



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0815331-0 B1



(22) Data do Depósito: 15/08/2008

(45) Data de Concessão: 06/04/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE BENZENO GLUCOPIRANOSILA SUBSTITUÍDA, BEM COMO SEU USO

(51) Int.Cl.: A61K 31/00; A61K 31/70; A61K 31/7034; A61P 3/10; A61P 3/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2007 EP 07 114459.6.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): KLAUS DUGI; MICHAEL MARK; LEO THOMAS; FRANK HIMMELSBACH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008060736 de 15/08/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/022007 de 19/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/02/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE BENZENO GLICOPIRANOSIL-SUBSTITUÍDO, BEM COMO SEU USO. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 compreendendo um derivado de benzeno glucopiranosila substituída em combinação com um inibidor de DPP IV que é adequada no tratamento ou na prevenção de uma ou mais condições selecionadas de diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada e hiperglicemia. Além disso a presente invenção refere-se a métodos para a prevenção ou tratamento de distúrbios metabólicos e condições relacionadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE BENZENO GLICOPIRANOSIL-SUBSTITUÍDO, BEM COMO SEU USO**".

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I) descrito mais adiante em combinação com um inibidor de DPP IV especificado mais adiante que é adequado no tratamento ou na prevenção de uma ou mais condições selecionadas de diabetes melito tipo 1, diabetes
10 melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea de jejum prejudicada e hiperglicemia.

Além disso, a invenção refere-se a métodos

- para prevenir, reduzir a evolução, retardar, ou tratar um distúrbio metabólico;
- 15 - para melhorar o controle glicêmico e/ou reduzir a glicose plasmática de jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c;
- para prevenir, reduzir, retardar ou reverter a evolução de tolerância à glicose prejudicada, glicose sanguínea de jejum prejudicada, resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica associada ao diabetes melito
20 tipo 2;
- para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo que consiste em complicações do diabetes melito;
- 25 - para reduzir o peso corporal ou prevenir o aumento do peso corporal ou facilitar a redução do peso corporal;
- para prevenir ou tratar a degeneração das células beta pancreáticas e/ou melhorar e/ou restaurar a funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou restaurar a funcionalidade da secreção de insulina pancreática;
30 ca;
- para prevenir, reduzir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a uma acumulação anormal de gordura hepática;

- manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou para tratar ou prevenir a hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina,

em pacientes com necessidade dos mesmos caracterizados pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I) definido mais adiante é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV definido mais adiante.

Além disso a presente invenção refere-se ao uso de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I) definido mais adiante para a fabricação de um medicamento para uso em um método descrito mais acima e mais abaixo.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de DPP IV definido mais adiante para a fabricação de um medicamento para uso em um método descrito mais acima e mais abaixo.

A invenção também se refere-se ao uso de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção para a fabricação de um medicamento para uso em um método descrito mais acima e mais abaixo.

Antecedentes da Invenção

Derivados de benzeno glucopiranosila substituída estão descritos na literatura anterior, por exemplo nos documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Os derivados de benzeno glucopiranosila substituída são propostos como indutores da excreção de açúcar urinário e como medicamentos no tratamento do diabetes.

A filtração renal e reabsorção de glicose contribuem, entre outros mecanismos, para a concentração plasmática da glicose no estado estacionário e podem portanto servir como um alvo antidiabético. A reabsorção da glicose filtrada através das células epiteliais dos rins prossegue via co-transportadores de glicose sódio-dependentes (SGLTs) localizados nas membranas de borda em escova nos túbulos ao longo do gradiente de sódio⁽¹⁾. Existem pelo menos 3 isoformas de SGLT que diferem em termos de seu

padrão de expressão assim como em termos duas propriedades físico-químicas ⁽²⁾. A SGLT2 é expressa exclusivamente nos rins ⁽³⁾, ao passo que a SGLT1 é expressa adicionalmente em outros tecidos como o intestino, o cólon, o músculo esquelético e cardíaco ^(4;5). Foi descoberto que a SGLT3 é um sensor de glicose nas células intersticiais do intestino sem qualquer função de transporte ⁽⁶⁾. Potencialmente, outros genes relacionados, mas ainda não-caracterizados, podem contribuir ainda para a reabsorção da glicose renal ^(7, 8, 9). Na normoglicemia, a glicose é completamente reabsorvida pelos SGLTs nos rins, ao passo que a capacidade de reabsorção dos rins fica saturada em concentrações de glicose mais altas que 10 mM, resultando em glicosúria ("diabetes melito"). Esta concentração limítrofe pode ser reduzida por inibição da SGLT2. Já foi demonstrado em experiências com o inibidor de SGLT florizina que a inibição de SGLT vai inibir parcialmente a reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular no sangue levando a uma redução nas concentrações de glicose sanguínea e à glicosúria ^(10;11).

(1) Wright, E.M. (2001) *Am. J. Renal Physiol.* 280, F10-F18;

(2) Wright, E.M. *et al.* (2004) *Pflugers Arch.* 447(5):510-8;

(3) You, G. *et al.* (1995) *J. Biol. Chem.* 270 (49) 29365-29371;

(4) Pajor AM, Wright EM (1992) *J Biol. Chem.* 267(6):3557-3560;

(5) Zhou, L. *et al.* (2003) *J. Cell. Biochem.* 90:339-346;

(6) Diez-Sampedro, A. *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(20), 11753-11758;

(7) Tabatabai, N.M. (2003) *Kidney Int.* 64, 1320-1330;

(8) Curtis, R.A.J. (2003) *US Patent Appl.* 2003/0054453;

(9) Bruss, M. & Bonisch, H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank Acc. No. AJ305237);

(10) Rossetti, L. *Et al.* (1987) *J. Clin. Invest.* 79, 1510-1515;

(11) Gouvea, W.L. (1989) *Kidney Int.* 35(4):1041-1048.

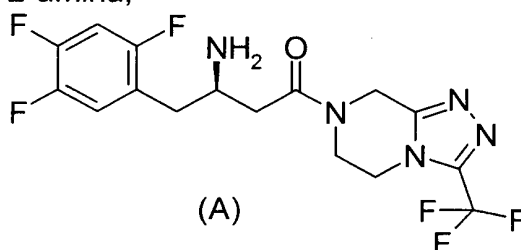
Os inibidores de DPP IV representam uma nova classe de agentes que estão sendo desenvolvidos para o tratamento ou a melhora no

controle glicêmico em pacientes diabetes com tipo 2.

Por exemplo, inibidores de DPP IV e seus usos estão descritos nos documentos WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, 5 WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/054201 ou WO 2007/128761.

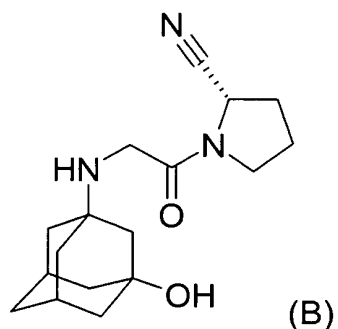
10 Como outros inibidores de DPP IV pode-se mencionar os seguintes compostos:

- sitagliptina (MK-0431) que tem a fórmula estrutural A abaixo é (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluormetil)-5,6,7,8-*tetra*-hidro-5*H*-[1,2,4]triazol[4,3-
a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorfenil)butan-1-ona, também conhecida como (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluormetil)-5,6-di-hidro[1,2,4]triazol[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-
15 1-(2,4,5-trifluorfenil)butan-2-amina,



Em uma modalidade, a sitagliptina está na forma de seu sal de di-hidrogenofosfato, isto é, fosfato de sitagliptina. Em uma outra modalidade, o fosfato de sitagliptina está na forma de um anidrato ou mono-hidrato cristalino. Uma classe desta modalidade refere-se ao mono-hidrato de fosfato de sitagliptina. A base livre da sitagliptina e sais farmacologicamente aceitáveis da mesma estão descritos na Patente US N° 6.699.871 e no Exemplo 7 do documento WO 03/004498. O mono-hidrato de fosfato de sitagliptina cristalino está descrito no documento WO 2005/003135 e no documento WO 2007/050485. Para detalhes, por exemplo sobre um processo para produzir ou formular este composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos. Uma formulação de comprimido para a sitagliptina encontra-se comercialmente disponível sob o nome comercial Januvia®.

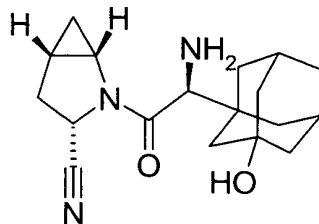
- Vildagliptina (LAF-237) que tem a fórmula estrutural B abaixo é (2S)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrila, também conhecida como (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,



5 A vildagliptina está descrita especificamente na Patente US N° 6.166.063 e no Exemplo 1 do documento WO 00/34241. Sais de vildagliptina específicos estão descritos no documento WO 2007/019255. Uma forma cristalina da vildagliptina assim como uma formulação de comprimido de vildagliptina estão descritos no documento WO 2006/078593. A vildagliptina
10 pode ser formulada da maneira descrita no documento WO 00/34241 ou no documento WO 2005/067976. Uma formulação de vildagliptina de liberação modificada está descrita no documento WO 2006/135723.

Para detalhes, por exemplo sobre um processo para produzir ou formular este composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a
15 esses documentos. Uma formulação de comprimido para vildagliptina está comercialmente disponível sob o nome comercial Galvus®.

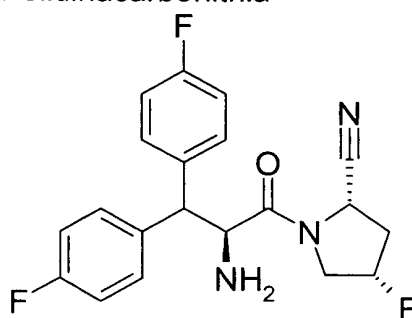
- Saxagliptina (BMS-477118) que tem a fórmula estrutural C abaixo é (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil}-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carbonitrila, também conhecida como (S)-3-
20 hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinanitrla,



(C)

A saxagliptina está descrita especificamente na Patente US N° 6.395.767 e no Exemplo 60 do documento WO 01/68603. Em uma modalidade, a saxagliptina está na forma de seu sal de HCl ou de sal monobenzoato como descrito no documento WO 2004/052850. Em uma outra modalidade, a saxagliptina está na forma da base livre. Em ainda uma outra modalidade, a saxagliptina está na forma do mono-hidrato da base livre como descrito no documento WO 2004/052850. Um processo para preparar a saxagliptina também está descrito nos documentos WO 2005/106011 e WO 2005/115982. A saxagliptina pode ser formulada como um comprimido como descrito no documento WO 2005/117841. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

- Denagliptina (GSK-823093) que tem a fórmula estrutural D abaixo é (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorfenil)propionil]-4-fluorpirrolidina-2-carbonitrila, também conhecida como (2S,4S)-4-flúor-1-[4-flúor-beta-(4-fluorfenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidinacarbonitrila



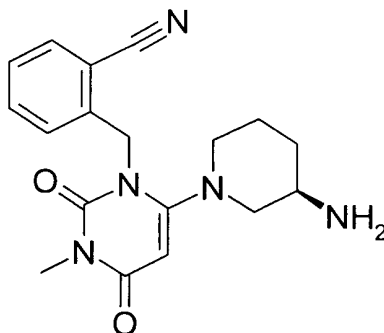
(D)

A denagliptina está descrita especificamente na Patente US N° 7.132.443 e no documento WO 03/002531.

Em uma modalidade, a denagliptina está na forma de seu sal de cloridrato como descrito no Exemplo 2 do documento WO 03/002531 ou na forma de sal de tosilato como descrito no documento WO 2005/009956. Uma classe desta modalidade refere-se ao tosilato de denagliptina. O tosilato de denagliptina anidro cristalino está descrito no documento WO 2005/009956. Para detalhes sobre um processo para a fabricação deste composto ou de um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses do-

cumentos.

- Alogliptina (SYR-322) que tem a fórmula estrutural E abaixo é 2-((6-((3R)-3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il)metil)benzonitrila



(E)

5 A alogliptina está descrita especificamente nos documentos US 2005/261271, EP 1586571 e WO 2005/095381.

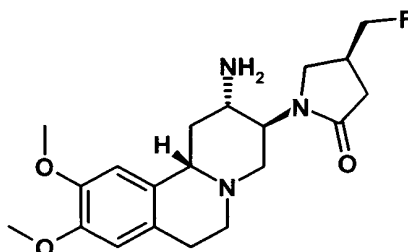
Em uma modalidade, a alogliptina está na forma de seu sal de benzoato, seu sal de cloridrato ou seu sal tosilato, todos como descrito no documento WO 2007/035629. Uma classe desta modalidade refere-se ao benzoato de alogliptina. Polimorfos de benzoato de alogliptina estão descritos nos documentos WO 2007/035372. Um processo para preparar a alogliptina está descrito no documento WO 2007/112368 e, especificamente, no documento WO 2007/035629. A alogliptina (a saber seu sal de benzoato) pode ser formulada como um comprimido e administrada da maneira descrita no documento WO 2007/033266. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

20 - (2S)-1-[[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, de preferência o mesilato, ou (2S)-1-[[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Esses compostos e métodos para sua preparação estão descritos no documento WO 03/037327. O sal de mesilato do primeiro composto

assim como polimorfos cristalinos do mesmo estão descritos no documento WO 2006/100181. O sal de fumarato do último composto assim como polimorfos cristalinos do mesmo estão descritos no documento WO 2007/071576. Esses compostos podem ser formulados como uma composição farmacêutica da maneira descrita no documento WO 2007/017423. Para detalhes, por exemplo sobre um processo para produzir, formular ou usar esses compostos ou um sal dos mesmos, é feito portanto referência a esses documentos.

- 5
10
- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.



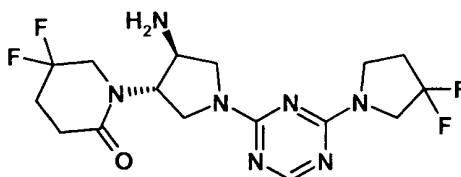
- 15
- Este composto e métodos para sua preparação estão descritos no documento WO 2005/000848. Um processo para preparar este composto (especificamente de seu sal de dicloridrato) também está descrito nos documentos WO 2008/031749, WO 2008/031750 e WO 2008/055814. Este composto pode ser formulado como uma composição farmacêutica da maneira descrita no documento WO 2007/017423. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

- 20
- (3,3-Difluorpirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

- 25
- Este composto e métodos para sua preparação estão descritos nos documentos WO 2005/116014 e US 7291618. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

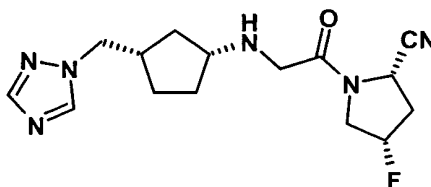
- (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-

2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluorpirridin-2-ona ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.



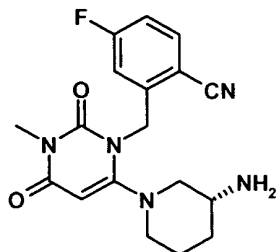
Este composto e métodos para sua preparação estão descritos nos documentos WO 2007/148185 e US 20070299076. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluorpirrolidina-2-carbonitrila ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.



Este composto e métodos para sua preparação estão descritos nos documentos WO 2006/040625 e WO 2008/001195. Os sais especificamente reivindicados incluem os metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

- (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.



Este composto e métodos para sua preparação e uso estão descritos nos documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO

2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 e WO 2008/033851. Os sais especificamente reivindicados incluem os succinato, benzoato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, (R)-mandelato e cloridrato. Para detalhes, por exemplo sobre o processo de fabricação, formulação e uso deste composto ou um sal do mesmo, é feito portanto referência a esses documentos.

Para evitar quaisquer dúvidas, o relatório de cada um dos documentos mencionados acima referentes aos inibidores de DPP IV especificados estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência.

10 O diabetes tipo 2 é uma doença cada vez mais predominante que devido a uma alta frequência de complicações leva a uma redução significativa da expectativa de vida. Devido às complicações microvasculares associadas ao diabetes, o diabetes tipo 2 é atualmente a causa mais frequente da perda de visão de início na vida adulta, insuficiência renal, e amputações no mundo industrializado. Além disso, a presença do diabetes tipo 15 2 está associada a um aumento de duas a cinco vezes no risco de doenças cardiovasculares.

Depois de um longo período da doença, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 vai eventualmente deixar de responder à terapia oral e vai ficar dependente de insulina com necessidade de injeções diárias e 20 diversas medições diárias da glicose.

O UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrou que um tratamento intensivo com metformina, sulfonilureias ou insulina resultou apenas em uma melhora limitada do controle glicêmico (diferença em HbA1c ~0,9%). Além disso, mesmo nos pacientes com o tratamento intensivo o braço de controle glicêmico piorou significativamente com o tempo e isto foi atribuído à piora da função das células β . O importante é que o tratamento intensivo não foi associado a uma redução significativa nas complicações macrovasculares, isto é, eventos cardiovasculares.

30 Por conseguinte, existe ainda uma necessidade não-satisfeita de métodos, medicamentos e composições farmacêuticas com boa eficácia em relação ao controle glicêmico, em relação às propriedades modificadoras

da doença e em relação à redução de morbidade e mortalidade cardiovasculares mostrando ao mesmo tempo um perfil de segurança melhorado.

Objetivos da presente invenção

5 Constitui um objetivo da presente invenção oferecer uma composição farmacêutica e um método para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar um distúrbio metabólico, em particular do diabetes melito tipo 2.

Um outro objetivo da presente invenção é oferecer uma composição farmacêutica e um método para melhorar o controle glicêmico em um paciente com necessidade do mesmo.

10 Um outro objetivo da presente invenção é oferecer uma composição farmacêutica e um método para prevenir, reduzir ou retardar a evolução de tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou síndrome metabólica associada ao diabetes melito tipo 2.

15 Ainda um outro objetivo da presente invenção é oferecer uma composição farmacêutica e um método para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar de uma condição ou distúrbio do grupo que consiste em complicações do diabetes melito.

20 Um outro objetivo da presente invenção é oferecer uma composição farmacêutica e um método para reduzir o peso ou prevenir o aumento do peso em um paciente com necessidade do mesmo.

25 Um outro objetivo da presente invenção é oferecer uma nova composição farmacêutica com uma alta eficácia para o tratamento de distúrbios metabólico, em particular de diabetes melito, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), e/ou hiperglicemia, que tenha propriedades farmacológicas e/ou farmacocinéticos e/ou físico-químicas de boas a muito boas.

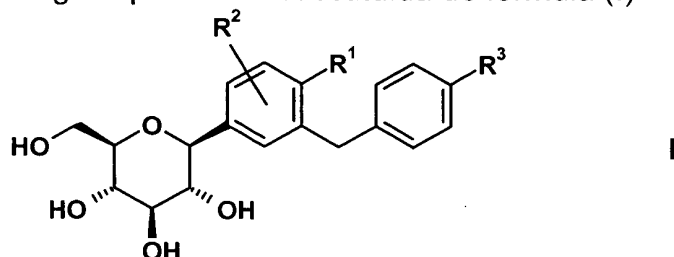
30 Outros objetivos da presente invenção tornar-se-ão aparentes para o versado na técnica através da leitura da descrição acima e dos exemplos a seguir.

Sumário da Invenção

Dentro do escopo da presente invenção foi surpreendentemente

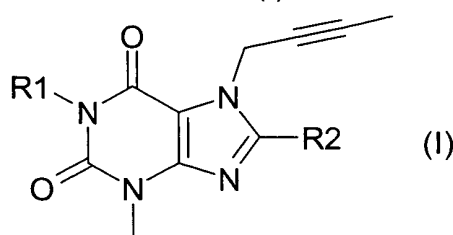
descoberto que uma composição farmacêutica compreendendo um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I) definido mais adiante pode ser vantajosamente usada em combinação com um inibidor de DPP IV especificado mais adiante para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar um distúrbio metabólico, em particular para melhorar o controle glicêmico nos pacientes. Isto oferece novas possibilidades terapêuticas no tratamento e na prevenção de diabetes melito tipo 2, excesso de peso, obesidade, complicações do diabetes melito e patologias relacionadas.

Portanto, em um primeiro aspecto a presente invenção oferece uma composição farmacêutica compreendendo um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I)

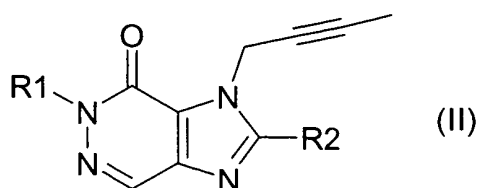


onde R^1 representa Cl, metila ou ciano; R^2 representa H, metila, metóxi ou hidróxi e R^3 representa etila, ciclopropila, etinila, etóxi, (*R*)-*tetra*-hidrofuran-3-ilóxi ou (*S*)-*tetra*-hidrofuran-3-ilóxi, seja, em uma primeira modalidade (modalidade **A**), em combinação com

um inibidor de DPP IV de fórmula (I)

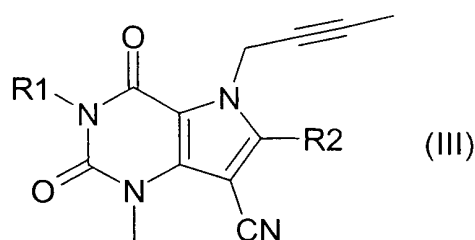


ou de fórmula (II)

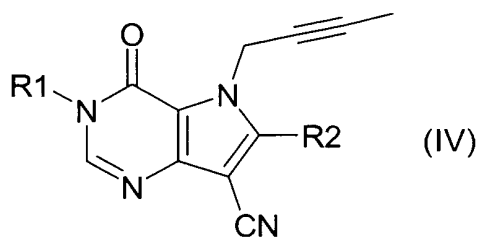


15

ou de fórmula (III)



ou de fórmula (IV)



onde **R1** representa ([1,5]naftiridin-2-il)metila, (quinazolin-2-il)metila, (quinoxalin-6-il)metila, (4-metil-quinazolin-2-il)metila, 2-ciano-benzila, (3-ciano-quinolin-2-il)metila, (3-ciano-piridin-2-il)metila, (4-metil-pirimidin-2-il)metila, ou (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil e **R2** representa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ou (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, ou seu sal farmaceuticamente aceitável;

ou, em uma segunda modalidade (modalidade **B**), em combinação com um inibidor de DPP IV selecionado do grupo que consiste em sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, denagliptina,

(2*S*)-1-[[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila, (2*S*)-1-[[1,1,-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila,

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,7,11*b*-hexa-hidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona,

(3,3-Difluorpirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,

1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluorpiperidin-2-ona,

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluorpirrolidina-2-carbonitrila, e

(*R*)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2*H*-pirimidin-1-ilmetil]-4-flúor-benzonitrila,

ou um sal farmacêuticamente aceitável das mesmas.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, excesso de peso, obesidade e síndrome metabólica em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para melhorar o controle glicêmico e/ou reduzir a glicose plasmática de jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

A composição farmacêutica de acordo com esta invenção também pode ter propriedades modificadoras da doença valiosas no que diz respeito a doenças ou condições relacionadas à tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou síndrome metabólica.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para prevenir, reduzir, retardar ou reverter a evolução de tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica associada ao diabetes melito tipo 2 em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo

neste relatório.

Através do uso de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção, é possível obter uma melhora do controle glicêmico em pacientes como necessidade do mesmo, e também as condições e/ou doenças relacionadas ou causadas por um nível aumentado da glicose sanguínea podem ser tratadas.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado do grupo que consiste em complicações do diabetes melito tais como cataratas e doenças microvasculares e macrovasculares, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia tecidual, arteriosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial oclusiva periférica, em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório. O termo "isquemia tecidual" particularmente compreende macroangiopatia diabética, microangiopatia diabética, cicatrização de feridas prejudica e úlcera diabética.

Através da administração de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção e devido à atividade inibitória de SGLT2 do derivado de benzeno glucopiranosila substituída os níveis excessivos de glicose sanguínea não são convertidos em formas de armazenamento insolúveis, como gordura, mas são excretados através da urina do paciente. Portanto, não ocorre ganho de peso ou pode até mesmo resultar uma redução de peso.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para reduzir o peso corporal ou prevenir o aumento do peso corporal ou facilitar a redução do peso corporal em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV co-

mo definido acima ou abaixo neste relatório.

O efeito farmacológico do derivado de benzeno glucopiranosila substituída na composição farmacêutica de acordo com esta invenção é independente da insulina. Por conseguinte, é possível uma melhora do controle glicêmico sem um esforço adicional nas células beta pancreáticas. Através da administração de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção uma degeneração das células beta e uma diminuição da funcionalidade das células beta tal como por exemplo apoptose ou necrose das células beta pancreáticas pode ser retardada ou prevenida. Além disso, a funcionalidade das células pancreáticas pode ser melhorada ou restaurada, e o número e o tamanho das células beta, aumentado. Pode-se mostrar que o estado de diferenciação e a hiperplasia das células beta pancreáticas perturbadas pela hiperglicemia podem ser normalizados por tratamento com uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido um método para prevenir, reduzir, retardar ou tratar a degeneração das células beta pancreáticas e/ou a diminuição da funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou melhorar e/ou restaurar a funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou restaurar a funcionalidade da secreção de insulina pancreática em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

Através da administração de uma combinação ou composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, uma acumulação anormal de gordura no fígado pode ser reduzida ou inibida. Por conseguinte, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, é oferecido um método para prevenir, reduzir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a uma acumulação anormal de gordura no fígado em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é

administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório. Doenças ou condições que são atribuídas a uma acumulação anormal de gordura no fígado são particularmente selecionados do grupo que consiste em fígado gorduroso, fígado gorduroso não alcoólico (NAFL), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), fígado gorduroso induzido por hiperalimentação, fígado gorduroso diabético, fígado gorduroso induzido por álcool ou fígado gorduroso tóxico.

Como resultado disso, um outro aspecto da invenção oferece um método para manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou tratar ou prevenir a hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

De acordo com um outro aspecto da invenção é oferecido o uso de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório para a fabricação de um medicamento para

- prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, excesso de peso, obesidade e síndrome metabólica; ou

- melhorar o controle glicêmico e/ou reduzir a glicose plasmática de jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c; ou

- prevenir, reduzir, retardar ou reverter a evolução de tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica associada ao diabetes melito tipo 2; ou

- prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado do grupo que consiste em complicações do diabetes melito tais como cataratas e doenças microvasculares e macrovascula-

res, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia tecidual, arteriosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial oclusiva periférica; ou

5 - reduzir o peso corporal ou prevenir o aumento do peso corporal ou facilitar a redução do peso corporal; ou

- prevenir, reduzir, retardar ou tratar a degeneração das células beta pancreáticas e/ou a diminuição da funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou melhorar e/ou restaurar a funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou restaurar a funcionalidade da secreção de insulina pancreática; ou

10 - prevenir, reduzir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a uma acumulação anormal de gordura hepática; ou

- manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou tratar ou prevenir a hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;

15 em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que o derivado de benzeno glucopiranosila substituída é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

20 De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido o uso de um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório para a fabricação de um medicamento para

25 - prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar um distúrbio metabólico selecionado do grupo que consiste em diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, excesso de peso, obesidade e síndrome metabólica; ou

- melhorar o controle glicêmico e/ou reduzir a glicose plasmática de jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c; ou

30 - prevenir, reduzir, retardar ou reverter a evolução de tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), resistência à insulina e/ou da síndrome metabólica associada ao dia-

betes melito tipo 2; ou

- prevenir, reduzir a evolução, retardar ou tratar uma condição ou distúrbio selecionado do grupo que consiste em complicações do diabetes melito tais como cataratas e doenças microvasculares e macrovasculares, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia, isquemia tecidual, arteriosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial oclusiva periférica; ou

- reduzir o peso corporal ou prevenir o aumento do peso corporal ou facilitar a redução do peso corporal; ou

- prevenir, reduzir, retardar ou tratar a degeneração das células beta pancreáticas e/ou a diminuição da funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou melhorar e/ou restaurar a funcionalidade das células beta pancreáticas e/ou restaurar a funcionalidade da secreção de insulina pancreática; ou

- prevenir, reduzir, retardar ou tratar doenças ou condições atribuídas a uma acumulação anormal de gordura hepática; ou

- manter e/ou melhorar a sensibilidade à insulina e/ou tratar ou prevenir a hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;

em um paciente com necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP IV é administrado em combinação ou alternadamente com um derivado de benzeno glucopiranosila substituída como definido acima ou abaixo neste relatório.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é oferecido o uso de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção para a fabricação de um medicamento para um método terapêutico e preventivo descrito acima e abaixo neste relatório.

Definições

O termo "**ingrediente ativo**" de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção significa o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e/ou o inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção.

O termo "**índice de massa corporal**" ou "**IMC**" de um paciente

humano é definido como o peso em quilos dividido pelo quadrado da altura em metros, de modo a unidade do IMC é kg/m^2 .

O termo "**excesso de peso**" é definido como a condição em que o indivíduo tem uma IMC maior que 25 kg/m^2 e menor que 30 kg/m^2 . os termos "excesso de peso" e "pré-obeso" são usados intercambiavelmente.

O termo "**obesidade**" é definido como a condição em que o indivíduo tem uma IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 . De acordo com a definição da WHO o termo obesidade pode ser classificado da seguinte maneira: o termo "obesidade classe I" é a condição em que a IMC é maior ou igual a 30 kg/m^2 porém menor que 35 kg/m^2 ; o termo "obesidade classe II" é a condição em que a IMC é maior ou igual a 35 kg/m^2 porém menor que 40 kg/m^2 ; o termo "obesidade classe III" é a condição em que a IMC é maior ou igual a 40 kg/m^2 .

O termo "**obesidade visceral**" é definido como a condição em que é medida uma proporção da cintura para o quadril maior ou igual a 1,0 em homens e 0,8 em mulheres. Esta define o risco de resistência à insulina e o desenvolvimento de pré-diabetes.

O termo "**obesidade abdominal**" geralmente é definido como a condição em que a circunferência da cintura é > 40 polegadas ou 102 cm em homens, e é > 35 polegadas ou 94 cm em mulheres. Com respeito à etnia japonesa ou pacientes japoneses a obesidade abdominal pode ser definida como circunferência da cintura $\geq 85 \text{ cm}$ em homens e $\geq 90 \text{ cm}$ em mulheres (vide por exemplo *investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan*).

O termo "**euglicemia**" é definido como a condição em que um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea de jejum dentro da faixa normal, maior que 70 mg/dL ($3,89 \text{ mmols/L}$) e menor que 110 mg/dL ($6,11 \text{ mmol/L}$). A palavra "jejum" tem seu significado usual como termo médico.

O termo "**hiperglicemia**" é definido como a condição em que um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea de jejum acima da faixa normal, maior que 110 mg/dL ($6,11 \text{ mmol/L}$). A palavra "jejum" tem

seu significado usual como termo médico.

O termo "**hipoglicemia**" é definido como a condição em que um indivíduo tem a concentração de glicose sanguínea abaixo da faixa normal de 60 a 115 mg/dL (3,3 a 6,3 mmol/L).

5 O termo "**hiperglicemia pós-prandial**" é definido como a condição em que um indivíduo tem a glicose sanguínea pós-prandial de 2 horas ou a concentração de glicose sérica maior que 200 mg/dL (11,11 mmols/L).

O termo "**glicose sanguínea de jejum prejudicada**" ou "**IFG**" é definido como a condição em que um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea de jejum ou concentração de glicose sérica de jejum na
10 faixa de 100 a 125 mg/dl (isto é, de 5,6 a 6,9 mmols/l), em particular maior que 110 mg/dL e menor que 126 mg/dl (7,00 mmols/L). Um indivíduo com "glicose de jejum normal " tem uma concentração de glicose de jejum menor que 100 mg/dl, isto é, menor que 5,6 mmols/l.

15 O termo "**tolerância à glicose prejudicada**" ou "**IGT**" é definido como a condição em que um indivíduo tem a glicose sanguínea pós-prandial de 2 horas ou concentração de glicose sérica maior que 140 mg/dl (7,78 mmols/L) e menor que 200 mg/dL (11,11 mmols/L). A tolerância à glicose anormal, isto é, a glicose sanguínea pós-prandial de 2 horas ou con-
20 centração de glicose sérica pode ser medida como o nível de açúcar no sangue em mg de glicose por dL de plasma 2 horas depois de tomar 75 g de glicose depois de um jejum. Um indivíduo com "tolerância à glicose normal" tem a glicose sanguínea pós-prandial de 2 horas ou concentração de glicose sérica menor que 140 mg/dl (7,78 mmols/L).

25 O termo "**hiperinsulinemia**" é definido como a condição em que um indivíduo com resistência à insulina, com ou sem euglicemia, tem a concentração de insulina sérica ou plasmática de jejum ou pós-prandial acima do valor normal de pessoas magras sem resistência à insulina, com uma proporção da cintura para o quadril < 1,0 (para homens) ou < 0,8 (para mu-
30 lheres).

Os termos "sensibilização à insulina", "melhora da resistência à insulina" ou "diminuição da resistência à insulina" são sinônimos e são usa-

dos intercambiavelmente.

O termo "**resistência à insulina**" é definido como um estado no qual são necessários níveis de insulina circulante acima da resposta normal a uma carga de glicose para manter o estado euglicêmico (Ford ES, *et al. JAMA. (2002) 287:356-9*). Um método para determinar a resistência à insulina é o teste do grampo (clamp) euglicêmico-hiperinsulinêmico. A proporção de insulina para glicose é determinada no âmbito de uma técnica de infusão de insulina-glicose combinadas. Considera-se que existe resistência à insulina se a absorção de glicose estiver abaixo do 25º percentil da população de referência investigada (definição da WHO). Bem menos trabalhosos que o teste do grampo são os chamados modelos mínimos nos quais, durante um teste de tolerância à glicose intravenosa, as concentrações de insulina e glicose no sangue são medidas em intervalos de tempo fixos a partir destes calcula-se a resistência à insulina. Com este método, não é possível distinguir entre resistência à insulina hepática e periférica.

Além disso, a resistência à insulina, a resposta à terapia de um paciente com resistência à insulina, a sensibilidade à insulina e a hiperinsulinemia podem ser quantificadas por avaliação do "escore do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR)", um indicador confiável de resistência à insulina (Katsuki A, *et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5*). Também citamos outros métodos para determinar o índice HOMA para avaliar a sensibilidade à insulina (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), a proporção de pró-insulina intacta para insulina (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl,1): A459*) e um estudo de grampo euglicêmico. Além disso, os níveis plasmáticos de adiponectina podem ser monitorados como um substituinte potencial da sensibilidade à insulina. A estimativa da resistência à insulina pelo escore do modelo de avaliação da homeostase (HOMA)-IR é calculada pela fórmula (Galvin P, *et al. Diabet Med 1992;9:921-8*):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina sérica de jejum } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glicose plasmática de jejum } (\text{mmol/L})/22,5]$$

Via de regra, outros parâmetros são usados na prática clínica

diária para avaliar a resistência à insulina. De preferência, usa-se a concentração de triglicerídeos do paciente, por exemplo, uma vez que níveis aumentados de triglicerídeos estão significativamente correlacionados com a presença de resistência à insulina.

5 Pacientes com predisposição ao desenvolvimento de IGT ou IFG ou diabetes tipo 2 são aqueles que têm euglicemia com hiperinsulinemia e são, por definição, resistentes à insulina. Um paciente típico com resistência à insulina geralmente tem excesso de peso ou é obeso. Quando é possível detectar resistência à insulina, esta é uma indicação particularmente forte da presença de pré-diabetes. Portanto, pode acontecer de, para manter a homeostase da glicose, uma pessoa precisar de 2-3 vezes mais insulina que uma pessoa saudável, sem que isto resulte em sintomas clínicos.

15 Os métodos para investigar a **função das células beta pancreáticas** são similares aos métodos acima para sensibilidade à insulina, hiperinsulinemia ou resistência à insulina: uma melhora da função das células beta pode ser medida por exemplo determinando-se o índice HOMA para a função das células beta (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), a proporção de pró-insulina intacta para insulina (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl,1): A459*), a secreção de insulina/peptídeo C depois do teste de tolerância à glicose oral ou depois de um teste de tolerância à farinha, ou empregando-se um estudo do grampo hiperglicêmico e/ou um modelo mínimo depois um teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras coletadas com frequência (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

25 O termo "**pré-diabetes**" é a condição em que uma pessoa tem predisposição ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Pré-diabetes amplia a definição de tolerância à glicose prejudicada de modo a incluir pessoas com a glicose sanguínea de jejum na faixa normal superior ≥ 100 mg/dL (*J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484*) e hiperinsulinemia de jejum (concentração de insulina plasmática elevada). O embasamento científico e médico para identificar o pré-diabetes como uma séria ameaça à saúde encontra-se em um trabalho intitulado "The Prevention or Delay of Type 2 Dia-

betes" publicado em coparceria pela Associação Americana de Diabetes e pelo Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

5 Pessoas com probabilidade de apresentar resistência à insulina são aquelas que têm duas ou mais das seguintes características: 1) excesso de peso ou obesidade, 2) pressão sanguínea alta, 3) hiperlipidemia, 4) um ou mais parentes de 1º grau com diagnóstico de IGT ou IFG ou diabetes tipo 2. A resistência à insulina pode ser confirmada nessas pessoas através do cálculo do escore HOMA-IR. Para efeitos desta invenção, a resistência à
10 insulina é definida como a condição clínica na qual um indivíduo tem um escore HOMA-IR > 4,0 ou um escore HOMA-IR acima do limite superior do normal definido pelo laboratório que realiza os ensaios de glicose e insulina.

O termo "**diabetes tipo 2**" é definido como a condição em que um indivíduo tem uma concentração de glicose sanguínea de jejum ou de
15 glicose sérica maior que 125 mg/dL (6,94 mmols/L). A medição dos valores de glicose sanguínea é um procedimento padrão em análise médica de rotina. Se for realizado um teste de tolerância à glicose, o nível de açúcar no sangue de um diabético será superior a 200 mg de glicose por dL (11,1 mmols/l) de plasma 2 horas depois de tomar 75 g de glicose com o estôma-
20 go vazio. Em um teste de tolerância à glicose, 75 g de glicose são administrados por vial oral ao paciente sendo examinado depois de 10-12 horas de jejum e o nível de açúcar no sangue é registrado imediatamente antes de ele tomar a glicose e 1 e 2 horas de ele ter tomado glicose. Em um paciente saudável, o nível de açúcar no sangue antes de ele tomar glicose vai variar
25 entre 60 e 110 mg por dL de plasma, e será menor que 200 mg por dL 1 hora depois de ele ter tomado glicose e menor que 140 mg por dL 2 horas depois. Se depois de 2 horas o valor estiver entre 140 e 200 mg, este valor é considerado tolerância à glicose anormal.

O termo "**diabetes melito tipo 2 tardio**" inclui pacientes com
30 insuficiência secundária, indicação à terapia com insulina e evolução para complicações microvasculares e macrovasculares, por exemplo nefropatia diabética, ou doença cardíaca coronariana (CHD).

O termo "**HbA1c**" refere-se ao produto de uma glicação não enzimática da cadeia de hemoglobina B. Sua determinação é bastante conhecida pelo versado na técnica. O valor de HbA1c é de excepcional importância no monitoramento do tratamento de diabetes melito. Como sua fabricação depende essencialmente do nível de açúcar no sangue e da vida dos eritrócitos, o HbA1c no sentido de "memória de açúcar no sangue" reflete os níveis médios de açúcar no sangue das 4-6 semanas anteriores. Pacientes diabéticos cujo valor de HbA1c é consistentemente bem ajustado pelo tratamento intensivo do diabetes (isto é, < 6,5 % da hemoglobina total na amostra), são significativamente mais bem protegidos contra microangiopatia diabética. Por exemplo, a metformina por si só proporciona uma melhora média no valor de HbA1c no diabético da ordem de 1,0 – 1,5 %. Esta redução do valor de HbA1C não é suficiente para que todos os diabéticos alcancem a faixa alvo desejada de < 6,5 % e de preferência < 6 % de HbA1c.

A "**síndrome metabólica**", também conhecida como "síndrome X" (quando usada no contexto de um distúrbio metabólico), também conhecida como "síndrome dismetabólica" é um complexo de síndromes no qual a resistência à insulina sendo seu aspecto principal (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-7). Segundo as normas do ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497), o diagnóstico da síndrome metabólica é feito quando três ou mais dos seguintes fatores de risco estão presentes:

1. obesidade abdominal, definida como circunferência da cintura > 40 polegadas ou 102 cm em homens, e > 35 polegadas ou 94 cm em mulheres; ou com respeito à etnia japonesa ou pacientes japoneses, definida como circunferência da cintura \geq 85 cm em homens e \geq 90 cm em mulheres;

2. triglicerídeos: = 150 mg/dL

3. colesterol HDL < 40 mg/dL em homens

4. pressão sanguínea \geq 130/85 mm Hg (SBP \geq 130 ou DBP \geq 85)

5. glicose sanguínea de jejum = 110 mg/dL

As definições do NCEP já foram validadas (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Os triglicerídeos e o colesterol HDL no sangue também podem ser determinados por métodos tradicionais em análise médica e estão descritos por exemplo em Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

De acordo com uma definição comumente usada, a **hipertensão** é diagnosticada se a pressão sanguínea sistólica (SBP) exceder um valor de 140 mm Hg e a pressão sanguínea diastólica (DBP) exceder um valor de 90 mm Hg. Se o paciente sofre de diabetes manifesto recomenda-se atualmente que a a pressão sanguínea sistólica seja reduzida para um nível inferior a 130 mm Hg e a pressão sanguínea diastólica seja reduzida para menos de 80 mm Hg.

Os termos "tratamento" e "tratar" compreendem o tratamento terapêutico de pacientes que já desenvolveram a referida condição, em particular na forma manifesta. O tratamento terapêutico pode ser um tratamento sintomático com a finalidade de aliviar os sintomas da indicação específica ou um tratamento causal com a finalidade de reverter ou reverter parcialmente as condições da indicação ou interromper ou reduzir a evolução da doença. Portanto as composições e métodos da presente invenção podem ser usados por exemplo como tratamento terapêutico durante um período de tempo assim como para terapia crônica.

Os termos "tratar profilaticamente", "tratar preventivamente" e "prevenir" são usados intercambiavelmente e compreendem o tratamento de pacientes com risco de desenvolver uma das condições mencionadas acima, reduzido assim o referido risco.

Descrição Detalhada

Os aspectos de acordo com a presente invenção, em particular as composições farmacêuticas, os métodos e os usos, referem-se a derivados de benzeno glucopiranosila substituída de fórmula (I) como definido a-

cima ou abaixo neste relatório.

De preferência R¹ representa cloro ou ciano; em particular cloro.

De preferência R² representa H.

De preferência R³ representa etila, ciclopropila, etinila, (*R*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi ou (*S*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi. Ainda mais preferivelmente R³ representa ciclopropila, etinila, (*R*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi ou (*S*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi.

Derivados de benzeno glucopirazonil-substituídos preferidos são selecionados do grupo de compostos (1) a (10):

10

- (1) 6-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metóxi-benzonitrila
- (2) 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metóxi-benzonitrila
- (3) 1-Ciano-2-(4-etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benzeno
- (4) 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidróxi-benzonitrila
- (5) 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila
- (6) 2-(4-Ciclopropil-benzil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*R*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi)-benzil]-benzeno
- (9) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi)-benzil]-benzeno
- (10) 1-Metil-2-[4-((*R*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi)-benzil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno
- (11) 1-Metil-2-[4-((*S*)-*tetra*-hidrofurano-3-ilóxi)-benzil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno

Derivados de benzeno glucopiranosila substituídas ainda mais preferidos são selecionados dos compostos (6), (7), (8), (9) e (11).

De acordo com esta invenção, deve ficar entendido que as definições dos derivados de benzeno glucopirazonil-substituídos listados acima também compreendem seus hidratos, solvatos e formas polimórficas. Com referência ao composto preferido (7), uma forma cristalina vantajosa está

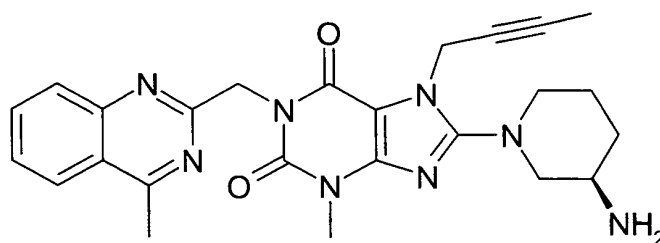
15

descrita no pedido de patente internacional WO 2007/028814 que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Com referência ao composto preferido (8), uma forma cristalina vantajosa está descrita no pedido de patente internacional WO 2006/117360 que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Com referência ao composto preferido (9), uma forma cristalina vantajosa está descrita no pedido de patente internacional WO 2006/117359 que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Com referência ao composto preferido (11), uma forma cristalina vantajosa está descrita no pedido de patente internacional WO 2008/049923 que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Estas formas cristalinas possuem boas propriedades de solubilidade que permitem uma boa biodisponibilidade do inibidor de SGLT2. Além disso, as formas cristalinas são fisicoquimicamente estáveis e portanto proporcionam uma boa estabilidade da vida de prateleira.

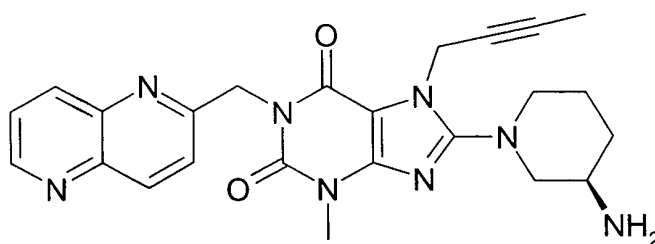
Os aspectos de acordo com a presente invenção, em particular as composições farmacêuticas, os métodos e os usos, referem-se a um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório, ou profármacos do mesmo, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

Com referência à primeira modalidade (modalidade **A**), inibidores de DPP IV preferidos são qualquer um ou todos os compostos a seguir e seus sais farmacêuticamente aceitáveis:

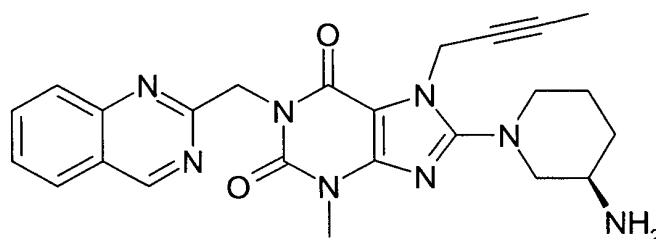
(A): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2004/018468, exemplo 2(142)):



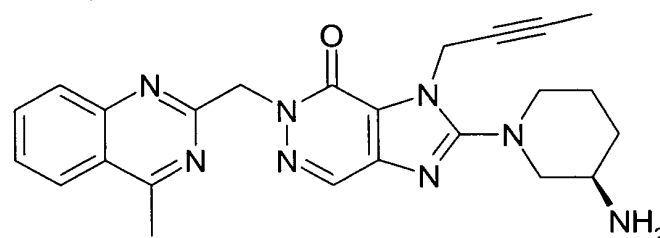
(B): 1-[[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2004/018468, exemplo 2(252)):



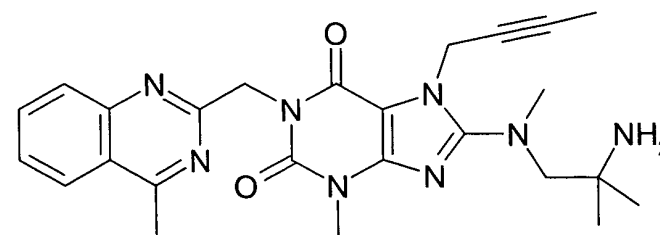
(C): 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2004/018468, exemplo 2(80)):



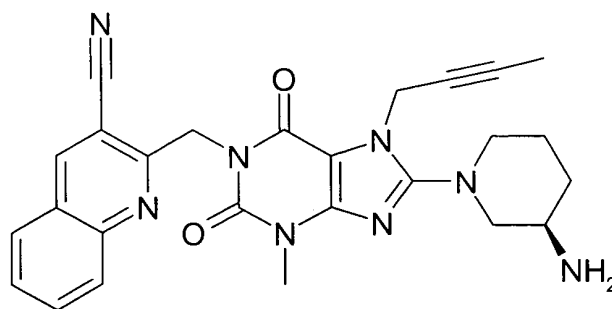
(D): 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-di-hidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (conforme WO 2004/050658, exemplo 136):



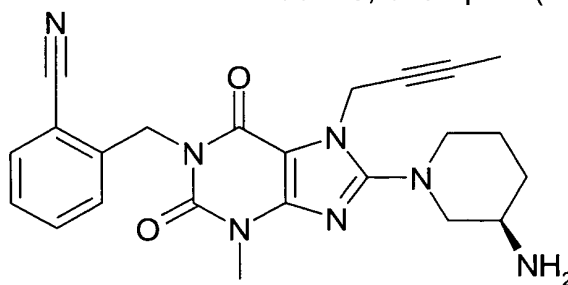
(E): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (conforme WO 2006/029769, exemplo 2(1)):



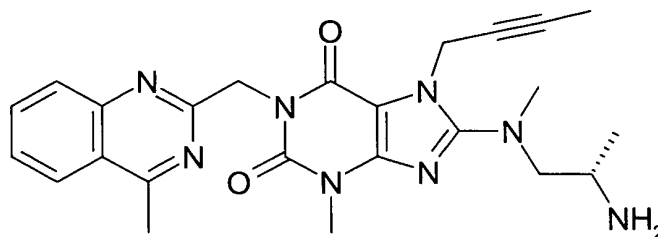
(F): 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2005/085246, exemplo 1(30)):



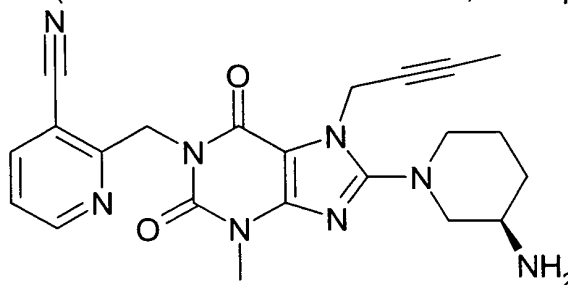
(G): 1-(2-ciano-benzil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2005/085246, exemplo 1(39)):



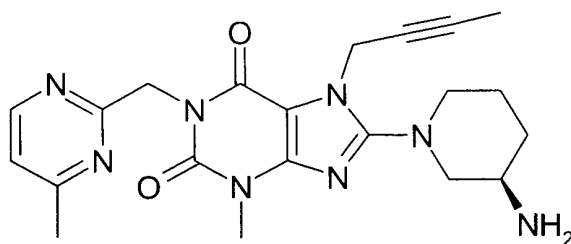
(H): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (conforme WO 2006/029769, exemplo 2(4)):



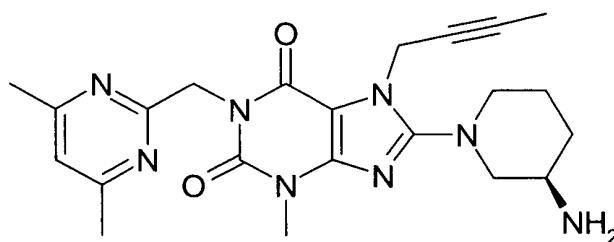
(I): 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2005/085246, exemplo 1(52)):



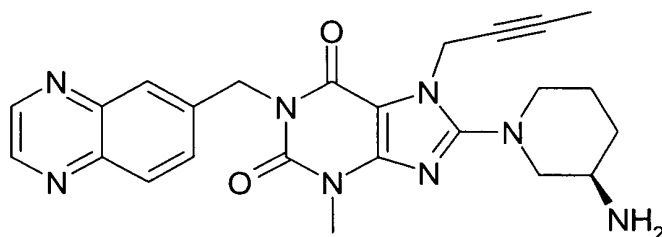
(J): 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2005/085246, exemplo 1(81)):



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



(L): 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (conforme WO 2005/085246, exemplo 1(83)):



Esses inibidores de DPP IV distinguem-se dos inibidores de DPP IV estruturalmente equiparáveis por combinarem potência excepcional e efeito duradouro com propriedades farmacológicas favoráveis, seletividade do receptor e um perfil favorável de efeitos colaterais por proporcionarem vantagens ou melhoras terapêuticas inesperadas quando combinados com substância ativas farmacêuticas. Sua preparação está descrita nas publicações mencionadas.

Com referência à segunda modalidade (modalidade **B**), inibidores de DPP IV preferidos são selecionados do grupo que consiste em sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina.

De acordo com esta invenção deve ficar entendido que as definições dos inibidores de DPP IV listados acima também compreendem seus sais farmacêuticamente aceitáveis assim hidratos, solvatos e formas poli-

mórficas dos mesmos. Com referência aos sais, hidratos e formas polimórficas dos mesmos, são particularmente preferidos aqueles que estão mencionados acima e abaixo neste relatório.

- 5 As composições farmacêuticas, os métodos e os usos de acordo com esta invenção referem-se mais preferivelmente às combinações que são selecionadas da Tabela 1.

Tabela 1

Nº	Composto Nº do inibidor de SGLT2	Inibidor de DPP IV
1	(1)	(A)
2	(1)	(B)
3	(1)	(C)
4	(1)	(D)
5	(1)	(E)
6	(1)	(F)
7	(1)	(G)
8	(1)	(H)
9	(1)	(I)
10	(1)	(J)
11	(1)	(K)
12	(1)	(L)
13	(2)	(A)
14	(2)	(B)
15	(2)	(C)
16	(2)	(D)
17	(2)	(E)
18	(2)	(F)
19	(2)	(G)
20	(2)	(H)
21	(2)	(I)
22	(2)	(J)
23	(2)	(K)
24	(2)	(L)

25	(3)	(A)
26	(3)	(B)
27	(3)	(C)
28	(3)	(D)
29	(3)	(E)
30	(3)	(F)
31	(3)	(G)
32	(3)	(H)
33	(3)	(I)
34	(3)	(J)
35	(3)	(K)
36	(3)	(L)
37	(4)	(A)
38	(4)	(B)
39	(4)	(C)
40	(4)	(D)
41	(4)	(E)
42	(4)	(F)
43	(4)	(G)
44	(4)	(H)
45	(4)	(I)
46	(4)	(J)
47	(4)	(K)
48	(4)	(L)
49	(5)	(A)
50	(5)	(B)
51	(5)	(C)
52	(5)	(D)
53	(5)	(E)
54	(5)	(F)
55	(5)	(G)
56	(5)	(H)
57	(5)	(I)

58	(5)	(J)
59	(5)	(K)
60	(5)	(L)
61	(6)	(A)
62	(6)	(B)
63	(6)	(C)
64	(6)	(D)
65	(6)	(E)
66	(6)	(F)
67	(6)	(G)
68	(6)	(H)
69	(6)	(I)
70	(6)	(J)
71	(6)	(K)
72	(6)	(L)
73	(7)	(A)
74	(7)	(B)
75	(7)	(C)
76	(7)	(D)
77	(7)	(E)
78	(7)	(F)
79	(7)	(G)
80	(7)	(H)
81	(7)	(I)
82	(7)	(J)
83	(7)	(K)
84	(7)	(L)
85	(8)	(A)
86	(8)	(B)
87	(8)	(C)
88	(8)	(D)
89	(8)	(E)
90	(8)	(F)

91	(8)	(G)
92	(8)	(H)
93	(8)	(I)
94	(8)	(J)
95	(8)	(K)
96	(8)	(L)
97	(9)	(A)
98	(9)	(B)
99	(9)	(C)
100	(9)	(D)
101	(9)	(E)
102	(9)	(F)
103	(9)	(G)
104	(9)	(H)
105	(9)	(I)
106	(9)	(J)
107	(9)	(K)
108	(9)	(L)
109	(10)	(A)
110	(10)	(B)
111	(10)	(C)
112	(10)	(D)
113	(10)	(E)
114	(10)	(F)
115	(10)	(G)
116	(10)	(H)
117	(10)	(I)
118	(10)	(J)
119	(10)	(K)
120	(10)	(L)
121	(11)	(A)
122	(11)	(B)
123	(11)	(C)

124	(11)	(D)
125	(11)	(E)
126	(11)	(F)
127	(11)	(G)
128	(11)	(H)
129	(11)	(I)
130	(11)	(J)
131	(11)	(K)
132	(11)	(L)
133	(1)	sitagliptina
134	(1)	vildagliptina
135	(1)	saxagliptina
136	(1)	alogliptina
137	(2)	sitagliptina
138	(2)	vildagliptina
139	(2)	saxagliptina
140	(3)	alogliptina
141	(3)	sitagliptina
142	(3)	vildagliptina
143	(3)	saxagliptina
144	(3)	alogliptina
145	(4)	sitagliptina
146	(4)	vildagliptina
147	(4)	saxagliptina
148	(4)	alogliptina
149	(5)	sitagliptina
150	(5)	vildagliptina
151	(5)	saxagliptina
152	(5)	alogliptina
153	(6)	sitagliptina
154	(6)	vildagliptina
155	(6)	saxagliptina
156	(6)	alogliptina

157	(7)	sitagliptina
158	(7)	vildagliptina
159	(7)	saxagliptina
160	(7)	alogliptina
161	(8)	sitagliptina
162	(8)	vildagliptina
163	(8)	saxagliptina
164	(8)	alogliptina
165	(9)	sitagliptina
166	(9)	vildagliptina
167	(9)	saxagliptina
168	(9)	alogliptina
169	(10)	sitagliptina
170	(10)	vildagliptina
171	(10)	saxagliptina
172	(10)	alogliptina
173	(11)	sitagliptina
174	(11)	vildagliptina
175	(11)	saxagliptina
176	(11)	alogliptina

Entre as combinações N^{os} 1-176 de acordo com a presente invenção listadas na tabela 1, as combinações N^{os} 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121, e 133-176, em particular 61, 73, 85, 97, 121, 153 a 168 e 173 a 176, ainda mais preferivelmente 97, 165, 166, 167 e 168 deve m ser enfatizadas.

A combinação de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção melhora significativamente o controle glicêmico, em particular em pacientes como os descritos acima, em relação a uma monoterapia usando seja o derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou o inibidor de DPP IV. O controle glicêmico melhorado é determinado como uma redução aumentada da glicose sanguínea e uma redução aumentada do HbA1c. Com o uso de uma mono-

terapia em um paciente, em particular em pacientes como os descritos acima, o controle glicêmico normalmente não pode mais ser melhorado significativamente pela administração da fármaco acima de uma determinada dose mais alta. Além disso, um tratamento a longo prazo usando a dose mais alta pode ser indesejado tendo em vista de efeitos colaterais potenciais. Por conseguinte, não é possível obter um controle glicêmico completo em todos os pacientes por meio de uma monoterapia usando seja o derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou o inibidor de DPP IV. Em tais pacientes e evolução do diabetes melito pode continuar e podem ocorrer complicações associadas ao diabetes melito, tais como complicações macrovasculares. A composição farmacêutica assim como os métodos de acordo com a presente invenção possibilitam uma redução do valor de HbA1c para uma faixa desejada, por exemplo < 7 % e de preferência < 6,5 %, para um número de pacientes maior em comparação com uma monoterapia correspondente.

Além disso, a combinação de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção possibilita uma redução na dose seja do derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou do inibidor de DPP IV ou de ambas as substâncias ativas. Uma redução na dose é benéfica para pacientes que do contrário sofreriam potencialmente com efeitos colaterais em uma monoterapia usando uma dose mais alta seja do derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou do inibidor de DPP IV. Por conseguinte, a composição farmacêutica assim como os métodos de acordo com a presente invenção apresentam menos efeitos colaterais, tornando a terapia mais tolerável e melhorando a aceitação dos pacientes ao tratamento.

Uma monoterapia usando um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção não é independente da capacidade secretora de insulina ou da sensibilidade à insulina do paciente. Por outro lado, um tratamento com a administração de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com a presente invenção não depende da capacidade secretora de insulina ou da sensibilidade à insulina do paciente. Portanto, qualquer paciente independente dos níveis de insulina predominantes ou da resistên-

cia à insulina e/ou de hiperinsulinemia pode se beneficiar de uma terapia usando uma combinação de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção. Independente dos níveis de insulina predominantes ou da resistência à insulina ou de hiperinsulinemia esses pacientes ainda podem ser tratados com o inibidor de DPP IV por causa da administração combinada ou alternada do derivado de benzeno glucopiranosila substituída.

Um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção é capaz – via o aumento nos níveis de GLP-1 ativo - de reduzir a secreção de glucagon no paciente. Isto vai portanto limitar a fabricação de glicose hepática. Além disso, os níveis elevados de GLP-1 ativo produzidos pelo inibidor de DPP IV vão ter efeitos benéficos na regeneração e neogênese das células beta. Todos esses aspectos dos inibidores de DPP IV tornam sua combinação com um derivado de benzeno glucopiranosila substituída bastante útil e terapeuticamente importante.

Quando esta invenção refere-se a pacientes que precisam de tratamento ou prevenção, ela refere-se principalmente a tratamento e prevenção em seres humanos, mas composição farmacêutica também pode ser igualmente usada na medicina veterinária em mamíferos.

Como descrito acima, através da administração da composição farmacêutica de acordo com esta invenção e em particular tendo em vista a alta atividade inibitória de SGLT2 do derivado de benzeno glucopiranosila substituída, o excesso de glicose sanguínea é excretado pela urina do paciente, de modo que não como resultar em ganho de peso ou mesmo em uma redução de peso corporal. Por conseguinte, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é vantajosamente adequado em pacientes com necessidade de tal tratamento ou profilaxia que já foram diagnosticados com um ou mais das condições selecionadas do grupo que consiste em excesso de peso, obesidade classe I, obesidade classe II, obesidade classe III, obesidade visceral e obesidade abdominal ou indivíduos para os quais está contraindicado um aumento de peso.

A composição farmacêutica de acordo com esta invenção e em particular o derivado de benzeno glucopiranosila substituída nessa composição apresenta uma eficácia muito boa para o controle glicêmico, em particular tendo em vista uma redução da glicose plasmática de jejum, da glicose plasmática pós-prandial e/ou da hemoglobina glicosada (HbA1c). Através da administração da composição farmacêutica de acordo com esta invenção, é possível obter uma redução da HbA1c de preferência maior ou igual a 0,5 %, ainda mais preferivelmente maior ou igual a 1,0 % e esta redução varia particularmente na faixa de 1,0 % a 1,5 %.

10 Além disso, o método e/ou o uso de acordo com esta invenção podem ser vantajosamente aplicados a pacientes que apresentam uma, duas ou mais das seguintes condições:

(a) uma concentração de glicose sanguínea de jejum ou de glicose sérica maior que 110 mg/dL, em particular maior que 125 mg/dL;

15 (b) um nível de glicose plasmática pós-prandial maior ou igual a 140 mg/dL;

(c) um valor de HbA1c maior ou igual a 6,5 %, em particular maior ou igual a 8,0 %.

A presente invenção também descreve o uso da composição farmacêutica para melhorar o controle glicêmico em paciente com diabetes tipo 2 ou apresentando os primeiros sinais do pré-diabetes. Portanto, a invenção também inclui a prevenção do diabetes. Então, se uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção for usada para melhorar o controle glicêmico tão logo um dos sinais acima mencionados do pré-diabetes esteja presente, o início do diabetes melito tipo 2 manifesto pode ser retardado ou prevenido.

20 Além disso, a composição farmacêutica de acordo com esta invenção é particularmente adequada no tratamento de pacientes com dependência de insulina, isto é, em pacientes que estão em tratamento ou que seriam tratados ou que precisariam de tratamento com uma insulina ou com um derivado de insulina ou um sucedâneo de insulina ou uma formulação compreendendo uma insulina ou um derivado ou sucedâneo da mesma.

Esses pacientes incluem pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes com diabetes tipo 1.

Pode-se verificar que através do uso de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção, é possível obter uma melhora do controle glicêmico mesmo em pacientes que têm um controle glicêmico insuficiente em particular apesar do tratamento com uma fármaco antidiabética, por exemplo apesar da dose máxima tolerada de uma monoterapia oral seja com metformina seja com um inibidor de SGLT2, em particular um inibidor de SGLT2 de acordo com esta invenção, ou um inibidor de DPP IV, em particular um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção. A dose máxima tolerada de metformina é por exemplo 850 mg três vezes ao dia ou qualquer equivalente da mesma. A dose máxima tolerada de um inibidor de SGLT2 de acordo com esta invenção, em particular dos compostos (6), (7), (8), (9) ou (11), é por exemplo 100 mg, de preferência 50 mg ou ainda 30 mg uma vez ao dia ou qualquer equivalente da mesma. A dose máxima tolerada de um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção, em particular do composto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina), é por exemplo 10 mg uma vez ao dia ou qualquer equivalente da mesma. A dose máxima tolerada de um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção é por exemplo Sitagliptina 100 mg uma vez ao dia ou qualquer equivalente da mesma. No escopo da presente invenção, o termo "controle glicêmico insuficiente" significa uma condição na qual os pacientes apresentam valores de HbA1c acima de 6,5 %, em particular acima de 8 %.

Portanto, de acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, é oferecido um método para melhorar o controle glicêmico e/ou reduzir a glicose plasmática de jejum, a glicose plasmática pós-prandial e/ou a hemoglobina glicosilada HbA1c em um paciente com necessidade do mesmo que foi diagnosticado com tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG) com resistência à insulina, com síndrome metabólica e/ou com diabetes melito tipo 1 ou tipo 2 caracterizado pelo fato de que um derivado de benzeno glucopiranosila substituída

como definido acima ou abaixo neste relatório é administrado em combinação ou alternadamente com um inibidor de DPP IV como definido acima ou abaixo neste relatório.

5 A redução do nível de glicose sanguínea através da administração de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com esta invenção é insulina-independente. Portanto, uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção é particularmente adequada no tratamento de pacientes que foram diagnosticados com uma ou mais das seguintes condições

- 10
- resistência à insulina,
 - hiperinsulinemia,
 - pré-diabetes,
 - diabetes melito tipo 2, em particular diabetes melito tipo 2 tardio,
- 15
- diabetes melito tipo 1.

Além disso, uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção é particularmente adequada no tratamento de pacientes que foram diagnosticados com uma ou mais das seguintes condições

- 20
- (a) obesidade (incluindo obesidade classe I, II e/ou III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal,
 - (b) nível sanguíneo de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL,
 - (c) nível sanguíneo de colesterol HDL < 40 mg/dL em mulheres e < 50 mg/dL em homens,
 - (d) uma pressão sanguínea sistólica ≥ 130 mm Hg e uma pressão sanguínea diastólica ≥ 85 mm Hg,
- 25
- (e) um nível de glicose sanguínea de jejum ≥ 110 mg/dL.

30 Presume-se que pacientes diagnosticados com tolerância à glicose prejudicada (IGT), glicose sanguínea de jejum prejudicada (IFG), com resistência à insulina e/ou com síndrome metabólica apresentam um risco aumentado de desenvolver uma doença cardiovascular, tal como por exemplo infarto do miocárdio, doença cardíaca coronariana, insuficiência cardíaca, eventos tromboembólicos. Um controle glicêmico de acordo com esta

invenção pode resultar em uma redução dos riscos cardiovasculares.

Uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção, em particular devido ao derivado de benzeno glucopiranosila substituída nela contido, apresenta um bom perfil de segurança. Portanto, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção é vantajosamente possível em pacientes para os quais a monoterapia com uma outra fármaco antidiabética, tal como por exemplo metformina, é contraindicada e/ou que apresentam uma intolerância contra tais fármacos em doses terapêuticas. Em particular, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção pode ser vantajosamente possível em pacientes que apresentam um risco aumentado de ter um ou mais dos seguintes distúrbios: insuficiência renal ou doenças renais, doenças cardíacas, insuficiência cardíaca, doenças hepáticas, doenças pulmonares, estados catabólicos e/ou risco de acidose lactática, ou pacientes do sexo feminino que estejam grávidas ou durante a lactação.

Além disso, pode-se verificar que a administração de uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção não resulta em risco de hipoglicemia ou resulta em um baixo risco de hipoglicemia. Portanto, um tratamento ou profilaxia de acordo com esta invenção também é vantajosamente possível em pacientes apresentando um risco aumentado de hipoglicemia.

Uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção é particularmente adequada no tratamento ou profilaxia a longo prazo das doenças e/ou condições descritas acima e abaixo neste relatório, em particular no controle glicêmico a longo prazo em pacientes com diabetes melito tipo 2.

O termo "longo prazo" conforme usado acima e abaixo neste relatório indica um tratamento ou administração a um paciente durante um período de tempo maior que 12 semanas, de preferência maior que 25 semanas, ainda mais preferivelmente maior que 1 ano.

Portanto, uma modalidade particularmente preferida da presente invenção oferece um método para terapia, de preferência terapia oral, para melhorar, especialmente para melhorar a longo prazo, o controle gli-

cêmico em pacientes com diabetes melito tipo 2, especialmente em pacientes com diabetes melito tipo 2 tardio, em particular em pacientes adicionalmente diagnosticados com excesso de peso, obesidade (incluindo obesidade classe I, classe II e/ou classe III), obesidade visceral e/ou obesidade abdominal.

Os efeitos acima mencionados são observados tanto quanto o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e o inibidor de DPP IV são administrados em combinação, por exemplo simultaneamente, como quando eles são administrados alternadamente, por exemplo sucessivamente em formulações separadas.

Será observado que a quantidade da composição farmacêutica de acordo com esta invenção a ser administrada ao paciente e requerida para uso no tratamento ou profilaxia de acordo com a presente invenção vai variar com a via de administração, a natureza e a severidade da condição para qual o tratamento ou profilaxia é requerido, a idade, o peso e a condição do paciente, a medicação concomitante e basicamente ficará a critério do médico assistente. Em geral, no entanto, o derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com esta invenção e o inibidor de DPP IV são incluídos na composição farmacêutica ou forma de dosagem em uma quantidade suficiente para que através de sua administração combinada ou alternada o controle glicêmico no paciente a ser tratado seja melhorado.

A seguir descreve-se as faixas preferidas da quantidade de derivado de benzeno glucopiranosila substituída e de inibidor de DPP IV a serem empregadas na composição farmacêutica e nos métodos e usos de acordo com esta invenção. Essas faixas referem-se às quantidades a serem administradas por dia para um paciente adulto e podem ser convenientemente ajustadas para serem administradas 2, 3, 4 ou mais vezes ao dia e por outras vias de administração e tendo em vista a idade do paciente.

Dentro do escopo da presente invenção, a composição farmacêutica é de preferência administrada por via oral. Outras formas de administração são possíveis e estão descritas mais adiante. De preferência a forma de dosagem compreendendo o derivado de benzeno glucopiranosila

substituída é administrada por via oral. A via de administração do inibidor de DPP IV é oral ou usualmente bastante conhecida.

Em geral, a quantidade do derivado de benzeno glucopiranosila substituída na composição farmacêutica e nos métodos de acordo com esta invenção varia de preferência na faixa de 1/5 a 1/1 da quantidade normalmente recomendada para monoterapia usando o referido derivado de benzeno glucopiranosila substituída. Vantajosamente, a terapia combinada de acordo com a presente invenção utiliza dosagens mais baixas derivado de benzeno glucopiranosila substituída isolado ou do inibidor DPP IV isolado usado em monoterapia ou usado em terapêuticos convencionais, evitando assim possível toxicidade e efeitos colaterais decorrentes quando esses agentes são usados como monoterapias.

A quantidade do derivado de benzeno glucopiranosila substituída varia de preferência na faixa de 0,5 mg a 200 mg, ainda mais preferivelmente de 1 a 100 mg, mais preferivelmente ainda de 5 a 50 mg ao dia para o ser humano, por exemplo pesando aproximadamente 70 kg. A administração oral é preferida. Por conseguinte, uma composição pode compreender as quantidades acima mencionadas para administração uma vez ao dia e de 0,25 mg a 100 mg, ainda mais preferivelmente de 0,5 a 50 mg, mais preferivelmente ainda de 2,5 a 25 mg para administração duas vezes ao dia. Potências de dosagem particulares (por exemplo por comprimido ou cápsula) são por exemplo de 5, 10, 15, 20, 25 ou 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9).

Em geral, a quantidade do inibidor de DPP IV na composição farmacêutica e nos métodos de acordo com esta invenção varia de preferência na faixa de 1/5 a 1/1 da quantidade usualmente recomendada para monoterapia usando o referido inibidor de DPP IV.

Em relação à primeira modalidade (modalidade **A**), a dosagem tipicamente requerida para os inibidores de DPP IV mencionados na modalidade **A** quando administrados por via intravenosa varia de 0,1 mg a 10 mg, de preferência 0,25 mg a 5 mg, e quando administrados por via oral 0,5 mg a 100 mg, de preferência 2,5 mg a 50 mg, ou 0,5 mg a 10 mg, mais preferi-

velmente 2,5 mg a 10 mg ou 1 mg a 5 mg, em cada caso 1 a 4 vezes ao dia. Portanto, a dosagem requerida do composto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina) quando administrado por via oral de 0,5 mg a 10 mg por paciente por dia, de preferência 2,5 mg a 10 mg por paciente por dia (mais preferivelmente 5 mg a 10 mg por paciente por dia) ou 1 mg a 5 mg por paciente por dia.

Uma forma de dosagem preparada com uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP IV mencionado na modalidade **A** contém a substância ativa em uma faixa de dosagem de 0,1-100 mg, em particular 0,5 a 10 mg. Assim, potências de dosagem particulares do composto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina) são de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, potências de dosagem mais particulares do mesmo são de 1 mg, 2,5 mg e 5 mg.

Com relação à segunda modalidade (modalidade **B**), as doses dos inibidores de DPP IV mencionados na modalidade **B** a serem administradas a mamíferos, por exemplo seres humanos, pesando, por exemplo aproximadamente 70 kg, geralmente podem variar de cerca de 0,5 mg a cerca de 350 mg, por exemplo de cerca de 10 mg a cerca de 250 mg, de preferência 20-200 mg, mais preferivelmente 20-100 mg, da porção ativa por pessoa por dia, ou de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg, de preferência 2,5-10 mg, por pessoa por dia, dividida de preferência em 1 a 4 doses individuais que, por exemplo, podem ser do mesmo tamanho. As potências das dosagens individuais compreendem, por exemplo, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 e 200 mg da substância ativa inibidor de DPP IV.

A potência de dosagem do inibidor de DPP IV sitagliptina geralmente varia entre 25 e 200 mg da substância ativa. Uma dose recomendada de sitagliptina é 100 mg calculada para a porção ativa (anidrato da base livre) uma vez ao dia. As potências de dosagem unitária do anidrato da base livre da sitagliptina (porção ativa) são de 25, 50, 75, 100, 150 e 200 mg. Potências de dosagem unitária particulares da sitagliptina (por exemplo por comprimido) são 25, 50 e 100 mg. Uma quantidade de mono-hidrato de

fosfato de sitagliptina equivalente ao anidrato da base livre da sitagliptina é usada nas composições farmacêuticas, a saber, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75, e 257 mg, respectivamente. Dosagens ajustadas de 25 e 50 mg de sitagliptina são usadas para pacientes com insuficiência renal.

5 A faixa de dosagem do inibidor de DPP IV vildagliptina usualmente varia entre 10 e 150 mg ao dia, em particular entre 25 e 150 mg, 25 e 100 mg ou 25 e 50 mg ou 50 e 100 mg ao dia. Exemplos particulares de dosagem oral diária são 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ou 150 mg. Em um aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina varia entre 25
10 e 150 mg ou entre 50 e 100 mg. Em um outro aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina é de 50 ou 100 mg. A aplicação da substância ativa pode ocorrer até três vezes ao dia, de preferência uma ou duas vezes ao dia. Formas de dosagem particulares (por exemplo comprimidos) compreendem 50 mg ou 100 mg de vildagliptina.

15 A alogliptina pode ser administrada ao paciente a uma dose diária entre 5 mg/dia e 250 mg/dia, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg de alogliptina (em todos os casos com base no peso molecular da forma de base livre da alogliptina). Portanto, quantidades de dosagem específicas que
20 podem ser usadas incluem, porém sem limitação, 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg de alogliptina por dia. A alogliptina pode ser administrada na forma de sua base livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável.

A saxagliptina pode ser administrada ao paciente a uma dose
25 diária entre 2,5 mg/dia e 100 mg/dia, opcionalmente entre 2,5 mg e 50 mg. Quantidades de dosagem específicas que podem ser usadas incluem, porém sem limitação, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg e 100 mg de saxagliptina por dia.

A quantidade do derivado de benzeno glucopiranosila substituída e do inibidor de DPP IV na composição farmacêutica de acordo com esta
30 invenção corresponde às respectivas faixas de dosagem dadas acima. Por exemplo, uma composição farmacêutica compreende uma quantidade de 5

a 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9), e do composto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina) em uma quantidade de 0,5 mg a 10 mg.

Um outro exemplo de uma composição farmacêutica compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9), e de sitagliptina em uma quantidade de 1 a 100 mg da porção ativa.

Um outro exemplo de uma composição farmacêutica compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9), e de vildagliptina em uma quantidade de 1 a 100 mg da porção ativa.

Um outro exemplo de uma composição farmacêutica compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9), e de alogliptina em uma quantidade de 1 a 100 mg da porção ativa.

Um outro exemplo de uma composição farmacêutica compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do composto (6), (7), (8), (9) ou (11), em particular do composto (9), e de saxagliptina em uma quantidade de 1 a 100 mg da porção ativa.

Nos métodos e usos de acordo com a presente invenção o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e o inibidor de DPP IV são administrados em combinação ou alternadamente. O termo "administrados em combinação" significa que as duas substâncias ativas são administradas ao mesmo tempo, isto é, simultaneamente, ou essencialmente ao mesmo tempo. O termo "administração alternada" significa que primeiro é administrada uma primeira substância ativa e depois de um período de tempo é administrada a segunda substância ativa, isto é, as duas substâncias ativas são administradas sequencialmente. O período de tempo pode variar na faixa de 30 minutos a 12 horas. A administração que é combinada ou alternada pode ser feita uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes ao dia.

Com referência à administração do derivado de benzeno glucopiranosila substituída em combinação com o inibidor de DPP IV as duas

substâncias ativas podem estar presentes em uma única forma de dosagem, por exemplo em um comprimido ou cápsula, ou cada substância ativa pode estar presente em uma forma de dosagem separada, por exemplo em duas formas de dosagem iguais ou diferentes.

5 Com referência a sua administração alternada, cada uma das substâncias ativas está presente em uma forma de dosagem separada, por exemplo em duas formas de dosagem iguais ou diferentes.

Portanto, a composição farmacêutica de acordo com esta invenção pode estar como uma única forma de dosagem que compreende o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e o inibidor de DPP IV ou como formas de dosagem separadas onde uma forma de dosagem compreende o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e a outra forma de dosagem compreende o inibidor de DPP IV.

Pode acontecer de uma substância ativa precisar ser administrada com mais frequência, por exemplo duas vezes ao dia, que a outra substância ativa, que por exemplo precisa ser administrada uma vez ao dia. Portanto, o termo "administração combinada ou alternada" também inclui um esquema de administração no qual inicialmente as duas substâncias ativas são administradas em combinação ou alternadamente e depois de um certo período de tempo somente uma das substâncias ativas é administrada novamente ou vice-versa.

Por conseguinte, a presente invenção também inclui composições farmacêuticas que são apresentadas como formas de dosagem separadas onde uma forma de dosagem compreende o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e o inibidor de DPP IV e a outra forma de dosagem compreende o derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou o inibidor de DPP IV.

Uma composição farmacêutica que é apresentada como formas de dosagem separadas ou múltiplas formas de dosagem, de preferência como um kit de partes, é útil na terapia combinada para que haja flexibilidade na adequação das necessidades terapêuticas individuais do paciente.

Um kit de partes preferido compreende

(a) um primeiro recipiente contendo uma forma de dosagem compreendendo o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e

5 (b) um segundo recipiente contendo uma forma de dosagem compreendendo o inibidor de DPP IV e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção é uma fabricação compreendendo a composição farmacêutica apresentada como formas de dosagem separadas de acordo com a presente invenção e um rótulo ou bula
10 compreendendo instruções de que as formas de dosagem separadas devem ser administradas em combinação ou alternadamente.

Ainda um outro aspecto da presente invenção é uma fabricação um medicamento que compreende um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com a presente invenção e um rótulo ou bula compreendendo instruções de que o medicamento pode ou deve ser administrado
15 em combinação ou alternadamente com um medicamento compreendendo um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção.

Ainda um outro aspecto da presente invenção é uma fabricação compreendendo um medicamento que compreende um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção e um rótulo ou bula compreendendo instruções de que o medicamento pode ou deve ser administrado em combinação ou alternadamente com um medicamento compreendendo um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com a presente invenção.
20
25

A dose desejada da composição farmacêutica de acordo com esta invenção pode ser convenientemente apresentada como uma dose diária única ou como doses fracionadas administradas em intervalos apropriados, por exemplo como duas, três ou mais doses por dia.

30 A composição farmacêutica pode ser formulada para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo intramuscular, subcutânea e intravenosa) na

forma líquida ou sólida ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. A administração oral é preferida. As formulações podem, quando apropriado, ser convenientemente apresentadas como unidades de dosagem distintas e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bastante conhecidos no campo da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de associar a substância ativa a um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, como veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, moldar o produto na formulação desejada.

10 A composição farmacêutica pode ser formulada na forma de comprimidos, grânulos, grânulos finos, pós, cápsulas, comprimidos ovais revestidos, cápsulas moles, pílulas, soluções orais, xaropes, xaropes secos, comprimidos mastigáveis, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensões, comprimidos de dissolução rápida, comprimidos orais de dispersão rápida etc.

A composição farmacêutica e as formas de dosagem de preferência compreendem um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis que devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com as outras substâncias da formulação e não nocivos ao receptor dos mesmos.

20 As composições farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser convenientemente apresentadas como unidades distintas tais como cápsulas, incluindo cápsulas de gelatina mole, cápsulas de gelatina vazias ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada da substância ativa; como um pó ou grânulos; como uma solução, uma suspensão ou como uma emulsão, por exemplo como xaropes, elixires ou sistemas de distribuição autoemulsificantes (SEDDS). As substâncias ativas também podem ser apresentadas como um bolo, um eletuário ou uma pasta. Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes aglutinantes, cargas, lubrificantes, desintegrantes, ou agentes umectantes. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bastante conhecidos na técnica. As preparações líquidas orais podem estar na forma, por exemplo, de suspensões, so-

luções e emulsões aquosas ou oleosas, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes suspensores, agentes emulsificantes, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), ou conservantes.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção também pode ser formulada para administração parenteral (por exemplo por injeção, por exemplo injeção de bolo ou infusão contínua) e pode ser apresentada na forma de dose unitária em ampolas, seringas já prontas, infusão de pequeno volume ou recipientes com várias doses com um conservante adicionado. As composições podem adquirir formas tais como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes suspensores, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, as substâncias ativas podem estar na forma de um pó, obtido por isolamento asséptico de um sólido estéril ou por liofilização de uma solução, para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo água estéril livre de pirogênio, antes do uso.

As composições farmacêuticas adequadas para administração retal onde o veículo é um sólido são mais preferivelmente apresentadas como supositórios de dose unitária. Veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais comumente usados na técnica, e os supositórios podem ser convenientemente formados por mistura dos compostos ativos com os veículos amolecidos ou derretidos seguido de resfriamento brusco e modelagem em formas.

As composições farmacêuticas e os métodos de acordo com esta invenção apresentam efeitos vantajosos no tratamento e na prevenção das doenças e condições descritas acima em comparação com composições farmacêuticas e métodos que compreendem somente uma das substâncias ativas. Podem ser vistos efeitos vantajosos por exemplo no que diz respeito à eficácia, potência da dosagem, frequência de dosagem, propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas, menos efeitos

adversos, etc.

Exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis são conhecidos pelo versado na técnica.

Métodos para a fabricação de derivados de benzeno glucopirazonil-substituídos de acordo com esta invenção e de profármacos dos mesmos são conhecidos pelo versado na técnica. Vantajosamente, os compostos de acordo com esta invenção podem ser preparados usando-se métodos sintéticos como os descritos na literatura, em particular os descritos nos documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2007/025943 e WO 2007/031548. Os compostos (1) a (6) podem ser de preferência preparados segundo os métodos de síntese descritos nos documentos WO 2007/093610 e WO 2008/055870. Vantajosamente, o composto (7) é preparado da maneira descrita no documento WO 2005/092877 (vide exemplo 12). Métodos vantajosos para a síntese dos compostos (8) e (9) estão descritos nos documentos WO 2005/092877 (vide exemplos 2 e 3), WO 2006/117360, WO 2006/117359 e WO 2006/120208. Os compostos (10) e (11) são de preferência obtidos pelos métodos de síntese descritos no documento WO 2006/064033.

Com referência à modalidade **A**, os métodos de síntese para os inibidores de DPP IV de acordo com a modalidade **A** desta invenção são conhecidos pelo versado na técnica. Vantajosamente, os inibidores de DPP IV de acordo com a modalidade **A** desta invenção podem ser preparados usando-se métodos de síntese como os descritos na literatura. Assim, por exemplo, derivados de purina de fórmula (I) podem ser obtidos da maneira descrita nos documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 ou WO 2006/048427, cujos relatórios estão aqui incorporados a título de referência.

Derivados de purina de fórmula (II) podem ser obtidos da maneira descrita, por exemplo, nos documentos WO 2004/050658 ou WO 2005/110999, cujos relatórios estão aqui incorporados a título de referência. Derivados de purina de fórmula (III) e (IV) podem ser obtidos da maneira

descrita, por exemplo, nos documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 ou WO 2008/017670, cujos relatórios estão aqui incorporados a título de referência. A preparação desses inibidores de DPP IV, que estão especificamente mencionados acima, está descrita nas publicações mencionadas
5 junto com os mesmos. Modificações cristalinas polimorfas e formulações de inibidores de DPP IV particulares estão descritas nos documentos WO 2007/054201 e WO 2007/128724, respectivamente, cujos relatórios estão aqui incorporados a título de referência em sua integridade.

Com referência à modalidade **B**, os métodos de síntese para os
10 inibidores de DPP IV da modalidade **B** estão descritos na literatura científica e/ou em documentos de patente publicados, particularmente naqueles mencionados acima no parágrafo "antecedentes da invenção".

O inibidor de DPP IV pode estar presente na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem,
15 porém sem limitação, sais tais como sais de ácido inorgânico como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico; sais de ácido carboxílico orgânico como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico e ácido glutâmico e sais de ácido sulfônico orgânico como ácido metanossulfônico e
20 ácido p-toluenossulfônico. Os sais podem ser formados por combinação do composto e um ácido na quantidade e proporção apropriadas em um solvente e um agente de decomposição. Eles também podem ser obtidos por troca catiônica ou aniônica a partir da forma de outros sais.

O inibidor de DPP IV pode estar presente na forma de um sal
25 farmacologicamente aceitável. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem tais como sais de ácido inorgânico como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico; sais de ácido carboxílico orgânico como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico e ácido glutâmico e sais de ácido
30 sulfônico orgânico como ácido metanossulfônico e ácido p-toluenossulfônico. Os sais podem ser formados por combinação do composto e um ácido na quantidade e proporção apropriadas em um solvente e um

agente de decomposição. Eles também podem ser obtidos por troca catiônica ou aniônica a partir da forma de outros sais.

O derivado de benzeno glucopiranosila substituída e/ou o inibidor de DPP IV ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode estar presente na forma de um solvato tal como um hidrato ou aduto de álcool.

Qualquer uma das combinações e métodos mencionados acima no âmbito da invenção pode ser testado por modelos animais conhecidos na técnica. A seguir, encontram-se descritas experiências *in vivo* que são adequadas para avaliar as propriedades farmacologicamente relevantes das composições farmacêuticas e métodos de acordo com esta invenção:

as composições farmacêuticas e os métodos de acordo com esta invenção podem ser testados em animais geneticamente hiperinsulinêmicos ou diabéticos como camundongos db/db, camundongos ob/ob, ratos Zucker obesos (fa/fa) ou ratos Zucker obesos diabéticos (ZDF). Além disso, eles podem ser testados em animais com diabetes induzido experimentalmente como ratos HanWistar ou Sprague Dawley pré-tratados com estrep-tozotocina.

O efeito das combinações de acordo com esta invenção no controle glicêmico pode ser testado depois de uma única dose de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e um inibidor de DPP IV isolados e em combinação em um teste de tolerância à glicose oral nos modelos animais descritos acima. O tempo de glicose sanguínea é acompanhado depois da administração de glicose oral em animais que ficaram em jejum durante a noite. As combinações de acordo com a presente invenção melhoram significativamente a excursão de glicose em comparação com cada monoterapia sendo medida pela redução das concentrações de pico de glicose ou pela redução da AUC de glicose. Além disso, depois de várias administrações de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e de um inibidor de DPP IV isolados e combinados nos modelos animais descritos acima, o efeito no controle glicêmico pode ser determinado medindo-se o valor da HbA1c no sangue. As combinações de acordo com esta invenção reduzem significativamente a HbA1c em comparação com cada monoterapia.

pia.

5 A redução possível da dose seja do derivado de benzeno glucopiranosila substituída seja do inibidor de DPP IV ou de ambas as substâncias pode ser testada pelo efeito de doses mais baixas das combinações e monoterapias no controle glicêmico nos modelos animais descritos acima. As combinações de acordo com esta invenção em doses significativamente mais baixas melhoram significativamente o controle glicêmico em comparação com o tratamento com placebo ao passo que as monoterapias não produzem esse efeito.

10 A independência de insulina melhorada pelo tratamento de acordo com esta invenção pode ser observada nos modelos animais descritos acima depois de uma única administração por meio dos testes de tolerância à glicose oral. O tempo de insulina plasmática é acompanhado depois da administração de glicose oral em animais que ficaram em jejum durante a
15 noite. O derivado de benzeno glucopiranosila substituída em combinação com o inibidor de DPP IV vai apresentar concentrações de pico de insulina mais baixas ou AUC de insulina em uma excursão de glicose sanguínea mais baixa que o inibidor de DPP IV isolado.

20 O aumento nos níveis de GLP-1 ativa pelo tratamento de acordo com esta invenção depois de uma única administração ou depois de várias administrações pode ser determinado medindo-se esses níveis no plasma de modelos animais descritos acima seja no estado de jejum seja no estado pós-prandial. Da mesma forma, uma redução nos níveis de glucagon no plasma pode ser medida nas mesmas condições. O derivado de benzeno
25 glucopiranosila substituída em combinação com o inibidor de DPP IV vai apresentar concentrações mais altas de GLP-1 ativa e concentrações mais baixas de glucagon que o derivado de benzeno glucopiranosila substituída isolado.

30 Um efeito da combinação de um derivado de benzeno glucopiranosila substituída e um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção superior ao do derivado de benzeno glucopiranosila substituída isolado na regeneração e neogênese das células beta pode ser determinado

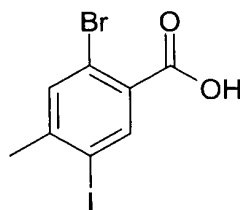
depois de várias administrações nos modelos animais descritos acima medindo-se o aumento no teor de insulina pancreática, ou medindo-se o aumento da massa de células beta por análise morfométrica depois de coloração imunoistoquímica de seções do pâncreas, ou medindo-se o aumento de secreção de insulina estimulada por glicose em ilhotas pancreáticas isoladas.

No texto acima e no texto a seguir, os átomos de H dos grupos hidroxil não estão explicitamente mostrados em todos os casos nas fórmulas estruturais. Os exemplos a seguir são ilustrativos da presente invenção sem contudo limitá-la. Os termos "temperatura normal" e "temperatura ambiente" são usados intercambiavelmente e representam temperaturas de cerca de 20°C. As seguintes abreviações são usadas:

- t*Bu *ter*-butil
- dba dibenzilidenoacetona
- DMF dimetilformamida
- DMSO dimetil sulfóxido
- NMP *N*-metil-2-pirrolidona
- THF *tetra*-hidrofurano

Preparação dos compostos de partida:

Exemplo I



Ácido 2-Bromo-5-iodo-4-metil-benzoico

N-Iodossuccinimida (19,1 g) é adicionada aos poucos a uma solução gelada de ácido 2-bromo-4-metil-benzoico (18,4 g) dissolvido em ácido sulfúrico (20 mL). A mistura resultante é agitada a 5-10°C por 3 horas antes de esquentar à temperatura ambiente por uma noite. Em seguida, a mistura é despejada em gelo picado e a solução resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são lavados sucessivamente com solução aquosa de Na₂S₂O₃ a 10% (2x), água (3x), e salmoura (1x). Depois de secar

(MgSO₄), o solvente orgânico é evaporado à pressão reduzida. O sólido remanescente é recuperado em água e a pasta resultante é agitada a 70°C por 5 minutos. A parte não dissolvida é separada por filtração e seca para dar o produto desejado.

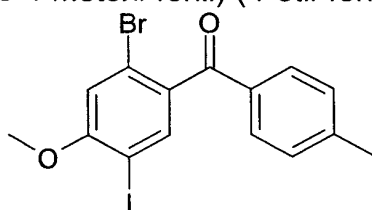
5 Rendimento: 27,2 g (96% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁻): m/z = 339/341 (Br) [M-H]⁻

O composto a seguir pode ser obtido de maneira análoga ao

Exemplo I:

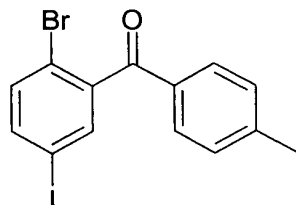
(1) (2-Bromo-5-iodo-4-metóxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



10 Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 445/447 (Br) [M+H]⁺

O material de partida, (2-bromo-4-metóxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona, é preparado da maneira descrita nos Exemplos II e III.

Exemplo II



(2-Bromo-5-iodo-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona

15 Cloreto de oxalila (9,5 mL) é adicionado a uma solução de ácido 2-bromo-5-iodo-benzoico (25,0 g) em diclorometano (50 mL). Algumas gotas de DMF são adicionadas e a mistura é agitada à temperatura ambiente por uma noite. Em seguida, a solução reacional é concentrada à pressão reduzida e o resíduo é recuperado em diclorometano (50 mL) e etilbenzeno (23

20 mL). A solução resultante é resfriada em um banho de gelo e tricloreto de alumínio (12,5 g) é adicionado aos poucos. Em seguida, o banho de resfriamento é removido e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Depois de consumido o intermediário de cloreto de benzoila substituído, a mistura reacional é despejada em gelo picado e a fase orgâni-

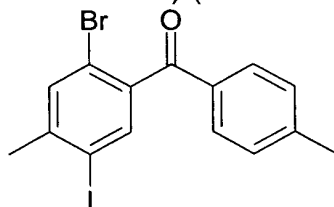
ca é separada. A fase aquosa é extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com ácido clorídrico 1 M, solução de hidróxido de potássio 1 M e salmoura. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio) e o solvente é removido à pressão reduzida para dar o produto como um óleo que cristaliza com o repouso.

Rendimento: 30,8 g (97% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 415/417 (Br) [M+H]⁺

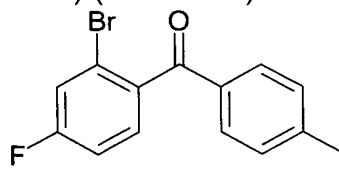
Os compostos a seguir podem ser obtidos de maneira análoga ao Exemplo II:

10 (1) (2-Bromo-5-iodo-4-metil-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



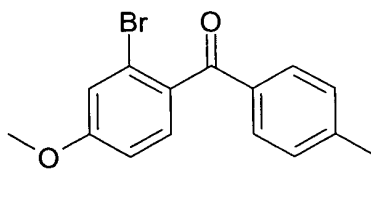
Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 429/431 (Br) [M+H]⁺

(2) (2-Bromo-4-fluor-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 307/309 (Br) [M+H]⁺

Exemplo III



15 (2-Bromo-4-metóxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona

Metóxido de sódio (10,5 g) é adicionado aos poucos à (2-bromo-4-fluor-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona (43,0 g) dissolvida em DMF (200 mL). A solução é agitada por uma noite, antes da adição de mais uma porção de metóxido de sódio (5,5 g). Depois de mais 3 horas de agitação, água
20 é adicionada e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. A fase

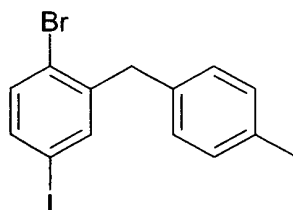
orgânica é secoa (sulfato de sódio), o solvente é removido e o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel (ciclo-hexano/acetato de etila 20:1->9:1).

Rendimento: 33,7 g (75% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 319/321 (Br) [M+H]⁺

5

Exemplo IV



4-Bromo-3-(4-etilbenzil)-1-iodo-benzeno

Uma solução de (2-bromo-5-iodo-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona (32 g) e trietilsilano (50 mL) em diclorometano (30 mL) e acetonitrila (100 mL) é resfriada em um banho de gelo. Em seguida, dietil eterato de trifluoreto de boro (20 mL) é adicionado em gotas durante 5 minutos. O banho de resfriamento é removido e a solução é aquecida até 45-50 °C e agitada a esta temperatura por 4 horas. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, uma solução aquosa de KOH 4 M é adicionada e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de hidróxido de potássio 2 M e salmoura e em seguida secoas (sulfato de sódio). Depois que o solvente é evaporado, o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel (ciclo-hexano/acetato de etila 1:0->9:1).

10

15

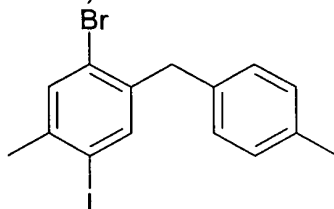
Rendimento: 21 g (68% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 418/420 (Br) [M+NH₄]⁺

20

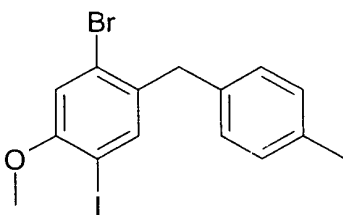
Os compostos a seguir podem ser obtidos de maneira análoga ao Exemplo IV:

(1) 4-Bromo-5-(4-etilbenzil)-1-iodo-2-metil-benzeno



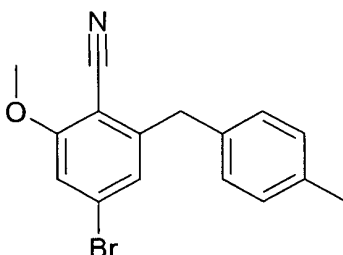
Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 432/434 (Br) [M+NH₄]⁺

(2) 4-Bromo-5-(4-etilbenzil)-1-iodo-2-metóxi-benzeno



Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 448/450 (Br) [M+NH₄]⁺

Exemplo V

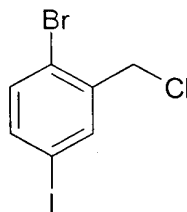


1-Bromo-4-ciano-3-metóxi-5-(4-etilbenzil)-benzeno

KOtBu (11,8 g) é adicionado a um frasco carregado com uma
 5 barra de agitação e NMP seca (40 mL) e resfriado para -10 °C em uma at-
 mosfera de argônio. Uma solução de etil (4-etil-fenil)-acetato (10,1 g) e 1-
 bromo-4-ciano-3,5-difluór-benzeno (11,5 g) em NMP (40 mL) é adicionada a
 uma taxa tal que a temperatura reacional é mantida abaixo de 10°C. Depois
 de agitar por 1 hora à temperatura ambiente, metanol (50 mL) e solução a-
 10 quosa de hidróxido de sódio 1 M (39 mL) são adicionados e a mistura resul-
 tante é agitada por uma noite a 100°C. Em seguida, ácido clorídrico aquoso
 4 M (100 mL) é adicionado e a mistura é agitada por mais 1 hora a 100°C. A
 fração de metanol é evaporada, água (200 mL) é adicionada ao resíduo e a
 mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos
 15 combinados são lavados duas vezes com água, duas vezes com salmoura e
 secoos (MgSO₄). O solvente é evaporado e o resíduo é lavado com metanol.
 O resíduo insolúvel é separado por filtração e secoo para dar o produto
 branco.

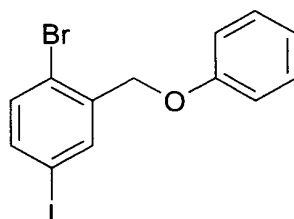
Rendimento: 10,0 g (58% da teoria)

20 Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 330/332 (Br) [M+H]⁺

Exemplo VI4-Bromo-3-clorometil-1-iodo-benzeno

5 Cloreto de tionila (13 mL) é adicionado a uma suspensão de 4-bromo-3-hidroximetil-1-iodo-benzeno (47,0 g) em diclorometano (100 mL) contendo DMF (0,1 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida, o solvente e o excesso de reagente são removidos à pressão reduzida. O resíduo é triturado com metanol e secoo.

Rendimento: 41,0 g (82% da teoria)

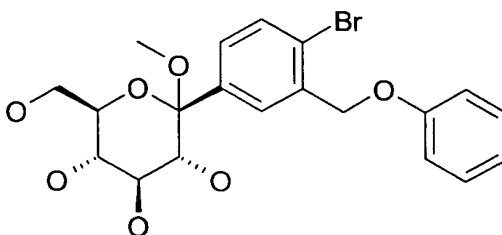
Exemplo VII

10

4-Bromo-1-iodo-3-fenoximetil-benzeno

Fenol (13 g) dissolvido em solução aquosa de KOH 4 M (60 mL) é adicionado a 4-bromo-3-clorometil-1-iodo-benzeno (41,0 g) dissolvido em acetona (50 mL). NaI (0,5 g) é adicionado e a mistura resultante é agitada a 50°C por uma noite. Em seguida, água é adicionada e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são secoos (Na₂SO₄) e o solvente é evaporado à pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (ciclo-hexano/acetato de etila 19:1).

Rendimento: 38,0 g (79% da teoria)

Exemplo VIII

1-Bromo-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-

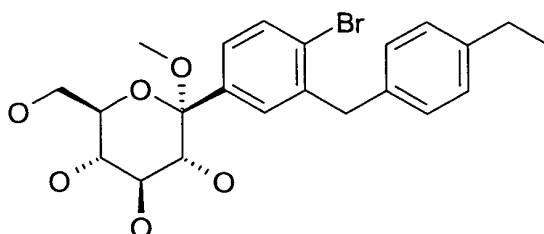
benzeno

Uma solução 2 M de $iPrMgCl$ em THF (11 mL) é adicionada a LiCl seco (0,47 g) suspenso em THF (11 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente até que todo o LiCl tenha dissolvido. Esta solução é adicionada em gotas a uma solução de 4-bromo-1-iodo-3-fenoximetil-benzeno (8,0 g) em *tetra-hidrofurano* (40 mL) resfriada para $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ em uma atmosfera de argônio. A solução resultante é aquecida até $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona (10,7 g, 90% pura) em *tetra-hidrofurano* (5 mL) é adicionada. A solução resultante é aquecida até $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ no banho de resfriamento e agitada por mais 30 minutos a esta temperatura. Uma solução aquosa de NH_4Cl é adicionada e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secos em sulfato de sódio e o solvente é removido à pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em metanol (80 mL) e tratado com ácido metanossulfônico (0,6 mL). Depois de agitação da solução reacional a $35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ por uma noite, a solução é neutralizada com $NaHCO_3$ sólido e o metanol é removido à pressão reduzida. O resíduo é diluído com solução aquosa de $NaHCO_3$ e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são secos em sulfato de sódio e o solvente é evaporado para dar o produto bruto que é submetido à redução sem purificação posterior.

Rendimento: 7,8 g (93% da teoria)

Os compostos a seguir podem ser obtidos de maneira análoga ao Exemplo VIII:

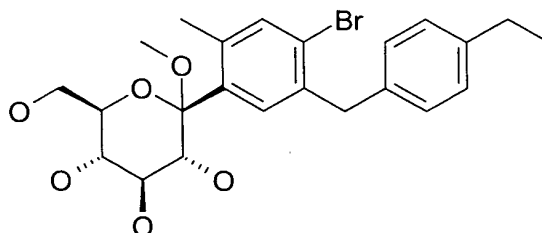
(1) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-benzeno



Espectro de massa (ESI⁺): $m/z = 511/513$ (Br) $[M+HCOO]^+$

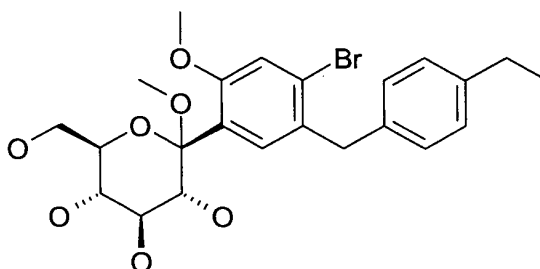
(2) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-5-

metil-benzeno

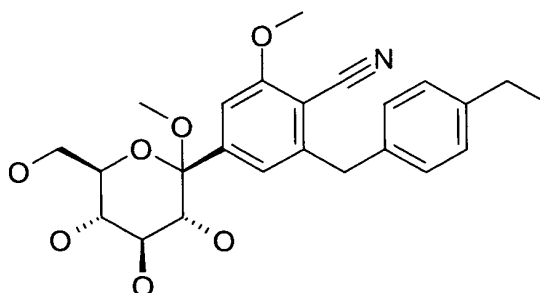


Alternativamente, a reação pode ser conduzida com 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glucopiranoza no lugar de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranoza para obter o produto de adição tetra-O-benzila protegido análogo deste composto. Os grupos benzila podem ser removidos depois da redução do centro anomérico usando BCl_3 em diclorometano.

(3) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-5-metóxi-benzeno



Exemplo IX



10 6-(4-Etilbenzil)-2-metóxi-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila

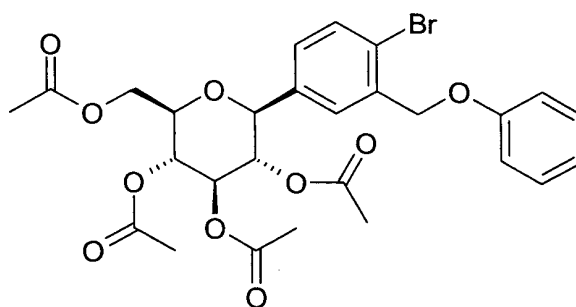
Uma solução 1,7 M de $t\text{BuLi}$ em pentano (18,3 mL) resfriada para $-78\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionada em gotas a uma solução de 1-bromo-4-ciano-5-(4-etilbenzil)-3-metóxi-benzeno (5,0 g) em hexano (40 mL) e THF (20 mL) resfriada para $-78\text{ }^\circ\text{C}$. $n\text{BuLi}$ ou $s\text{BuLi}$ também podem ser usados no lugar de $t\text{BuLi}$. Depois de terminada a adição e mais 15 minutos de agitação, uma solução de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranoza (90%, 7,9 g) em

hexano (30 mL) resfriada para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ é adicionada por meio de uma agulha de transferência. A solução resultante é agitada a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas e em seguida lentamente esquentada até $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação é resfriada bruscamente com ácido acético a 1% em água (100 mL) e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura e secos (sulfato de sódio). Depois de remoção do solvente, o resíduo é dissolvido em metanol (50 mL) e tratado com ácido metanossulfônico (2,5 mL) para produzir a ligação anomérica mais estável desejada. A solução é agitada a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por uma noite e em seguida neutralizada pela adição de NaHCO_3 sólido. O solvente é removido à pressão reduzida e o resíduo é recuperado em acetato de etila. A solução orgânica é lavada com água e salmoura e seca (sulfato de sódio). Depois de remoção do solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0- \rightarrow 2:1).

15 Rendimento: 0,5 g (7% da teoria)

Alternativamente, a reação pode ser conduzida com 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glucopiranona no lugar de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona para obter o produto de adição tetra-O-benzil protegido análogo deste composto. Os grupos benzil podem ser removidos depois da redução do centro anomérico usando BCl_3 em diclorometano.

Exemplo X



1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benzeno

25 Éterato de trifluoreto de boro (4,9 mL) é adicionado a uma solução de 1-bromo-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benzeno (8,7 g) e trietilsilano (9,1 mL) em diclorometano (35 mL) e acetonitrila (50

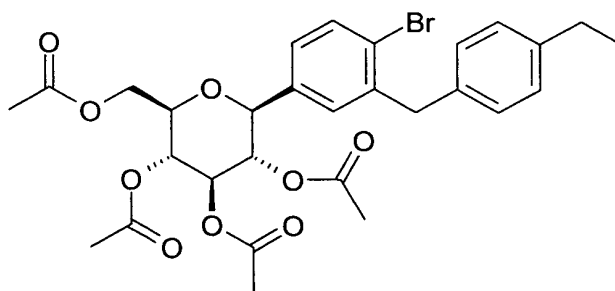
mL) resfriada para -20 °C a uma taxa tal que a temperatura é mantida abaixo de -10°C. A solução resultante é aquecida até 0°C durante um período de 1,5 hora e em seguida tratada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio. A mistura resultante é agitada por 0,5 hora, o solvente orgânico é removido e o resíduo é extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secas em sulfato de sódio e o solvente é removido. O resíduo é recuperado em diclorometano (50 mL) e piridina (9,4 mL), anidrido acético (9,3 mL) e 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) são adicionados sucessivamente à solução. A solução é agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente e em seguida diluída com diclorometano. Esta solução é lavada duas vezes com ácido clorídrico 1 M e seca em sulfato de sódio. Depois que o solvente é removido, o resíduo é recristalizado a partir de etanol para dar o produto como um sólido incolor.

Rendimento: 6,78 g (60% da teoria)

15 Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

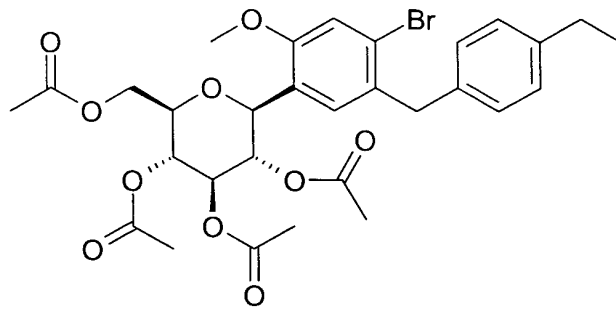
Os compostos a seguir podem ser obtidos de maneira análoga ao Exemplo X:

(1) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno



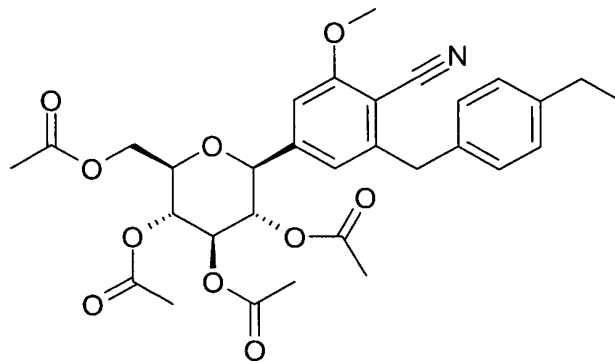
20 Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 622/624 [M+NH₄]⁺

(2) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-5-metóxi-benzeno



Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 652/654 (Br) [M+NH₄]⁺

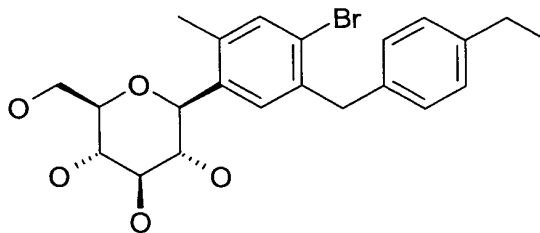
(3) 6-(4-Etilbenzil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-metóxi-benzonitrila



Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 599 [M+NH₄]⁺

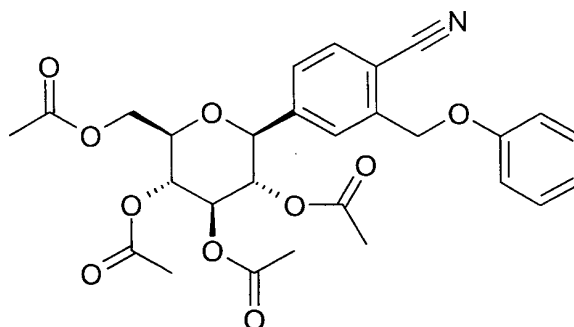
5 A redução é conduzida em 6-(4-etilbenzil)-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-metóxi-benzonitrila por analogia com o procedimento descrito acima.

(4) 1-Bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metilbenzeno



10 Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 468/470 (Br) [M+NH₄]⁺

Este composto é isolado com os grupos hidroxila livres depois de terminada a redução de acordo com o procedimento descrito acima.

Exemplo XI

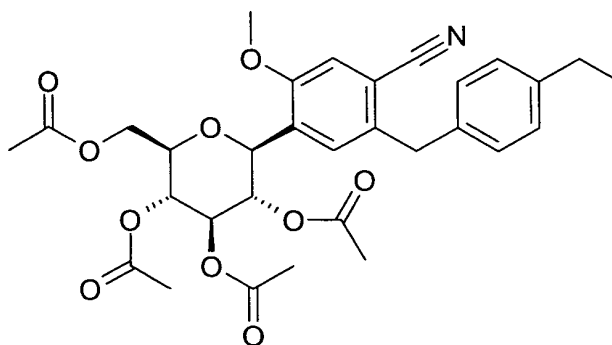
2-(Fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila

Um frasco carregado com uma barra de agitação, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benzeno (5,4 g), cianeto de zinco (1,0 g), zinco (30 mg), Pd₂(dibenzilidenoacetona)₃*CHCl₃ (141 mg) e tetrafluorborato de tri-*ter*-butilfosfônio (111 mg) é purgado com argônio. Em seguida NMP desgaseificada (12 mL) contendo 0,1% de água é adicionado (alternativamente, é adicionado o glicosídeo dissolvido em NMP) e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Depois de diluição com acetato de etila, a mistura é filtrada e o filtrado é lavado com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio) e o solvente é removido. O resíduo é recristalizado a partir de etanol.

15 Rendimento: 4,10 g (84% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 557 [M+NH₄]⁺

Alternativamente, o composto também pode ser obtido empregando-se os procedimentos descritos nos Exemplos XII e 3

Exemplo XII

2-(4-Etilbenzil)-5-metóxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila

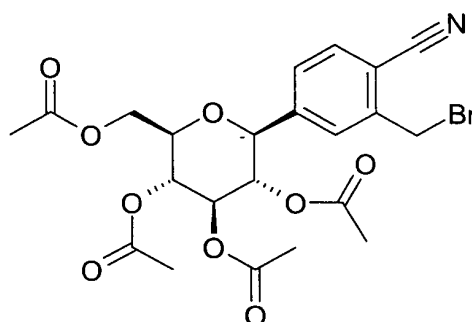
Um frasco carregado com uma barra de agitação, 1-bromo-2-(4-
 5 etilbenzil)-5-metóxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno
 (1,6 g), cianeto de cobre (I) (0,56 g) e NMP (10 mL) é agitado a 215 °C por 3
 horas. Em seguida, água é adicionada e o precipitado é separado por filtra-
 ção. O precipitado é dissolvido em acetato de etila (50 mL) e filtrado através
 de Celite. O filtrado é secoo (Na₂SO₄) e concentrado. O resíduo é purificado
 por cromatografia sobre sílica-gel (ciclo-hexano/acetato de etila 2:1->1:2).

10 Rendimento: 1,1 g (75% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 583 [M+NH₄]⁺

Este composto também pode ser preparado usando-se os pro-
 cedimentos descritos para os Exemplos XI e 3.

Exemplo XIII



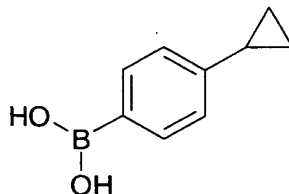
15 2-Bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-
 benzonitrila

Uma solução a 33% de ácido bromídrico em ácido acético (15
 mL) é adicionada a uma solução de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-
 20 β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila (0,71 g) e anidrido acético (0,12 mL) em
 ácido acético (10 ml). A solução resultante é agitada a 55°C por 6 horas e
 em seguida resfriada em um banho de gelo. A mistura reacional é neutrali-
 zado com solução aquosa fria de carbonato de potássio, e a mistura resul-
 tante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são
 secos em sulfato de sódio e o solvente é removido à pressão reduzida. O
 25 resíduo é recuperado em acetato de etila/ciclo-hexano (1:5), e o precipitado
 é separado por filtração e secoo a 50°C para dar o produto.

Rendimento: 0,52 g (75% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 543/545 (Br) [M+NH₄]⁺

Exemplo XIV



Ácido 4-Ciclopropil-fenilborônico

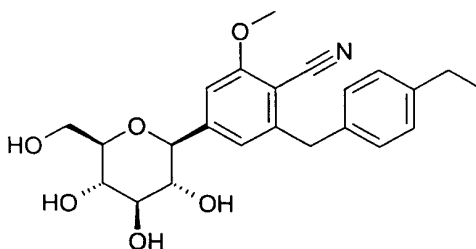
- 5 nButil lítio 2,5 M em hexano (14,5 mL) é adicionado em gotas a uma solução de 1-bromo-4-ciclopropil-benzeno (5,92 g) em THF (14 mL) e tolueno (50 mL) resfriada para -70 °C. A solução resultante é agitada a -70°C por 30 minutos antes da adição de borato de tri-isopropila (8,5 mL). A solução é aquecida até -20°C e em seguida tratada com ácido clorídrico a-
- 10 quoso 4 M (15,5 mL). A mistura reacional é ainda aquecida até a temperatura ambiente e em seguida a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secoas (sulfato de sódio). O solvente é evaporado e o resíduo é triturado com uma mistura de éter e ciclo-hexano para dar o produto como um sólido incolor.

- 15 Rendimento: 2,92 g (60% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁻): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁻

Preparação dos compostos finais:

Exemplo (1): 6-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metóxi-benzonitrila



- 20 Solução aquosa de hidróxido de sódio (1,4 mL, 1 mol/L) é adicionada à 6-(4-etilbenzil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-metóxi-benzonitrila (0,16 g) dissolvida em metanol (1 mL) e THF (1 mL). A solução é agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida neutrali-

zada com ácido clorídrico (1 mol/L). Depois da remoção dos solventes orgânicos, o resíduo é diluído com solução aquosa de bicarbonato de sódio e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secos (sulfato de sódio) e o solvente é evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

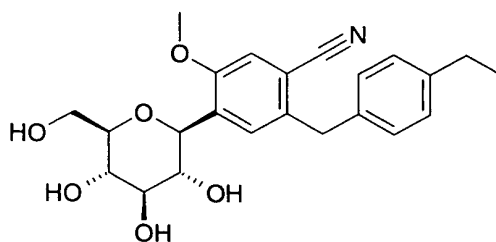
Rendimento: 65 mg (57% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

O composto a seguir é obtido de maneira análoga ao Exemplo

10 1:

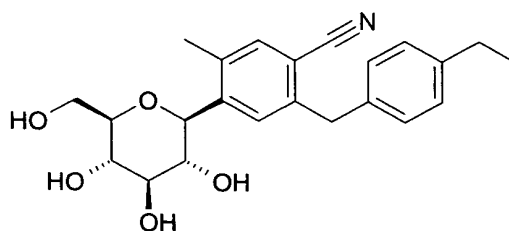
Exemplo (2): 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metóxi-benzonitrila



Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

Exemplo (3): 1-Ciano-2-(4-etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benzeno

15



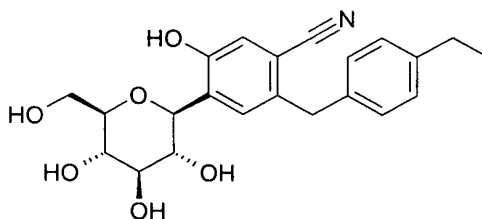
Um recipiente adequado para forno micro-ondas carregado com uma barra de agitação, 1-bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benzeno (0,40 g), Ni(CN)₂ (0,10 g) e NMP (4 mL) e purgado com argônio é aquecido em um forno micro-ondas a 220°C por 1 hora. Em seguida, água é adicionada e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secos (sulfato de sódio) e o solvente é evaporado. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa (YMC C18, acetonitrila/água).

20

Rendimento: 0,30 g (85% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

Exemplo (4): 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidróxi-benzonitrila



5 Uma mistura de 2-(4-etilbenzil)-5-metóxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila (0,80 g) e cloridrato de piridínio (9,0 g) é aquecida a 215 °C por 1 hora. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, água é adicionada e a solução resultante é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e o solven-

10 te é removido à pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em metanol (10 mL) e tratado com solução aquosa de NaOH 4 M (2,2 mL). A solução é agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida acidificada usando ácido clorídrico (4 mols/L). Depois da remoção dos solventes orgânicos, o resíduo é extraído com acetato de etila, Os extratos orgânicos combinados

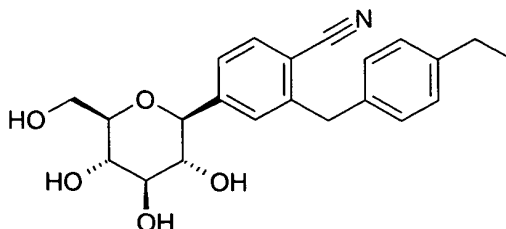
15 são secos (sulfato de sódio) e o solvente é evaporado. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa (YMC C18, acetonitrila/água).

Rendimento: 0,25 g (46 % da teoria)

Espectro de massa (ESI⁻): m/z = 398 [M-H]⁻

Exemplo (5): 2-(4-Etilbenzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzoni-

20 trila



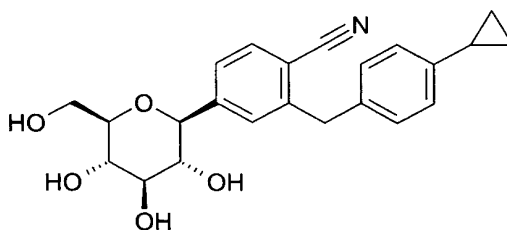
Um frasco é carregado com uma barra de agitação, zinco (10 mg), cianeto de zinco (0,12 g), Pd₂(dba)₃*CHCl₃ (42 mg) e tetrafluorborato de tri-*ter*-butilfosfônio (26 mg) e colocado em uma atmosfera de Ar. Em seguida, 1-bromo-2-(4-etilbenzil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-

il)-benzeno (1,0 g) dissolvido em NMP desgaseificada contendo 0,1% de água (2 mL) é adicionado e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Em seguida, acetato de etila é adicionado, a mistura resultante é filtrada e o filtrado é lavado com solução aquosa de NaHCO₃. Depois da secagem (sulfato de sódio) da solução orgânica, o solvente é removido à pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em metanol (10 mL). Uma solução aquosa de hidróxido de potássio 4 M (2 mL) é adicionada e a solução é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução é neutralizada com ácido clorídrico 1 M e o metanol é evaporado. O resíduo é extraído com acetato de etila, os extratos combinados são secos em sulfato de sódio e o solvente é removido à pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0->4:1).

Rendimento: 0,51 g (81% da teoria)

Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 401 [M+NH₄]⁺

Exemplo (6): 2-(4-Ciclopropil-benzil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila



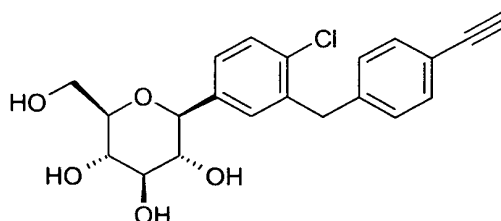
Um frasco cheio de ar é carregado com uma barra de agitação, 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrila (1,78 g), ácido 4-ciclopropil-fenilborônico (1,00 g), carbonato de potássio (1,85 g) e uma mistura 3:1 de acetona desgaseificada e água (22 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 5 minutos, antes de ser resfriada em um banho de gelo. Em seguida dicloreto de paládio (30 mg) é adicionado e a mistura reacional é agitada por 16 horas à temperatura ambiente. A mistura é então diluída com salmoura e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são secos em sulfato de sódio e o solvente é removido à pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em metanol (20 mL) e tratado com solução aquosa de hidróxido de potássio 4 M (3,8 mL). A solução resultante é agitada à temperatura ambiente por 1 hora e em seguida

neutralizada com ácido clorídrico 1 M. O metanol é evaporado, e o resíduo é diluído com salmoura e extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos recolhidos são secos em sulfato de sódio, e o solvente é removido. O resíduo é cromatografado sobre sílica-gel (diclorometano/metanol 1:0 -> 8:1).

5 Rendimento: 0,91 g (76% da teoria)

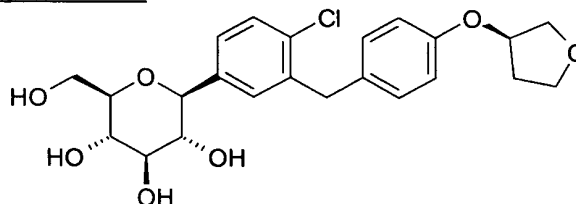
Espectro de massa (ESI⁺): m/z = 413 [M+NH₄]⁺

Exemplo (7): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno



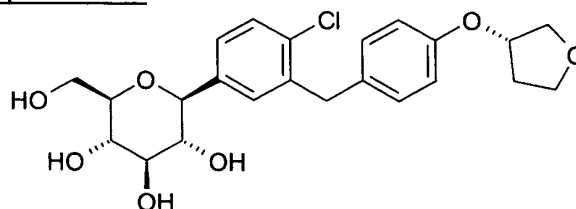
10 O composto (7) pode ser vantajosamente preparado de acordo com o exemplo 12 descrito no documento WO 2005/092877.

Exemplo (8): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno



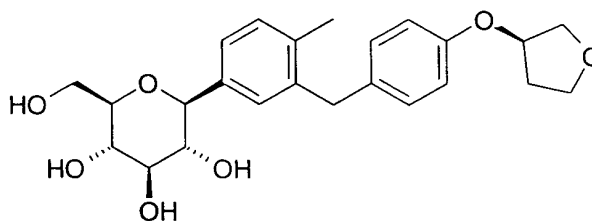
O composto (8) pode ser vantajosamente preparado de acordo com o exemplo 2 descrito no documento WO 2005/092877.

15 Exemplo (9): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno



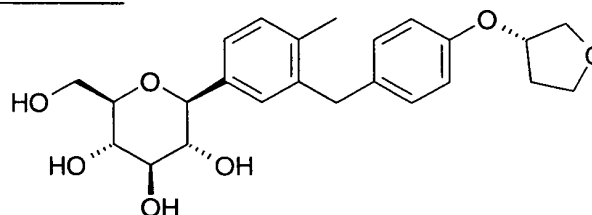
O composto (9) pode ser vantajosamente preparado de acordo com o exemplo 3 descrito no documento WO 2005/092877.

20 Exemplo (10): 1-metil-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno



O composto (10) pode ser vantajosamente preparado de acordo com o exemplo 2 descrito no documento WO 2006/064033.

Exemplo (11): 1-metil-2-[4-((S)-tetra-hidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzeno



5 O composto (10) pode ser vantajosamente preparado de acordo com o exemplo 3 descrito no documento WO 2006/064033.

Exemplos farmacológicos

Os exemplos a seguir mostram o efeito benéfico no controle glicêmico da combinação de um derivado de benzeno glucopiranosila substitu-
 10 ida e um inibidor de DPP IV de acordo com a presente invenção em comparação com as respectivas monoterapias. Todos os protocolos experimentais referentes ao uso de animais de laboratório foram revisados por um comitê de ética federal e aprovados por órgãos governamentais.

1º exemplo:

15 De acordo com um primeiro exemplo um teste de tolerância à glicose oral é realizado em ratos Zucker obesos diabéticos (ZDF) (ZDF/Crl-Lep^{fa}) de 9 semanas de idade, em jejum durante a noite. Uma amostra de sangue antes da medicação é coletada do rabo do rato. A glicose sanguínea é medida com um glicômetro, e os animais são distribuídos aleatoriamente
 20 para avaliar a glicose sanguínea (n = 5 / grupo). Subseqüentemente, os grupos recebem uma única administração oral seja de veículo isolado (hidroxi-etilcelulose aquosa a 0,5% contendo HCl 3 mM e 0,015% de Polissorbato 80) ou de veículo contendo seja o derivado de benzeno glucopiranosila substitu-
 ida ou o inibidor de DPP IV ou a combinação do derivado de benzeno glu-

copiranosila substituída com o inibidor de DPP IV. Os animais recebem uma carga oral de glicose (2 g/kg) 30 minutos depois da administração do composto. A glicose sanguínea é medida no sangue do rabo 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, e 180 minutos depois da aplicação de glicose. A excursão de glicose é quantificada calculando-se a AUC de glicose reativa. Os dados estão apresentados como a média \pm SEM O teste t de Student não pareado bilateral é usado para a comparação estatística do grupo de controle e dos grupos ativos.

O resultado está mostrado na Figura 1. "Cpd. A" é o inibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina a uma dose de 1 mg/kg. Cpd. B é o derivado de benzeno glucopiranosila substituída (9), isto é, 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-*tetra*-hidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, a uma dose de 3 mg/kg. Combinação A + B é a combinação do referido inibidor de DPP IV e do referido derivado de benzeno glucopiranosila substituída nas mesmas doses. Os valores de P *versus* o controle estão indicados pelos símbolos acima das barras. Os valores de P da combinação *versus* as monoterapias estão indicados na parte inferior da figura (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$). O inibidor de DPP IV reduz a excursão de glicose em 56%, o derivado de benzeno glucopiranosila substituída reduz a excursão de glicose em 51%. A combinação reduziu a excursão de glicose no teste de tolerância à glicose oral em 84%, e esta redução na AUC de glicose é estatisticamente significativa *versus* cada monoterapia.

2º exemplo:

De acordo com um segundo exemplo um teste de tolerância à glicose oral é realizado em ratos Sprague Dawley machos em jejum durante a noite (CrI:CD(SD)) com um peso corporal de cerca de 200 g. Uma amostra de sangue antes da medicação é coletada do rabo do rato. A glicose sanguínea é medida com um glicômetro, e os animais são distribuídos aleatoriamente para avaliar a glicose sanguínea ($n = 5$ / grupo). Subsequentemente, os grupos recebem uma única administração oral seja de veículo isolado (hidroxietilcelulose aquosa a 0,5% contendo 0,015% de Polissorbato 80) ou

de veículo contendo seja o derivado de benzeno glucopiranosila substituída ou o inibidor de DPP IV ou a combinação do derivado de benzeno glucopiranosila substituída com o inibidor de DPP IV. Os animais recebem uma carga oral de glicose (2 g/kg) 30 minutos depois da administração do composto.

5 A glicose sanguínea é medida no sangue do rabo 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, e 120 minutos depois da aplicação de glicose. A excursão de glicose é quantificada calculando-se a AUC de glicose reativa. Os dados estão apresentados como a média \pm SEM. As comparações estatísticas são conduzidas pelo teste t de Student.

10 O resultado está mostrado na Figura 2. "Cpd. A" é o derivado de benzeno glucopiranosila substituída (9), isto é, 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetra-hidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, administrado a uma dose de 3 mg/kg. O inibidor de DPPIV saxagliptina é administrado a uma dose de 0,3 mg/kg. Na combinação, o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e a saxagliptina são administrados juntos nas mesmas doses que nas respectivas monoterapias. Os valores de *P versus* o controle estão indicados pelos símbolos acima das barras. (*, $p < 0,05$). O derivado de benzeno glucopiranosila substituída e a saxagliptina reduzem a excursão de glicose em 21% e 12%, respectivamente, embora a redução não seja estatisticamente significativa nesses animais não diabéticos. A combinação diminui a excursão de glicose no teste de tolerância à glicose oral em 50%, e esta redução na AUC de glicose é estatisticamente significativa.

3º exemplo:

25 Em um terceiro exemplo empregamos o mesmo cenário experimental que aquele empregado no segundo exemplo descrito acima. O derivado de benzeno glucopiranosila substituída (9), isto é, 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetra-hidrofuran-3-ilóxi)-benzil]-benzeno, é administrado a uma dose de 3 mg/kg. O inibidor de DPPIV sitagliptina é administrado a uma dose de 10 mg/kg. Na combinação, o derivado de benzeno glucopiranosila substituída e a sitagliptina são administrados juntos nas mesmas doses que nas respectivas monoterapias. O resultado está mostrado na Figura 3 onde "Cpd. A" é o referido derivado de benzeno glucopiranosila

substituída (9). Os valores de *P versus* o controle estão indicados pelos símbolos acima das barras. (*, $p < 0,05$). O derivado de benzeno glucopiranosila substituída e sitagliptina reduz a excursão de glicose em 21% e 16%, respectivamente, embora a redução não seja estatisticamente significativa nesses animais não diabéticos. A combinação diminui a excursão de glicose no teste de tolerância à glicose oral em 51%, e esta redução na AUC de glicose é estatisticamente significativa.

Exemplos de formulações

Os exemplos de formulações a seguir, que podem ser obtidos de maneira análoga aos métodos conhecidos na literatura, servem para ilustrar a presente invenção de forma mais completa sem contudo limitar seu conteúdo a esses exemplos.

O termo "substância ativa" representa um ou mais compostos de acordo com a invenção, isto é, representa um derivado de benzeno glucopiranosila substituída de acordo com esta invenção ou um inibidor de DPP IV de acordo com esta invenção ou uma combinação do referido derivado de benzeno glucopiranosila substituída com o referido inibidor de DPP IV, por exemplo selecionadas das combinações 1 a 176 listadas na tabela 1. Formulações adequadas adicionais para os inibidores de DPP IV da modalidade **A** podem ser aquelas apresentadas no pedido WO 2007/128724, cujo relatório está aqui incorporado em sua integridade. Formulações adequadas adicionais para os inibidores de DPP IV da modalidade **B** podem ser as formulações disponíveis no mercado, ou as formulações descritas nos pedidos de patente mencionados acima no parágrafo "antecedentes da invenção", ou aquelas descritas na literatura, por exemplo descritas na edições atuais da "Rote Liste[®]" (Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany) ou da "Physician's Desk Reference".

Exemplo 1: ampola seca contendo 75 mg de substância ativa por 10 ml

Composição:

30	Substância ativa	75,0 mg
	Manitol	50,0 mg
	água para injeção	ad 10,0 ml

Preparação:

A substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois de acondicionada, a solução é liofilizada. Para produzir uma solução pronta para uso, o produto é dissolvido em água para injeção.

- 5 Exemplo 2: ampola seca contendo 35 mg de substância ativa por 2 ml

Composição:

Substância ativa	35,0 mg
Manitol	100,0 mg
água para injeção	ad 2,0 ml

- 10 Preparação:

A substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Depois de acondicionada, a solução é liofilizada.

Para produzir uma solução pronta para uso, o produto é dissolvido em água para injeção.

- 15 Exemplo 3: comprimido contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

(1) Substância ativa	50,0 mg
(2) Lactose	98,0 mg
(3) Amido de milho	50,0 mg
20 (4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Preparação:

- 25 (1), (2) e (3) são misturados e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. A partir desta mistura são prensados comprimidos biplanares, facetados em ambos os lados e com um entalhe em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 9 mm.

Exemplo 4: comprimido contendo 350 mg de substância ativa

- 30 Preparação:

(1) Substância ativa	350,0 mg
(2) Lactose	136,0 mg

(3) Amido de milho	80,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

5 (1), (2) e (3) são misturados e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material granulado seco. A partir desta mistura são prensados comprimidos biplanares, facetados em ambos os lados e com um entalhe em um lado.

Diâmetro dos comprimidos: 12 mm.

10 Exemplo 5: cápsulas contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

(1) Substância ativa	50,0 mg
(2) Amido de milho seco	58,0 mg
(3) Lactose em pó	50,0 mg
15 (4) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Preparação:

(1) é triturado com (3). Esta trituração é adicionada à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa. Esta mistura em pó é acondicionada em cápsulas de gelatina de tamanho 3 em uma máquina de encher cápsulas.

20 Exemplo 6: cápsulas contendo 350 mg de substância ativa

Composição:

(1) Substância ativa	350,0 mg
(2) Amido de milho seco	46,0 mg
25 (3) Lactose em pó	30,0 mg
(4) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Preparação:

30 (1) é triturado com (3). Esta trituração é adicionada à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa. Esta mistura em pó é acondicionada em cápsulas de gelatina de tamanho 0 em uma máquina de encher cápsulas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato que compreende o derivado de benzeno glicopiranosil-substituído 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-*tetra-hidrofuran-3-ilóxi*)-benzil]-benzeno em
5 combinação com um inibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é adequada para uso
10 combinado ou simultâneo ou sequencial de derivado de benzeno glicopiranosil-substituído e de inibidor DPP IV.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o derivado de benzeno glicopiranosil-substituído e o inibidor de DPP IV estão presentes em forma de dosagem
15 única.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o derivado de benzeno glicopiranosil-substituído e o inibidor de DPP IV estão presentes em uma forma de dosagem separada.

20 5. Composição farmacêutica, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do derivado de benzeno glicopiranosil-substituído.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de 5 mg, 10 mg,
25 15 mg, 20 mg, 25 mg ou 50 mg do derivado de benzeno glicopiranosil-substituído.

7. Composição farmacêutica, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de 0,5 a 10 mg do inibidor de DPP IV.

30 8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg do inibidor DPP IV.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de 5 a 50 mg do derivado de benzeno glicopiranosil-substituído e uma quantidade de 0,5 a 10 mg do inibidor de DPP IV.

5 10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para administração oral na forma sólida.

Fig. 1

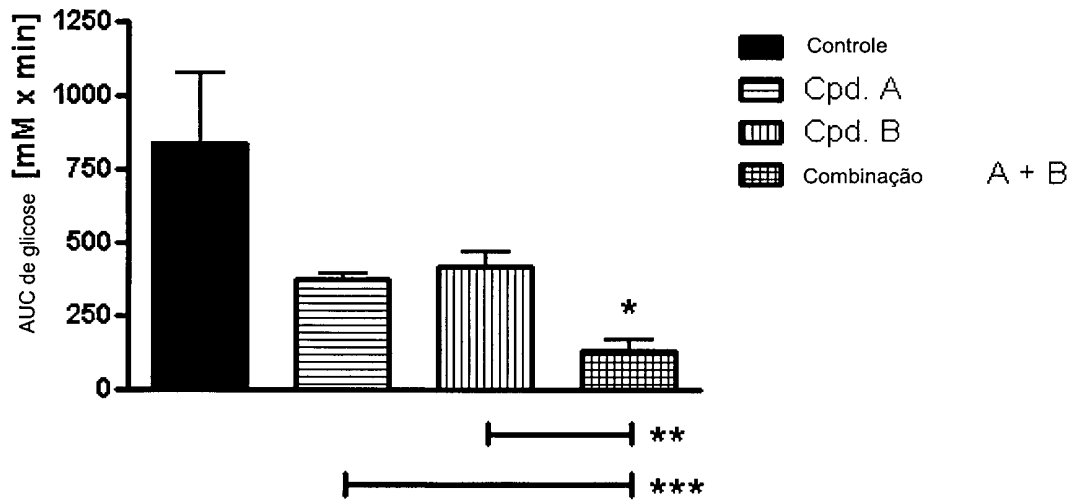


Fig. 2

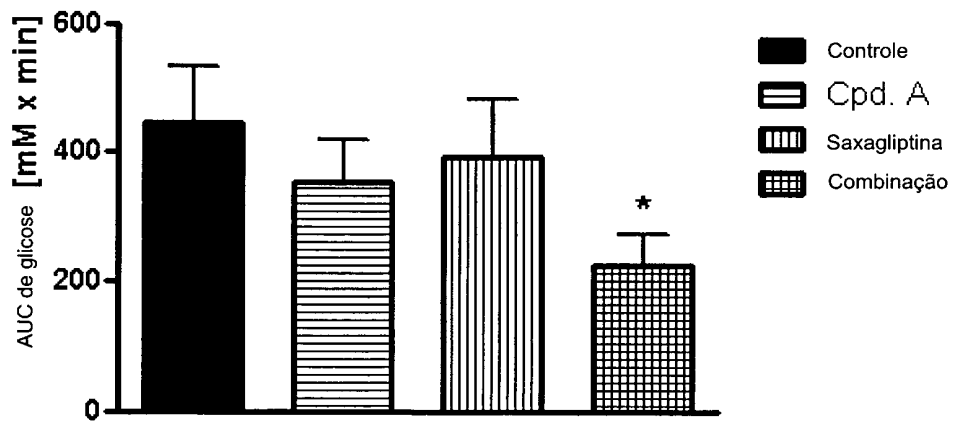


Fig. 3

