina, 15 tolclclamida; glimepirida y gliclazida. Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida y glimepirida pueden ser administradas en la forma que son vendidas bajo las marcas comerciales RASTINON HOECHST™, AZUGLUZON™, DIAMICRONT™, GLUBORID™, 20 GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

Los ejemplos de agonistas GLP-1 incluyen, más no están limitadas a, aquellas descritas en las patentes EUA números 5,120,712, 5,118,666 y 5,512,549, y publicación PCT número WO 91/11457. En particular, los 25 agonistas GLP-1 incluyen aquellos compuestos como GLP-1

(7-37) en cuyo compuesto la funcionalidad de la amida terminal de carboxi de Arg³⁶ es desplazada con Gly en la posición 37 de la molécula NH₂ GLP-1 (7-36) y variantes y análogos de las mismas que incluyen GLN⁹-GLP-1 (7-37), D-GLN⁹-GLP-1 (7-37), acetilo 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-imidazopropionilo-GLP-1.

Un ejemplo particular de un agonista GLP-1 es Extendatida, una amida de péptido de aminoácido 39, la cual es vendida bajo la marca comercial BYETTATM. Exenatida tiene la fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S y peso molecular de 4186.6 Daltos. La secuencia de aminoácido para Exenatida es de la siguiente manera: 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 de péptido-2 similar al glucagón (GLP-2) o agonistas de GLP-2 incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la patente EUA número 7,056,886 y publicación de PCT números WO 00/53208, WO 01/49314 y WO 03/099854. Un ejemplo particular de un agonista GLP-2 es TEDUGLUTIDETM, una amida de péptido de aminoácido 39 (NPS Pharmaceuticals, Inc.).

Los ejemplos de antagonistas receptores de

imidazolina de célula beta incluyen, más no están limitados a, aquellos descritos en la publicación de PCT número WO 00/78726 y J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89.

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

Los ejemplos de derivados de D-fenilalanina antidiabética incluyen, más no están limitados a,
 10 nateglinida (N-[(trans4-isopropilcicloexilo)-carbonilo]-D-fenilalanina, EP 196222 y EP 526171) y repaglinida ((S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinilo)fenilo]butilo]-amino]-2-oxoetilo} ácido benzoico, EP 0 147 850 A2 y EP 0 207 331 A1).

15 Se pretende que la nateglinida incluya las formas de cristal particular (polimorfos) descritas en la patente EUA número 5,488,510 y publicación de patente europea número EP 0526171 B1. La repaglinida y nateglinida pueden ser administradas en la forma que son
 20 vendidas bajo las marcas comerciales NOVONORM™ y STARLIX™, respectivamente.

Los ejemplos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen, más no están limitados a, acarbosa, N-1(1,3-dihidroxi-2-propilo)valiolamina (voglibosa) y el
 25 miglitol derivado de 1-deoxinojirimicina. La acarbosa es

4", 6"-dideoxi-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroxi-
 metilo-2-ciclo-hexenilamino)maltotriosa. La
 estructura de acarbosa puede también ser descrita como 0-
 4, 6-dideoxi-4-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihidroxi-3-
 5 (hidroximetilo)-2-ciclohexeno-1-ilo]-amino)-alfa-D-
 glucopiranosilo-(1-4)-0-alfa-D-glucopiranosilo-(1-4)-D-
 glucopiranososa. (La patente EUA número 4,062,950 y la
 publicación de patente europea número EP 0 226 121). La
 acarbosa y miglitol pueden ser administradas en la forma
 10 que son vendidas bajo las marcas comerciales GLUCOBAY™ y
 DIASTABOL 50™, de manera respectiva.

De los ejemplos de inhibidores de vaciado
 gástrico que no son GLP-1 incluyen, más no están
 limitados a, aquellos descritos en J. Clin. Endocrinol.
 15 Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, Diabetes Care 1998; 21;
 897-893, especialmente Amilina y análogos de los mismos
 tales como pramlitida. Amilina es descrito en
 Diabetología 39, 1996, 492-499.

Los ejemplos de antagonistas α_2 -adrenérgicos
 20 incluyen, más no están limitados a, midaglizola la cual
 es descrita en Diabetes 36, 1987, 216-220. La insulina
 que puede ser utilizada en combinación con el Compuesto I
 incluye, más no está limitada a, preparaciones de
 insulina animal extraídas del páncreas de bovino y cerdo;

preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizadas utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc; insulina de zinc de protamina; fragmento derivado de insulina (por ejemplo, INS-1) y una
5 preparación de insulina oral.

En una modalidad particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el Compuesto I es seleccionado del grupo que consta de nateglinida, mitiglinida, repaglinida, metmorfin, extendatida, rosiglitazona, tesaglitazar, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glyhexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, que
10 incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Los ejemplos de la preparación y formulación de los inhibidores PTPasa, inhibidores GSK-3, compuestos miméticos de molécula no pequeña, inhibidores GFAT, inhibidores G6Pasa, antagonistas de receptor de glucagón, inhibidores de PEPCK, F-1, inhibidores de 6-BPasa, inhibidores GP, moduladores RXR, agonistas AR de beta-3, inhibidores PDHK, inhibidores de vaciado gástrico y moduladores de UCP son descritos en las patentes,
20 solicitudes y referencias aquí proporcionadas.

En el caso de la terapia de combinación con el Compuesto I, el otro compuesto antidiabético puede ser administrado (por ejemplo, forma de dosificación y ruta) en una manera conocida según para dicho compuesto. El

5 Compuesto I y los otros compuestos antidiabéticos pueden ser administrados de manera secuencial (es decir, en tiempos separados) o al mismo tiempo, ya sea uno después del otro de manera separada en dos formas de dosis separadas o en una combinada, forma de dosis sencilla. En

10 una modalidad particular, el otro compuesto antidiabético es administrado con el Compuesto I como una forma de dosificación combinada, sencilla. La dosis del compuesto antidiabético puede ser seleccionada del rango conocido como clínicamente utilizado para dicho compuesto.

15 Cualquier compuesto terapéutico de complicaciones diabéticas, compuestos antiperlipémicos, compuestos antiobésicos o compuestos antihipertensivos pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I de la misma manera como los compuestos antidiabéticos anteriores. Los

20 ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones diabéticas incluyen, más no están limitados a, inhibidores de reductasa de aldosa tal como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos e

25 incremento de compuestos de los mismos tales como NGF,

NT-3, BDNF y promotores de secreción de producción de neurotrofina descritos en WO01/14372 (es decir, 4-(4-clorofenilo)-2-(2-metilo-1-imidazolilo)-5-[3-(2-metilfenoxi)propilo]oxazola); estimuladores de neuranagenesis tales como Y-128; inhibidores de PKC tales como mesilato de ruboxistaurin; inhibidores AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridomina y piridoxamina; limpiadores de oxígeno activo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y mexilatina; agonistas receptores de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de kinasa-1 que regula la señal de apoptosis (ASK-1). Los ejemplos de compuestos antihiperlipémicos incluyen, más no limitados a, inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como pravastanina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina; inhibidores de sintasa de escualeno tales como los compuestos descritos en WO97/10224 (por ejemplo, N-[[3R, 5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropilo)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxacepina-3-ilo] acetilo] piperidino-4-ácido acético); compuestos de fibrado tales como bezafibrado, clofibrado, simfibrado y clinofibrado; inhibidores ACT tales como avasamila y eflucimiba; enzimas de intercambio de anion tales como colestiramina;

probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol
 y niceritrol; icosapentato de etilo; iesteroles de planta
 tales como soisterol y γ -orizanol. Los ejemplos de
 compuestos antiobésicos incluyen, más no están limitados
 5 a, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina,
 sibutramina, amfepramona, dexafetamina, mazindol,
 fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas receptores
 de MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas Y
 de neuropéptido tales como CP-422935; antagonistas
 10 receptores de cannabinoides tales como SR-141716 y SR-
 147778; antagonista ghrelin; inhibidores de hidrogenasa
 11β -hidroxisteroide tales como BVT-3498; inhibidores de
 lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962;
 agonistas Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexiantes
 15 peptídicos tales como leptina y CNTF (Factor Neurotrópico
 Ciliar); agonistas de colecistokinina tales como
 lintitript y FLP-15849; y deterrentes de alimentación
 tales como P-57.

Los ejemplos de compuestos antihipertensivos
 20 incluyen los inhibidores de enzima de conversión
 angionsima tales como captotril, enalapril y delapril;
 antagonistas II de angiotensina tales como cilexetil de
 candesartan, losartan, eprosartan, valsartan,
 telmisartan, irbesartan, medoxomil de olmesartan
 25 tasosartan y 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-

3-ilo) bifenilo-4-ilo] metilo]-2-etoxi-1H-benzimidazola-7-ácido carboxílico; bloqueadores de canal de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de canales de potasio tales como
5 levcromakalima, L-27152, AL0671 y NIP-121; clonidida; deacetilasas tales como reservatrol, agonista de sirtuina, polifenoles; agonistas MCR4; inhibidores de transporte de glucosa dependientes de sodio (SGLT2).

La estructura de los agentes activos
10 identificados en el presente documento mediante números de código, nombres de marca o genéricos pueden ser tomados de la edición real del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Internacional de Patentes (por ejemplo Publicaciones
15 Mundiales IMS). El contenido correspondiente de éste es aquí incorporado como referencia. Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, de la misma manera capacitados para fabricar y probar las
20 indicaciones y propiedades farmacéuticas en los modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

4. COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

El Compuesto I puede ser comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para una variedad
25 de rutas de administración. Por ejemplo, el Compuesto I

puede ser comprendido dentro de una composición farmacéutica adaptada para hacer administrada por una ruta seleccionada del grupo que consta de oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, vía inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local (por ejemplo por catéter o cánula), subcutáneo, intradiposal, intraarticular, intraperitoneal e intratecal. Como tal, el Compuesto I puede ser formulado en una variedad de composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen formas inyectables (por ejemplo, inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular e intraperitoneal), infusiones de gota, formas de aplicación externa (por ejemplo preparaciones de rocío nasal, preparaciones transdérmicas; ungüentos, etcétera), y supositorios (por ejemplo supositorios rectales y vaginales). Estas composiciones farmacéuticamente aceptables diferentes pueden ser fabricadas por técnicas conocidas convencionalmente utilizadas en la industria farmacéutica con un portador farmacéuticamente aceptable convencionalmente utilizado, de manera convencional, en la industria farmacéutica.

Como se utiliza en el presente documento, una composición que comprende el Compuesto I pretende abarcar

la forma de base libre del Compuesto I, sales, hidratos y profármacos del Compuesto I, así como otros materiales que pueden ser incluidos en dicha composición para su propósito pretendido, que incluyen otros ingredientes
5 activos, a menos de que se indique lo contrario. Las formas de sales particulares del Compuesto I que pueden ser utilizadas incluyen, más no están limitadas a, HCl, metanesulfonato, succinato, benzoato, toluenesulfonato, R-(-)mandelato o formas de sal de benzenesulfonato del
10 Compuesto I.

Como se observó anteriormente, el Compuesto I puede ser ventajosamente utilizado cuando se administra a un paciente en una dosis semanal de entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto, opcionalmente entre 12.5
15 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400
20 mg/semana del Compuesto. Las cantidades de dosificación específicas que pueden ser utilizadas incluyen, más no están limitadas a, 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg y 500 mg del Compuesto I por semana. También
25 se observó anteriormente que es conveniente para el

Compuesto I ser administrado 1 vez por semana. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma de dosis sencilla que comprende entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I. En modalidades específicas, la composición farmacéutica comprende 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg y 500 mg del Compuesto I. En cada ejemplo, las cantidades de dosificación y rangos del Compuesto I proporcionados se basan en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

El Compuesto I también puede ser ventajosamente utilizado cuando se administra a un paciente en una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 350 mg del Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I. En una variación, la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente no es mayor que

500 mg. En otra variación, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente no es mayor que 400 mg. En todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente no es mayor que 350 mg. En 5 todavía otra variación, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 500mg. En una variación adicional, la dosis semanal del Compuesto I administrada al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 400mg. Las cantidades de dosificación 10 específicas que pueden ser utilizadas incluyen, más no están limitadas a, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg o 500 mg del Compuesto I por semana. En cada ejemplo, las cantidades de dosificación y rangos del Compuesto I proporcionados se basan en el peso molecular de la forma 15 de la base libre del Compuesto I.

También se observó anteriormente, que es conveniente para el Compuesto I ser administrado una vez por semana. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la 20 forma de una dosis sencilla que comprende una dosis entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 25 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente

entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg o 500 mg del Compuesto I. En cada ejemplo, las cantidades de dosificación y rangos del Compuesto I proporcionados se basan en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de una forma de dosis sencilla que comprende una dosis de más de 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del
15 Compuesto I, opcionalmente por lo menos 350 mg del Compuesto I y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I. En una variación, la composición farmacéutica comprende no más de 500 mg del Compuesto I. En otra variación, la composición farmacéutica comprende
20 no más de 400 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende no más de 350 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 500 mg del Compuesto I. En una variación adicional, la
25 composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más

de 400 mg del Compuesto I. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg o 500 mg del Compuesto I. En cada ejemplo, las cantidades de dosificación y rangos del Compuesto I proporcionados se basan en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

Como se observó anteriormente, el Compuesto I puede, de manera ventajosa, ser utilizado cuando se administra oralmente. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente ser adaptadas para administración oral. En una variación, dicha composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para administración oral. En cuanto a esto, la composición por ejemplo puede estar en forma de tableta o cápsula. En otra variación, dicha composición farmacéutica es una acumulación líquida adaptada para administración oral.

Como se observó anteriormente, el Compuesto I puede ser ventajosamente utilizado cuando se administra de manera parenteral. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden, de manera opcional, ser adaptadas para administración parenteral. En una variación, dicha composición farmacéutica es una formulación de solución adaptada para administración parenteral. En otra variación, dicha composición

farmacéutica es una formulación de suspensión adaptada para administración parenteral.

Como se observó anteriormente, el Compuesto I puede, de manera ventajosa, ser utilizado en combinación con uno o más compuestos de incretina y/u otros antidiabéticos. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente comprender el Compuesto I en combinación con uno o más de los otros compuestos de incretina o antidiabéticos en una forma de dosis sencilla, combinada. Opcionalmente, dicha forma de dosis sencilla, combinada comprende el Compuesto I en combinación con uno o más compuestos de incretina y/o antidiabéticos es adaptada para administración y, de manera opcional, es una forma de dosis oral sólida. De manera alternativa, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos de incretina y/o antidiabéticos pueden ser adaptados para administración parenteral y opcionalmente es una forma de dosis de solución.

En una variación, dicha forma de dosis sencilla, combinada comprende el Compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos que comprende una dosis entre 1 mg/semana y 500 mg/semana del Compuesto I a un paciente, opcionalmente entre 12.5 mg/semana y 400 mg/semana del

Compuesto I, opcionalmente entre 20 mg/semana y 400 mg/semana, opcionalmente entre 20 mg/semana y 200 mg/semana del Compuesto I, opcionalmente entre 50 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I, y
5 opcionalmente entre 100 mg/semana y 400 mg/semana del Compuesto I. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 3.125 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg o 500 mg del Compuesto I.

10 En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada, comprende el Compuesto I en combinación con uno o más de otros compuestos antidiabéticos que comprenden una dosis de más de 250 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 275 mg del
15 Compuesto I, opcionalmente por lo menos 300 mg del Compuesto I, opcionalmente por lo menos 350 mg del Compuesto I, y opcionalmente por lo menos 400 mg del Compuesto I. En una variación, la composición farmacéutica comprende no más de 500 mg del Compuesto I.

20 En otra variación, la composición farmacéutica comprende no más de 400 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende no más de 350 mg del Compuesto I. En todavía otra variación, la composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más
25 de 500 mg del Compuesto I. En una variación adicional, la

composición farmacéutica comprende más de 250 mg y no más de 400 mg del Compuesto I. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg o 500 mg del Compuesto I.

5 Cualquier compuesto antidiabético o conjunto de compuestos antidiabéticos pueden ser combinados con el Compuesto I para formar dicha forma de dosis sencilla, combinada. En modalidad es particulares, dicha forma de dosis sencilla combinada incluye el Compuesto I y uno o
10 más elementos del grupo que consta de moduladores de trayectoria de señalización de insulina, como inhibidores de fosfatasa de tirosina de proteína (PTPasa), e inhibidores de amidotransferasa de glutamina-fructosa-6-fosfato (GFAT); compuestos que influyen una producción
15 de glucosa hepática no regulada, como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de fosforilasa de glicógeno (GP), antagonistas de receptor de glucagón e inhibidores de carboxiquinasa de
20 fosfoenolpiruvato (PEPCK), inhibidores de quinasa de hidrogenasa piruvato (PDHK), incrementadores de sensibilidad de insulina (sensibilizadores de insulina); incrementadores de secreción de insulina (secretadores de insulina), inhibidores de alfa-glucosidasa; inhibidores
25 de vaciado gástrico; activadores de glucosinasa,

agonistas receptores de GLP-1, agonistas receptores de GLP-2, modulares de UCP, moduladores RXR, inhibidores de GSK-3, moduladores PPAR, metmorfina, insulina; y antagonistas α_2 -adrenérgicos. El Compuesto I puede ser
 5 administrado por lo menos con un compuesto antidiabético ya sea de manera simultánea como una dosis sencilla, al mismo tiempo como dosis separadas, o de manera secuencial (es decir, en donde es administrada antes o después de que la otra es administrada).

10 En una variación, dicha forma de dosis sencilla, combinada comprende el Compuesto I y una tiasolidinediona antidiabética. Los ejemplos particulares de tiasolidinedionas que pueden ser utilizados en esta variación incluyen, más no están limitados a, (S)-((3,4-
 15 dihidro-2-(fenilo-metilo)-2H-1-benzopirano-6-ilo)metilo-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{{4-(3-(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolilo)-1-oxo-propilo)-fenilo]-metilo}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{4-(1-metilo-ciclohexilo)metoxi)-fenilo] metilo]-tiazolidina-2, 4-diona
 20 (ciglitazona), 5-{{4-(2-(1-indolilo) etoxi) fenilo] metilo} - tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-{4-[2(5-metilo-2-fenilo-4-oxazoli)-etoxi)] benzilo}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonilo)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-

tiazolidinilo)-metilo] fenilo} metano (YM268), 5-{4-[2-(5-
 metilo-2-fenilo-4-oxazolilo)-2-hidroxietoxi]-benzilo}--
 tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenilo-1-
 ciclopropanecarbonilamino)-benzilo]-tiazolidina-2,4-diona
 5 (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihidrohindol-1-
 ilo)etoxi)fenilmetilo)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-
 cloro-fenilo)]-2-- propinilo]-5-
 fenilsulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-
 clorolfenilo)]--2-propinilo]-5-(4-fluorofenilo-
 10 sulfonilo)tiazolidina-2,4-diona, 5-{[4-(2-(metilo-2-
 piridinilo-amino)-etoxi)fenilo] metilo}-tiazolidina-2,4-
 diona (rosiglitazona), 5-{[4-(2-(5-etilo-2-
 piridilo)etoxi)fenilo]-metilo}-tiazolidina-2,4-diona
 (pioglitazona; vendido bajo la marca comercial ACTOS™),
 15 5-[6-(2-fluoro-benziloxi)-naftaleno-2-ilmetilo]-
 tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-([2-(2-naftilo)-
 benzoxazol-5-ilo]-metilo)tiazolidina-2,4-diona (T-174),
 edaglitazona (BM-13-1258), rivoglitazona (CS-011) y 5-
 (2,4-dioxotiazolidina-5-ilmetilo)-2-metoxi-N-(4-
 20 trifluorometilo-benzilo)benzamida (KRP297).

En una variación particular, la
 tiazolidinediona en dicha forma de dosis sencilla
 combinada es 5-{[4-(2-(etilo-2-piridilo)-etoxi)fenilo]-

metilo}-tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona) y su sal de hidrocloreuro la cual es vendida bajo la marca comercial ACTOS™.

En otra variación particular, la
5 tiazolidinediona es 5-[[4-(2-(metilo-2-piridinilo-amino)-etoxi)fenilo]-metilo]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona) y su sal de maleato.

En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I y un agonista
10 gama de tipo PPAR sin glitazona.

En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I y una biguanida. Un ejemplo particular de una biguanida que puede ser utilizada en esta variación es metmorfin
15 (dimetildiguanida) y su sal de hidrocloreuro la cual es vendida bajo la marca comercial GLUCOPHAGE™.

En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I y un derivado de urea de sulfonilo. Los ejemplos particulares de los
20 derivados de urea de sulfonilo que puede ser utilizados en esta variación incluyen, más no están limitados a, glisoxipida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glyhexamida,
25 fenbutamida, tolclclamida; glimepirida y gliclazida.

Tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida y glimepirida pueden ser administradas en la forma que son vendidas bajo las marcas comerciales RASTINON HOECHST™, AZUGLUZON™, 5 DIAMICRONT™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I y un derivado de D-fenilalanina antidiabético. Los ejemplos particulares 10 de los derivados de D- fenilalanina antidiabética que pueden ser utilizados en esta variación incluyen, más no están limitados a, repaglinida y nateglinida las cuales pueden ser administradas en la forma que son vendidas bajo las marcas comerciales NOVONORM™ y STARLIX™, 15 respectivamente.

En otra variación, dicha forma de dosis sencilla combinada comprende el Compuesto I y un inhibidor de alfa-glucosidasa. Los ejemplos particulares de los inhibidores de alfa-glucosidasa que pueden ser 20 utilizados en esta variación incluyen, más no están limitados a, acarbosa, voglibosa y miglitol las cuales pueden ser administradas en la forma que son vendidas bajo las marcas comerciales GLUCOBAY™, DIASTABOL 50™ y BASEN™, respectivamente.

En una modalidad particular, el compuesto antidiabético administrado en combinación con el Compuesto I en dicha forma de dosis sencilla combinada es seleccionada del grupo que consta de nateglinida, repaglinida, metmorfinas, extendatida, rosiglitazona, pioglitazona, glisoxepida, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glyhexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, que incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En cuanto a cada una de las modalidades anteriores y variaciones con respecto a la forma de dosis sencilla combinada que comprende la combinación del Compuesto I y uno más de los compuestos antidiabéticos, la composición farmacéutica puede opcionalmente ser adaptada para administración oral y en cuanto a esto puede, de manera opcional, ser una administración sólida tal como una tableta o cápsula o puede, de manera alternativa, estar en una formulación líquida adaptada para administración oral. La dosis del compuesto antidiabético puede ser seleccionada del rango conocido como clínicamente utilizado para dicho compuesto. Cualquier compuesto terapéutico de complicaciones diabéticas, compuestos antihiperlipémicos, compuestos

antiobéuticos o compuestos antihipertensivos, pueden ser utilizados en combinación con el Compuesto I de la misma manera como los compuestos antidiabéticos anteriores. Los ejemplos de compuestos terapéuticos de complicaciones

5 diabéticas incluyen, más no están limitados a, inhibidores de reductasa de aldosa tal como tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112 y ranirestat; factores neurotróficos e incremento de compuestos de los mismos tales como NGF,

10 NT-3, BDNF y promotores de secreción de producción de neurotrofina descritos en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenilo)-2-(2-metilo-1-imidazolilo)-5-[3-(2-metilfenoxi)propilo]oxazola); estimuladores de neuranagenesis tales como Y-128; inhibidores PKC tales

15 como mesilato de ruboxistaurin; inhibidores AGE tales como ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridomina y piridoxamina; limpiadores de oxígeno reactivo tales como ácido tióctico; vasodilatadores cerebrales tales como tiaprida y

20 mexilatina; agonistas receptores de somatostatina tales como BIM23190; e inhibidores de kinasa-1 que regula la señal de apoptosis (ASK-1). Los ejemplos de compuestos antihiperlipémicos incluyen, más no limitados a, inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como pravastanina,

25 simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina,

rosuvastatina y pitavastatina; los inhibidores de sintasa de escualeno tales como los compuestos descritos en WO97/10224 (por ejemplo, N-[[[(3R, 5S)-1-(3-acetoxi-2,-dimetilpropilo)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenilo)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxacepina-3-ilo] acetilo] piperidina-4-ácido acético); compuestos fibrados tales como bezafibrado, clofibrado, simfibrado y clinofibrado; inhibidores ACAT tales como avasamila y eflucimiba; resinas de intercambio de anion tales como colestiramina; 10 probucol; fármacos de ácido nicotínico tales como nicomol y niceritrol; icosapentato de etilo; y iesteroles de planta tales como soisterol y γ -orizanol. Los ejemplos de compuestos antiobésicos incluyen, más no están limitados a, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, 15 sibutramina, amfepramona, dexafetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas receptores de MCH tales como SB-568849 y SNAP-7941; antagonistas de neuropéptido Y tales como CP-422935; antagonistas receptores de canabinoide tales como SR-141716 y SR-20 147778; antagonista de ghrelin; inhibidores de hidrogenasa 11β -hidroxisteroide tales como BVT-3498; inhibidores de lipasa pancreática tales como orlistat y ATL-962; agonistas Beta-3 AR tales como AJ-9677; anorexiantes peptídicos tales como leptina y CNTF (Factor 25 Neurotrópico Ciliar); agonistas de colecistokinina tales

como lintitriptó y FPL-15849; y deterrentes de alimentación tales como P-57.

Los ejemplos de compuestos antihipertensivos incluyen los inhibidores de enzima que convierten
5 angiotensina tal como captotril, enalapril y delapril; antagonistas de angiotensina II tales como cilexetil de candesartan, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, medoxomil de olmesartan tasosartan y 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-
10 3-ilo) bifenilo-4-ilo] metilo]-2-etoxi-1H-benzimidazola-7-ácido carboxílico; bloqueadores de canal de calcio tales como manidipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina y efonidipina; abridores de canal de potasio tal como levcromakalima, L-27152, AL0671 y NIP-121; y clonidida.

15 5. EQUIPOS DE ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN QUE COMPRENDEN EL COMPUESTO I

La presente invención también se relaciona con equipos que comprenden una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención que comprende el
20 Compuesto I (y opcionalmente uno o más de los otros compuestos de incretina o antidiabéticos) en donde dicho equipo además comprende instrucciones que incluyen una o más formas de información seleccionada del grupo que consta de la indicación de un estado de enfermedad para
25 la cual la composición farmacéutica va a ser

administrada, información de almacenamiento para la
composición farmacéutica, información de dosificación e
instrucciones en cuanto a la manera en que se administra
la composición farmacéutica. El equipo puede también
5 comprender materiales de empaque. El material de empaque
puede también comprender un contenedor para el
alojamiento de la composición farmacéutica. El contenedor
puede opcionalmente comprender una etiqueta que indica el
estado de enfermedad para el cual la composición
10 farmacéutica va a ser administrada, información de
almacenamiento, información de dosificación y/o
instrucciones en cuanto a la manera en la que se
administra la composición. El equipo puede también
comprender componentes adicionales para el almacenamiento
15 o administración de la composición. El equipo puede
también comprender la composición en formas de dosis
múltiples o sencillas.

En una modalidad, la composición farmacéutica
en el equipo comprende dosis múltiples de una composición
20 farmacéutica de conformidad con la presente invención en
donde dicha composición farmacéutica es una forma de
dosis sencilla que comprende el Compuesto I en uno de los
rangos de dosificación aquí especificados.

En otra modalidad, la composición farmacéutica
25 en el equipo comprende dosis múltiples de una composición

farmacéutica de conformidad con la presente invención en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosis sencilla que comprende el Compuesto I y uno o más de otros compuestos de incretina o antidiabéticos aquí
5 especificados.

La presente invención también se relaciona con artículos de fabricación que comprende una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención que comprende el Compuesto I (y opcionalmente uno o más de
10 otros compuestos de incretina o antidiabéticos) en donde dichos artículos de fabricación además comprenden materiales de empaque. En una variación, el material de empaque comprende un contenedor para el alojamiento de la composición. En otra variación, la invención proporciona
15 un artículo de fabricación en donde el contenedor comprende una etiqueta que indica uno o más elementos del grupo que consta de un estado de enfermedad para el cual la composición va a ser administrada, información de almacenamiento, información de dosificación y/o
20 instrucciones en cuanto a la manera en la que se administra la composición.

En una modalidad, la composición farmacéutica en el artículo de fabricación comprende dosis múltiples de una composición farmacéutica de conformidad con la
25 presente invención en donde dicha composición

farmacéutica es una forma de dosis sencilla que comprende el Compuesto I en uno de los rangos de dosificación aquí especificados.

En otra modalidad, la composición farmacéutica en el artículo de fabricación comprende dosis múltiples de una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosis sencilla que comprende el Compuesto I y uno o más de los otros compuestos de incretina o antidiabéticos aquí especificados.

Se observa que el material de empaque utilizado en equipos de artículos de fabricación de conformidad con la presente invención puede formar una pluralidad de contenedores divididos tales como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. El contenedor puede ser de cualquier forma convencional como se conoce en la técnica el cual es elaborado de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de cartón o papel, uan botella o jarra de plástico o vidrio, una bolsa resellable (por ejemplo, para sostener un "relleno" de tabletas para la colocación en un contenedor diferente) o un empaque de burbuja con dosis individuales para presionar hacia fuera el empaque de acuerdo con el horario terapéutico. El contenedor que es utilizado dependerá de la forma de dosificación exacta involucrada.

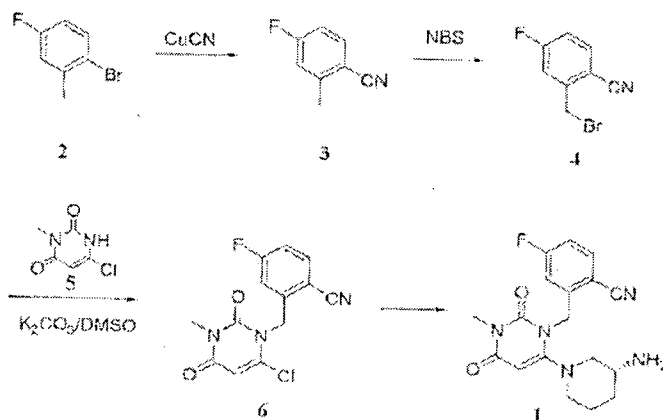
Es posible que más de un contenedor pueda ser utilizado
junto en un empaque sencillo para vender una forma de
dosificación sencilla. Por ejemplo, las tabletas pueden
estar contenidas en una botella que a su vez está
5 contenida dentro de una caja.

Un ejemplo particular de un equipo de
conformidad con la presente invención es el llamado
empaque burbuja. Los empaques burbuja son bien conocidos
en la industria del empaque y son ampliamente utilizados
10 para el empaque de formas de dosificación de unidad
farmacéutica (tabletas, cápsulas, y similares). Los
empaques de burbuja por lo general constan de una hoja de
material relativamente rígido (de preferencia material
plástico transparente rígido) cubierto con un aluminio.
15 Durante el proceso de empaque se forman cavidades en el
material rígido. Las cavidades tienen el tamaño y forma
de tabletas o cápsulas individuales que se van a empacar
o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar
múltiples tabetas y/o cápsulas que se van a empacar.
20 Después, las tabletas o cápsulas son colocadas en las
cavidades por consiguiente y la hoja de material
relativamente rígido es sellada contra el aluminio
plástico en la parte frontal del aluminio el cual es
opuesto de la dirección en la que las cavidades son
25 formadas. Como un resultado, las tabletas o cápsulas son

individualmente selladas o colectivamente selladas, según sea conveniente, en las cavidades entre el aluminio y la hoja. La fuerza de la hoja es de preferencia de tal como que las tabletas o cápsulas puedan ser removidas del empaque burbuja al aplicar presión de manera manual en la cavidad en donde se forma una abertura en el aluminio en el lugar de la cavidad. La tableta o cápsula puede ser entonces removida mediante dicha abertura.

EJEMPLOS

1. Preparación de 2-[6-(3-amino-piperidina-1-ilo)-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-piridimina-1-ilmetilo]-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) fue refluída durante 24 horas. La reacción fue diluida con agua y extraída con hexano. Los orgánicos fueron secados

sobre MgSO_4 y el solvente removido para proporcionar el producto 3 (producción del 60%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (dd, $J=5.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

5 2-bromometilo-4-fluorobenzonitrilo (4)

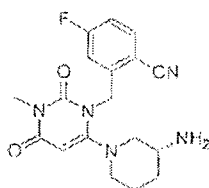
Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3) (2 g, 14.8 mmol), NBS (2.64 g, 15 mmol) y en AIBN (100 mg) en CCl_4 fue refluído bajo nitrógeno durante 2 horas. 10 La reacción fue enfriada a temperatura ambiente. El sólido fue removido por filtración. La solución orgánica fue concentrada para proporcionar producto crudo como un aceite, el cual es utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 15 (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-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-ilmetilo)-4-fluoro-benzonitrilo (6)

20 Una mezcla de 3-metilo-6-clorouracilo crudo (5) (0.6 g, 3.8 mmol), 2-bromometilo-4-fluorobenzonitrilo (0.86 g, 4 mmol) y K_2CO_3 (0.5 g, 4 mmol) en DMSO (10 ml) fue agitado bajo 60°C durante 2 horas. La reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc. Los orgánicos 25 fueron secados sobre MgSO_4 y el solvente removido. El

residuo fue purificado por cromatografía de columna. Se obtuvo 0.66 g del producto (producción: 60%) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calc'd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2$, 293.68; encontrado 293.68.

2-[6-(3-amino-piperidina-1-ilo)-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro- 2H-pirimidina-1-ilmetilo]-4-fluoro-benzonitrilo,
sal de TFA (sal TFA del Compuesto I)

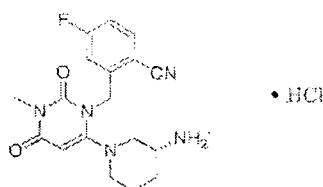


2-(6-cloro-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-ilmetilo)-4-fluoro-benzonitrilo (**5**) (300 mg, 1.0 mmol), dihidrocloruro de (R)-3-amino-piperidina (266 mg, 1.5 mmol) y bicarbonato de sodio (500 mg, 5.4 mmol) fueron agitados en un tubo sellado en EtOH (3 ml) a 100°C durante 2 horas. Se obtuvo el compuesto final como una sal TFA después de la purificación de 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, $J=35.2, 15.6\text{ Hz}$), 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] calc'd para $C_{18}H_{20}FN_5O_2$, 357.38; encontrado 357.38.

2-[6-(3-amino-piperidina-1-ilo)-3-metilo-2,4-dioxo-3,4-dihidro- 2H-pirimidina-1-ilmetilo]-4-fluoro-benzonitrilo,

5 sal de HCl



10 La sal TFA del Compuesto I fue suspendida en DCM, y después lavada con Na_2CO_3 saturada. La capa orgánica fue secada y removida en vacío. El residuo fue disuelto en acetonitrilo y HCl en dioxano (1.5 eq.) fue
15 añadido a 0°C. La sal de HCl fue obtenida después de remover el solvente. ^1H -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] calc'd
20 para $C_{18}H_{20}FN_5O_2$, 357.38; encontrado 357.38.

Procedimiento general para la preparación de sales del Compuesto I.

El producto de benzonitrilo fue aislado como la base libre en caso deseado; sin embargo, de manera
25 preferente, el producto puede ser además convertido a un

sal de adición de ácido correspondiente. De manera específica, el producto de benzonitrilo (aproximadamente 10 mg) en una solución de MeOH (1 mL) fue tratado con diversos ácidos (1.05 equivalentes). Se permitió que las
5 soluciones permanecieran durante tres días abiertas al aire. En caso de que se formara un precipitado, la mezcla fue filtrada y la sal secada. En caso de que no se forme un sólido, la mezcla se concentra en vacío y el residuo se aísla. En esta forma, las sales del Compuesto I fueron
10 preparadas a partir de los siguientes ácidos: benzoico, p-toluenosulfónico, succínico, R-(-)-mandélico y benzenosulfónico.

Los pasos de aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios en los procesos antes
15 descritos pueden, de manera opcional, ser evitados en caso de que los intermediarios de la mezcla de reacción se obtengan como compuestos relativamente puros y los subproductos o impurezas de la mezcla de reacción no interfieran con los pasos de reacción subsecuentes. Donde
20 sea posible, uno o más pasos de aislamiento pueden ser eliminados para proporcionar tiempos de procesamiento más cortos, y la eliminación de procesamientos adicionales pueden también soportar producciones de reacción generales más altas.

25 2. EFECTO DE ADMINISTRACIÓN EN LA ACTIVIDAD DPP-IV DEL

PLASMA

Una dosis sencilla del Compuesto I fue administrada de manera oral a 6 humanos en una dosificación de 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 5 400 mg, respectivamente (total 36 humanos). La figura 1 ilustra el efecto observado que la administración del Compuesto I tiene en la dosificación posterior de la actividad DPP-IV del plasma humano. Como se puede observar, la actividad de DPP-IV reducida del Compuesto I 10 en el plasma humano puede ser mayor que 10% en relación con la línea base en 168 horas después de la dosificación. De esta manera, también se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 1, al administrar el Compuesto I una vez por semana en los 15 niveles de dosificación aquí especificados, el Compuesto I puede ser, efectivamente utilizado en relación con los estados de enfermedad en donde es conveniente reducir la actividad DPP-IV del plasma. En vista de los datos presentados, se considera que cuando por lo menos 50 mg 20 del Compuesto I es administrado a un paciente, la actividad DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más del 35% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración, cuando por lo menos 100 mg del 25 Compuesto I es administrado a un paciente, la actividad

DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más del 60% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración, y cuando por lo menos 200 mg del Compuesto I es administrado a un paciente, la actividad DPP-IV del plasma del paciente puede ser reducida por más del 70% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración.

3. EFECTO DE ADMINISTRACIÓN EN LA ACTIVIDAD DPP-IV DEL PLASMA.

Una dosis sencilla del Compuesto I fue administrada de manera oral a humanos en 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 tiene en la dosificación posterior de la actividad DPP-IV del plasma humano. Como se puede observar, el Compuesto I redujo la actividad DPP-IV por más del 20% en relación con la línea base en 168 horas después de la dosificación. De esta manera, se puede observar a partir de los datos mostrados en la figura 2, al administrar el Compuesto I una vez por semana en los niveles de dosificación aquí especificados, el Compuesto I puede ser efectivamente utilizado en relación con los estados de enfermedad donde

es conveniente reducir la actividad DPP-IV del plasma.

En vista de los datos presentados, se cree que cuando por lo menos 50 mg del Compuesto I es administrado a un paciente, la actividad DPP-IV del plasma del
5 paciente puede ser reducida por más de 65% en relación con la línea base durante un periodo por lo menos de 168 horas después de la administración.

Será aparente para aquellos expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y
10 variaciones a los compuestos, composiciones, equipos y métodos de la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. De esta manera, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención debido a que vienen dentro
15 del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

Esta solicitud se basa en la solicitud provisions EUA número 60/894,624, los contenidos están incorporados en el presente documento como referencia.

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 que comprende:

administrar una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente, caracterizado porque la dosis semanal es administrada 1 vez por semana.

10

2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es por lo menos de 275 mg.

15

3.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es por lo menos de 300 mg.

20

4.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es por lo menos de 350 mg.

25

5.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es por lo menos de 400 mg.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente no es mayor que 500 mg.

5 7.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente no es mayor que 400 mg.

10 8.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente no es mayor que 350 mg.

15 9.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 500 mg.

20 10.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la dosis semanal del Compuesto I administrado al paciente es mayor que 250 mg y no mayor que 400 mg.

11.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el Compuesto I es administrado como una base libre.

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

Compuesto I es administrado como una sal farmacéuticamente aceptable.

13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el
5 Compuesto I es administrado como una sal de succinato.

14.- Una composición farmacéutica formulada en una forma de dosificación sencilla, caracterizada porque comprende más de 250 mg del Compuesto I.

15.- La composición farmacéutica de conformidad
10 con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende por lo menos 275 mg del Compuesto I.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma
15 de dosis sencilla comprende por lo menos 300 mg del Compuesto I.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende por lo menos 350 mg del
20 Compuesto I.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende no más de 500 mg del Compuesto I.

25 19.- La composición farmacéutica de conformidad

con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende no más de 400 mg del Compuesto I.

20.- La composición farmacéutica de conformidad
5 con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende no más de 350 mg del Compuesto I.

21.- La composición farmacéutica de conformidad
con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma
10 de dosis sencilla comprende más de 250 mg y no más de 500 mg del Compuesto I.

22.- La composición farmacéutica de conformidad
con la reivindicación 14, caracterizada porque la forma de dosis sencilla comprende más de 250 mg y no más de 400
15 mg del Compuesto I.

23.- La composición farmacéutica de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones 14-22,
caracterizada porque el Compuesto I está presente en la
composición farmacéutica como una base libre.

20 24.- La composición farmacéutica de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones 14-22,
caracterizada porque el Compuesto I está presente en la
composición farmacéutica en una sal farmacéuticamente
aceptable.

25 25.- La composición farmacéutica de conformidad

con cualquiera de las reivindicaciones 14-22, caracterizada porque el Compuesto I está de succinato.

26.- El uso del Compuesto I para la fabricación de una composición farmacéutica de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 14-25.

27.- Un método para tratar diabetes caracterizado porque comprende la administración de una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente, caracterizado porque la dosis semanal es
10 administrada una vez por semana.

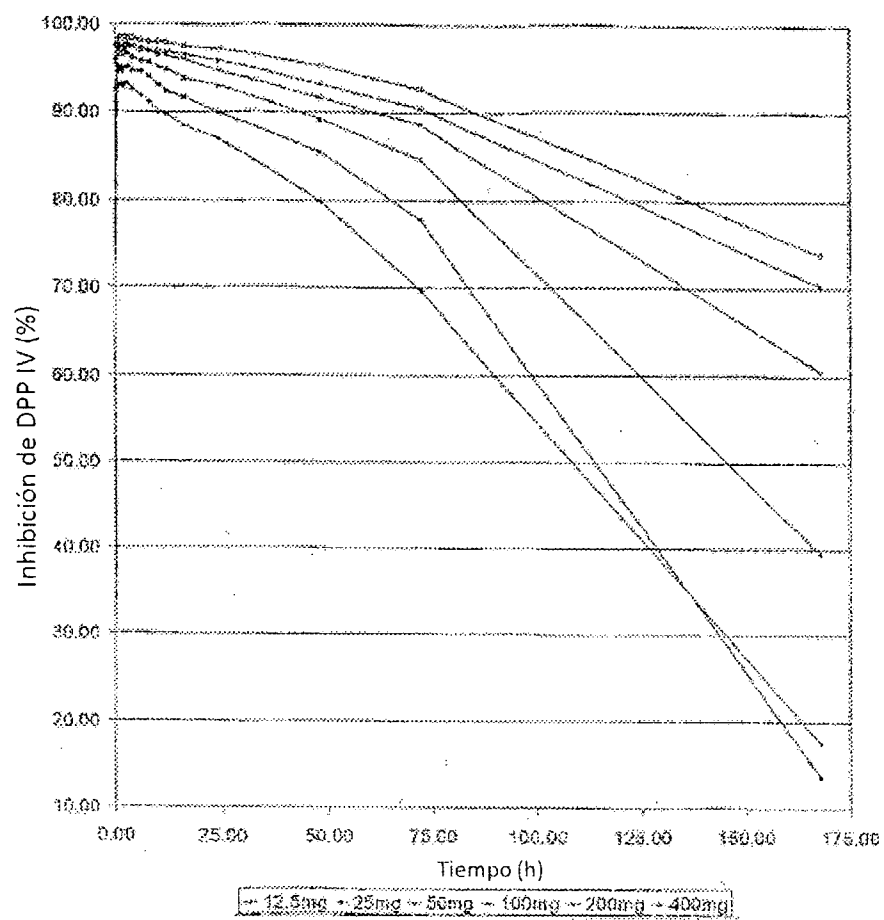
28.- Un método para tratar cáncer, caracterizado porque comprende administrar una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente, caracterizado porque la dosis semanal es administrada una
15 vez por semana.

29.- Un método para tratar trastornos inmunes, caracterizado porque comprende la administración de una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una
20 vez por semana.

30.- Un método para tratar la infección de VIH, caracterizado porque comprende la administración de una dosis semanal de más de 250 mg del Compuesto I a un paciente en donde la dosis semanal es administrada una
25 vez por semana.

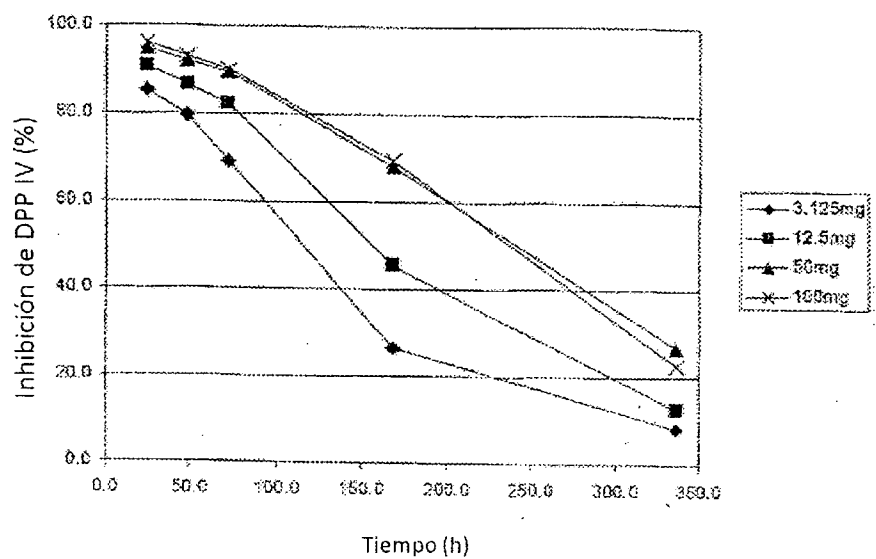
1/2

FIGURA 1



2/2

FIGURA 2



PROCESO	INCUMPLIMIENTO	ACCIÓN	RESPONSABLE Y FECHA	CUMPLIMIENTO
GC	1. La definición del los indicadores y del objeto del proceso no coinciden en el diagrama y en la ficha. 2. Hay diferencia de indicadores en la ficha y en el cuadro de mando. 3. La causa y acción correctiva de la NC del plazo E de enero 2009 no coincide. 4. La matriz de control de Medellín esta desactualizada	1. Revisar y estandarizar en todos los elementos del sistema los indicadores y el objeto.	1. Daniel	
		2. Actualizar los indicadores.	2. Daniel	
		3. Verificar y modificar si el indicador es 19 o 23.	3. Daniel.	
		4. Actualizar todas las planillas de control.	4. Daniel.	
PN-PNC	1. La descripción del proceso no coincide en la ficha y en el diagrama. 2. El formato de instructivo para presentación de solicitudes no esta en los impresos	1. Verificar el objetivo y modificar. 2. Verificar formato y modificar a hoja de ruta	1. Mónica. 2. Mónica	
PN-AOF	1. La NC de julio de 2009 no tiene el análisis de causa.	1. Verificar la NC y modificar	1. Andres / Juliana	

RECORD COPY

091227

1/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/JP 2008/055028
0-2	International Filing Date	12.03.2008
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT International Application JAPAN PATENT OFFICE
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10
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)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	091227
I	Title of Invention	WEEKLY 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 5410045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
II-8	Telephone No.	06-6300-6509
II-9	Facsimile No.	06-6300-6601
II-11	Applicant's registration No. with the Office	000002934

PCT/JP 2008/055028

091227

2/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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)	OGAWA, Atsushi
III-1-5	Address	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5328686 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP
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)	TAKASHIMA, Hajime
IV-1-2	Address	Meiji Yasuda Seimei Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo- ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 Japan
IV-1-3	Telephone No.	06-6227-1156
IV-1-4	Facsimile No.	06-6227-0260
IV-1-5	e-mail	takatony@nifty.com
IV-1-6	Agent's registration No.	100080791
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 national application	
VI-1-1	Filing date	13 March 2007 (13.03.2007)
VI-1-2	Number	60/894,624
VI-1-3	Country	US

ht

PCT/JP 2008/055028

091227

3/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-2	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)	
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)	4	✓
IX-2	Description	60	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	71	
	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	

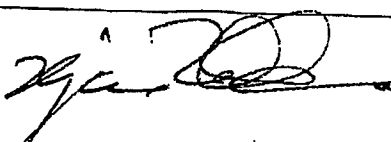
PCT/JP 2008/055028

091227

PCT REQUEST

4/4

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	TARASHIMA, Hajime
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	12.03.2008
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	
------	--	--

17

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/114807 A1

(51) International Patent Classification:

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

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 (JP).

(21) International Application Number:

PCT/JP2008/055028

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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.

(22) International Filing Date: 12 March 2008 (12.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/894,624 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, 5410045 (JP).

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventor; and

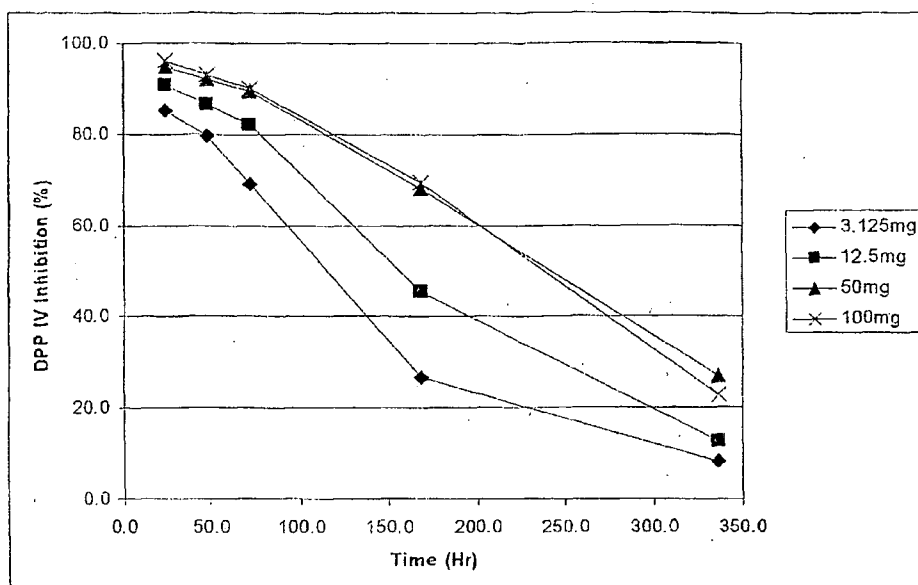
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): OGAWA, Atsushi [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

Published:

— with international search report

(54) Title: WEEKLY ADMINISTRATION OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS

FIG. 2



(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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/513 A61P3/10 A61P35/00 A61P31/18		
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, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 586 571 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]) 19 October 2005 (2005-10-19) paragraph [0351]; claims 96,140-142,144 -----	1-30
P,Y	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 -----	1-30
P,A	WO 2007/033266 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document ----- -/--	1-30
☒ 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
12 June 2008	24/06/2008	
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,A	WO 2007/033265 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; CHRISTOPHER RONALD J [US]; COVINGTON PAUL) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document -----	1-30

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 2007033266	A	22-03-2007	AR 059027 A1	12-03-2008
			AU 2006290908 A1	22-03-2007
WO 2007033265	A	22-03-2007	AR 058047 A1	23-01-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 091227	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/JP2008/055028	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12 March 2008 (12.03.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 13 March 2007 (13.03.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ 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 Article 35(2) 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 |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 15 September 2009 (15.09.2009)
	Authorized officer Yoshiko Kuwahara e-mail: pt07.pct@wipo.int

112

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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/JP2008/055028

International filing date (day/month/year)
12.03.2008

Priority date (day/month/year)
13.03.2007

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

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



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2008/055028

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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2008/055028

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>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-30</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2008/055028

Re Item V.

Reference is made to the following document:

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

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.
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".
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 greater than 250mg once per week.
4. The subject-matter of claims 1-30 differs from D1, which is considered the closest prior art, in the selection of the specific amount to be administered.
5. The present application discloses in example 2 that single doses of Compound I was administered orally to 6 humans at a dosage of 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg and 400 mg, respectively.
In example 3: a single dose of Compound I was administered orally to humans at a dosage of 3.125 mg (to 9 humans), 12.5 mg (to 8 humans), 50 mg (to 7 humans) and 100 mg (to 8 human), respectively.

The application refers to doses well under the claimed minimum dosage of 250mg and reports good results for the 200mg dosage, the effect of which does not differ much

from the 400mg dose.

No particular or surprising effect has been shown for dosages above 250mg per week.

6. 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 1-30 so far (Art. 33 (3) PCT).

7. For the assessment of the present claims 27-30 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.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg.
1-1, Fushimimachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 5410044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 26 June 2008 (26.06.2008)		
Applicant's or agent's file reference 091227	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/JP2008/055028	International filing date (day/month/year) 12 March 2008 (12.03.2008)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 13 March 2007 (13.03.2007)	
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al		

1. 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).
2. *(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.
3. *(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 March 2007 (13.03.2007)	60/894,624	US	19 June 2008 (19.06.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yoshiko Kuwahara e-mail PT07.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 07
Facsimile No. +41 22 338 82 70	
Form PCT/IB/304 (October 2005)	

1/DPAS8XEE0

128
734



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-113212- -00000-0000

Fecha: 2009-10-13 15:14:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 113212
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/055028
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11295
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 SET. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 113212
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/055028
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11608

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 16 OCT. 2009
adpall