



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614732-1 A2**

(22) Data de Depósito: 02/08/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) Int.Cl.:
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 9/50
A61P 5/48

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE DPP-IV, USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE ENFERMIDADES ASSOCIADAS COM NÍVEIS DE GLICOSE SANGUÍNEA ELEVADOS**

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE DPP-IV, USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE ENFERMIDADES ASSOCIADAS COM NÍVEIS DE GLICOSE SANGUÍNEA ELEVADOS. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP IV.

(30) Prioridade Unionista: 11/08/2005 EP 05107393.0

(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche Ag

(72) Inventor(es): ALEXANDER MACDONALD, BERND MICHAEL LOEFFLER, CYNTHIA ROCHA, ERIC WORTH

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064933 de 02/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017423 de 15/02/2007



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE
DPP-IV, USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV E MÉTODO PARA O
TRATAMENTO DE ENFERMIDADES ASSOCIADAS COM NÍVEIS DE
GLICOSE SANGUÍNEA ELEVADOS

5 Refere-se a presente invenção a novas composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de DPP-IV.

A enzima dipeptidil peptidase IV (EC.3.4.14.5, doravante abreviada para DPP-IV) está envolvida na regularização das atividades de vários hormônios. Em particular, a DPP-IV está degradando eficiente e rapidamente o peptídeo 1 semelhante a glucase (GLP-1), que é um dos mais potentes estimuladores da produção e secreção de insulina. A inibição de DPP-IV potencializará o efeito do GLP-1 endógeno, e conduzirá a concentrações de insulina de plasma mais altas. Em pacientes que padecem de tolerância a glicose prejudicada e diabetes mellitus do tipo 2, a concentração de insulina de plasma mais alta irá moderar a perigosa hiperglicemia e, conseqüentemente, irá reduzir o risco de danificação de tecido. Conseqüentemente, os inibidores de DPP-IV foram sugeridos como candidatos a drogas para o tratamento de tolerância a glicose prejudicada e diabetes mellitus do tipo 2 (por exemplo, Vilhauer, WO 98/19998). Outros estados da técnica relacionados podem ser encontrados em WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 e US 60 11155.

Existem três tipos de diabetes mellitus reconhecidos. O diabetes do Tipo I ou diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) é tipicamente de começo juvenil; a cetose desenvolve-se prematuramente na vida com sintomas muito mais sérios e tem uma perspectiva quase certa de posterior envolvimento vascular. O controle da diabetes do Tipo I é difícil e requer administração de insulina exógena. A diabetes do Tipo II ou diabetes mellitus não-dependente de insulina (NIDDM), de uma maneira geral desenvolve-se mais tarde na vida, é mais suave e tem um começo mais gradual. A diabetes do Tipo III é a diabetes relacionada com a má nutrição.

A diabetes do Tipo II é uma condição que representa uma ameaça importante para a saúde dos cidadãos do mundo ocidental. A diabetes do Tipo II é responsável por mais de 85% da incidência de diabetes no mundo todo e cerca de 160 milhões de pessoas padecem da diabetes do Tipo II. Espera-se que a incidência venha a aumentar consideravelmente dentro das próximas décadas, especialmente nos países em desenvolvimento. A diabetes do Tipo II está associada com morbidez e mortalidade prematura resultante de sérias complicações, por exemplo, enfermidade cardiovascular (Weir, G. C. Leahy J. L., (1994), Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus. Joslin's Diabetes Mellitus 13th Ed. (Eds. C. R. Kahn, G. C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 240-264). A diabetes do Tipo

II é caracterizada tanto por hiperglicemia de jejum quanto pós-prandial resultante de anormalidades na secreção de insulina e ação da insulina isto é, resistência à insulina (Weir, G. C. et al., vide supra). No estado resistente à insulina, os tecidos periféricos e o fígado exibem uma sensibilidade reduzida à insulina pelo que o estímulo de absorção de glicose no músculo e células de gordura pela insulina é entorpecida e a supressão da produção de glicose hepática pela insulina é incompleta.

A hiperglicemia em pacientes que sofrem de diabetes do Tipo II usualmente pode ser tratada inicialmente por dieta, mas eventualmente a maioria dos pacientes de diabetes do Tipo II têm de tomar agentes antidiabéticos orais e/ou injeções de insulina para normalizar seus níveis de glicose no sangue. A introdução de agentes hipoglicêmicos oralmente efetivos foi um desenvolvimento importante no tratamento de hiperglicemia pelo abaixamento dos níveis de glicose do sangue. Atualmente, os agentes antidiabéticos orais mais amplamente usados são as sulfoniluréias, as quais agem pelo aumento de secreção de insulina a partir do pâncreas (Lebovitz, H. E., (1994) Oral antidiabetic agents. Joslin's Diabetes Mellitus 13th Ed. (Kahn, C. R., Weir G. C., Eds.), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 508-529), as biguanidas (por exemplo, metformina) que atua no fígado e periferia por mecanismos desconhecidos (Bailey, C. J., Path, M. R. C., Turner R. C. (1996) N. Engl. J.

Med. 334: 574) e as tiazolidinodionas (por exemplo, rosiglitazona / Avandia®) que aumenta os efeitos da insulina nos locais visados periféricos (Plosker, G.L., Faulds, D., (1999) *Drugs*, 57(3), 409-438).

5 Estas terapias existentes que compreendem uma ampla variedade de derivados de biguanida, sulfoniluréia e tiazolidinodiona têm sido usadas clinicamente como agentes hipoglicêmicos. Entretanto, todas as três classes de compostos têm efeitos colaterais. As biguanidas, por exemplo, metformina, não são específicas e em determinados casos têm sido associadas com acidose lática, e precisam ser administradas durante um longo período de tempo, isto é, elas não são adequadas para administração crítica (Bailey et al., vide supra). As sulfoniluréias, muito embora tendo boa atividade hipoglicêmica, requerem grande cuidado durante o uso porque elas freqüentemente provocam séria hipoglicemia e são mais efetivas durante um período de cerca de dez anos. As tiazolidinodionas podem ocasionar aumento de peso após administração crônica (Plosker e Faulds, vide supra) e a troglitazona tem sido associada com a ocorrência de séria disfunção hepática.

25 No que se relaciona com o uso de inibidores de DPP-IV para o tratamento de diabetes e enfermidades relacionadas, existe ainda a necessidade de aumentar a eficácia da administração e de diminuir os efeitos colaterais potenciais. Descobriu-se agora, surpreendentemente, que novas composições farmacêuticas de

acordo com a presente invenção exibem vantagens sobre outras formulações que compreendem inibidores de DPP-IV já conhecidos na técnica.

Até recentemente, supunha-se de uma maneira geral que um inibidor de DPP-IV bem sucedido e potente tem de bloquear tanto quanto possível a atividade plasmática da forma solúvel de DPP-IV. Supunha-se que o plasma era o local de ação importante. Conseqüentemente, supunha-se que a capacidade de um inibidor de DPP-IV em inibir tão completamente quanto possível e durante tanto tempo quanto possível o DPP-IV de plasma fosse essencial (Ahren, B. et al. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV Improves Metabolic Control Over a 4-Week Study Period in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25, 869-875 (2002)). Descobriu-se agora, surpreendentemente, que o nível de plasma de um inibidor de DPP-IV é de menos importância do que se supôs anteriormente e que uma distribuição específica local de um inibidor de DPP-IV resulta em uma eficácia amplamente aumentada e em um tipo diferente de uma atividade anti-diabética com farmacologia aperfeiçoada. Em particular, constatou-se que uma distribuição específica local no trato gastrointestinal inferior, com particularidade o ílio, é mais desejável em seres humanos. Portanto, a presente invenção relaciona-se com uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-IV, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrointestinal inferior.

A não ser que de outro modo indicado, as definições seguintes são expostas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos usados para descreverem a invenção neste contexto.

5 O termo "trato gastrintestinal inferior" refere-se ao jejuno, íleo, ceco e cólon ascendente, preferentemente o íleo, ceco e cólon ascendente.

. o termo "intestino superior" refere-se ao estômago, incluindo piloro,, esfínctia piloral e bulbo
10 duodenal.

O termo "inibidor de DPP-IV" refere-se a um composto que exibe atividade inibidora de enzima dipeptidil peptidase IV. Essa atividade inibidora pode ser caracterizada pelo valor de IC_{50} . Um inibidor de
15 DPP-IV preferentemente exibe um valor de IC_{50} abaixo de $10 \mu M$, preferentemente abaixo de $1 \mu M$. Os valores IC_{50} de inibidor de DPP-IVs estão usualmente acima de $0,01 nM$, preferentemente acima de $0,1 nM$.

O termo "valor de IC_{50} " refere-se à con-
20 centração de inibidor, com particularidade inibidor de DPP-IV, sob o qual a atividade de DPP-IV é inibida em 50%.

Em detalhe, a presente invenção relaciona-se com uma composição farmacêutica que compreende um
25 inibidor de DPP-IV, caracterizada pelo fato de que o inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior, preferentemente o íleo. Essas composições são preferentemente administráveis de forma oral.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente, em que o inibidor de DPP-IV é liberado sob um pH superior a 7,0, preferentemente superior a 7,2.

A composição farmacêutica da presente invenção preferentemente compreende um revestimento. Esse revestimento é usado para conseguir a liberação do inibidor de DPP-IV no trato gastrintestinal inferior ou íleo, preferentemente o íleo. Quando as características de liberação do revestimento são escolhidas adequadamente, a fim de se conseguir a liberação do inibidor de DPP-IV no trato gastrintestinal inferior ou íleo. Revestimentos apropriados dissolvem-se sob o pH desejado, por exemplo, sob pH 7,0. Uma vez que o revestimento é dissolvido, o inibidor de DPP-IV é liberado a partir da composição e pode ser absorvido. Preferentemente, o revestimento é dissolvido e pelo menos 90 % do inibidor de DPP-IV são liberados dentro de 120 minutos depois da exposição ao pH desejado. Preferentemente, o revestimento é dissolvido depois da 30 a 60 minutos e o inibidor de DPP-IV é depois disso preferentemente completamente liberado dentro de 60 minutos. A liberação do inibidor de DPP-IV pode ser medida, por exemplo, *in vitro* por métodos comumente conhecidos daqueles versados na técnica.

Exemplos de revestimentos adequados são, por exemplo, copolímeros de ácido metacrílico, metil

metacrilato, etilmetacrilato, metiacrilato e as suas misturas. Esses revestimentos são encontrados disponíveis comercialmente, por exemplo, como "Eudragit S", "Eudragit L", "Eudragit RS", "Eudragit RL" e "Eudragit FS", preferentemente "Eudragit S" e "Eudragit RS", com maior preferência "Eudragit S".

Outra concretização preferida da presente invenção é uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente, em que a composição é um comprimido ou uma cápsula. Esses comprimidos ou cápsulas podem compreender preferentemente um revestimento. Uma outra concretização da presente invenção refere-se aos comprimidos ou cápsulas tais como definidos anteriormente, nos quais o comprimido ou cápsula compreende pílulas revestidas. Esses comprimidos ou cápsulas constituem individualmente concretizações separadas da presente invenção.

Uma composição farmacêutica preferida, tal como aquela definida anteriormente, compreende uma em que pelo menos 80%, preferentemente pelo menos 90%, com maior preferência pelo menos 95% do inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior, com particularidade o íleo. Preferentemente, menos do que 10%, com maior preferência nenhum, do inibidor de DPP-IV é liberado antes do trato gastrintestinal inferior ou do íleo. Preferentemente menos do que 10%, com maior preferência nenhum, do inibidor de DPP-IV é liberado no duodeno.

Na composição farmacêutica tal como definida anteriormente, prefere-se que o inibidor de DPP-IV seja liberado com um retardamento de 15 minutos, com maior preferência 30 a 60 minutos, sob pH 7,0, com maior preferência pH 7,2.

É particularmente preferida uma composição farmacêutica, tal como definida anteriormente, que compreende 10 a 1000 mg de inibidor de DPP-IV, com particularidade uma composição farmacêutica que compreende 10 a 400 mg do inibidor de DPP-IV, com maior preferência 100 a 400 mg.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente, em que o inibidor de DPP-IV exibe uma atividade biológica que é caracterizada por um valor de IC_{50} inferior a $10\mu M$, com maior preferência abaixo de $1\mu M$. Preferentemente, o inibidor de DPP-IV é ainda caracterizado por um valor de IC_{50} acima de $0,01\text{ nM}$, preferentemente acima de $0,1\text{ nM}$. Valores de IC_{50} podem ser determinados por meio de métodos amplamente conhecidos daquele versado na técnica, por exemplo, pelo método descrito neste documento.

Um número de inibidores de DPP-IV foi reportado nos últimos anos, por exemplo, nos seguintes documentos:

WO9946272, WO9819998, WO9308259, WO9116339,
WO2005058901, WO2005056541, WO2005051950, WO2005051949,
WO2005047297, WO2005044195, WO2005042488, WO2005040095,

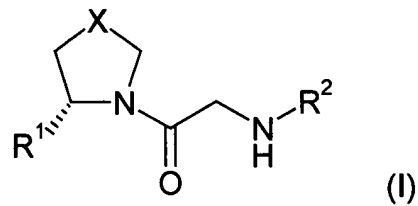
WO2005037828, WO2005037779, WO2005033106, WO2005033099,
WO2005026148, WO2005025554, WO2005023762, WO2005021550,
WO2005021536, WO2005012312, WO2005012308, WO2005011581,
WO2005003135, WO2004112701, WO2004111041, WO2004110436,
5 WO2004108730, WO2004103993, WO2004103276, WO2004101514,
WO2004099185, WO2004099134, WO2004096806, WO2004092128,
WO2004089362, WO2004087053, WO2004076434, WO2004076433,
WO2004071454, WO2004069162, WO2004067509, WO2004064778,
WO2004058266, WO2004052850, WO2004050658, WO2004050656,
10 WO2004050022, WO2004048379, WO2004048352, WO2004046106,
WO2004043940, WO2004041795, WO2004037181, WO2004037169,
WO2004033455, WO2004032836, WO2004026822, WO2004018468,
WO2004014860, WO2004007468, WO2004007446, WO03101958,
WO03101449, WO03095425, WO03084940, WO03072556,
15 WO03057144, WO03024965, WO03015775, WO03004498,
WO03004496, WO03002595, WO03002593, WO03002553,
WO03002531, WO03002530, WO03000181, WO03000180,
WO02083128, WO02076450, WO0202560, WO0196295,
WO0168603, WO0155105, WO0134594, WO0034241, US6617340,
20 US6548481, US6172081, US6124305, US6110949, US6107317,
US6011155, US5939560, US5543396, US2005153973,
US2005143377, US2005137224, US2005131019, US2005130981,
US2005107390, US2005107308, US2005065144, US2005043299,
US2005043292, US2005038020, US2005004205, US2004259903,
25 US2004259902, US2004259843, US2004235752, US2004229848,
US2004209891, US2004152745, US2004121964, US2004116328,
US2004082607, US2004082497, US2003216450, US2003216382,
US2003195188, US2003148961, US2003130281, US2003096857,

US2003087950, US2003078247, US2001020006, JP2005170792,
 JP2004244412, JP2004026820, JP2004002368, JP2004002367,
 JP2003327532, JP2003300977, JP2002265439, EP1541551,
 EP1541148, EP1541143, EP1535907, EP1535906, EP1506967,
 5 EP1489088, EP1457494, EP1426366, EP1354882, EP1338595,
 EP1333025, EP1323710, EP1308439, EP1258480, EP1184388,
 EP1043328, DE10327439, DE10254304, DE10251927,
 DE10238477, DE10238470, DE10109021, DD296075,
 AU2003261487.

10 Inibidores de DPP-IV adequados incluem,
 sendo que não se fica limitado aos mesmos, aqueles des-
 critos nos documentos referenciados anteriormente.

A referência neste contexto a um inibidor
 de DPP-IVs inclui uma referência a sais, ésteres e seus
 15 derivados farmacêuticamente aceitáveis.

Nas composições farmacêuticas de acordo
 com a presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode pre-
 ferentemente ser um composto da fórmula (I)



20 em que

R^1 é H ou CN,

R^2 é $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-$
 $C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$; ou

tetralinil, tetraidroquinolinil ou tetraidroiso-
 25 quinolinil, grupo de tetralinil, tetraidroquino-

linil ou tetraidroisoquinolinil esse que poderá ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃,

5 R³ é hidrogênio, alquila inferior, benzil, hidroxila benzil ou indolilmetilrno,

R⁴ é hidrogênio ou alquila inferior, ou

R³ e R⁴ são ligados um ao outro para formarem um anel

10 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão vinculados e -R³-R⁴- é -(CH₂)₂₋₅,

R⁵ é heteroaril de 5-elementos, heterociclil bi- ou tricíclico, ou aminofenil; opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste

15 de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, CF₃, trifluoroacetil, tiofenil, fenil, heteroaril e heterociclil monocíclico, fenil, heteroaril ou heterociclil monocíclico esse que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3

20 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila lower, benziloxil, halogênio, CF₃, CF₃-O, CN e NH-CO-alquila inferior,

25 R⁶ é a) piridinil ou pirimidinil, que é substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de aril e heteroaril, grupo de aril ou heteroaril esse

que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃,

5 ou b) heteroaril de 5-elementos ou heterociclil bi- ou tricíclico, heteroaril de 5-elementos ou heterociclil bi- ou tricíclico esse que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do

10 grupo que consiste de alquila inferior, carbonil, aril e heteroaril, grupo de aril ou heteroaril esse que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila

15 inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃, e grupo de carbonil esse que pode ser opcionalmente substituído com alquila inferior, alcoxila inferior, alquila inferior, halogênio, CN, CF₃, aril, ou heteroaril, grupo de aril ou heteroaril esse

20 que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃,

R⁷ é aminofenil, naftil ou quinolinil, opcionalmente

25 substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN e CF₃,

X é C(R⁸, R⁹) ou S,

R⁸ e R⁹ independentemente um do outro são H ou alquila inferior,

n é 0, 1 ou 2,

5 e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os inibidores de DPP-IV de acordo com a fórmula (I) preferentemente incluem aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

- (2S)-1-[[[(1R/S)-1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-ilamino)-
10 acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(2R/S)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(2R/S)-1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
15 (2S)-1-[[[(1S)-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(1S)-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(1S)-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-
20 etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(1S)-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[(1S)-1-Metil-2-(3-metil-indol-1-il)-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
25 (2S)-1-[[[(1S)-2-(5-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[[2-(5-Brom-2,3-diidro-indol-1-il)-etilamino]-

acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(7-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-
acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(2-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-
5 acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(5-fenil-2,3-diidro-indol-1-
il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
10 (2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(2-fenil-indol-1-il)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[(1S)-2-Carbazol-9-il-1-metil-etilamino]-
acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(6-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-
15 acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(7-metil-indol-1-il)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(7-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-
acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
20 (2S)-1-[[2-(4-Clor-indol-1-il)-etilamino]-acetil]-
pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[[2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-
acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5,6-Dimetoxi-indol-1-il)-1-metil-
25 etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5,6-Dimetoxi-3-trifluoroacetil-indol-
1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-
carbonitrilo,

- (2S)-1-({(1S)-2-[6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-diidro-indol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{(1S)-1-Metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 5 (2S)-1-{{2-(quinolin-6-iloxi)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{2-(3-N,N-dimetilamino-fenoxi)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 10 (2S)-1-{{(1S)-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{(1R)-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{(1S)-2-(3-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-
- 15 etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 20 (2S)-1-({2-[2-(4-Benziloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 25 (2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-

etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina,
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
5 etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
10 (2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-
pirrolidina,
(2S)-1-({2-[6-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-
15 acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-
2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-
20 2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-
25 etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-
acetil)-pirrolidina,
(2S)-1-({2-[4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-

etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-
ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino}-
5 acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-
il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
10 (2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-
4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(2-Etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-
15 il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-
tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-
20 il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-
oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
25 carbonitrilo,
(2S)-1-{{1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-
ciclopentilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-

ciclobutilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-
ciclopropilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-
5 etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-
ciclopentilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-
ciclobutilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
10 (2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-
4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
15 (2S)-1-({2-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-
4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
20 (2S)-1-({1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-({1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
25 carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(2-fenil-oxazol-4-il)-
etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(2-fenil-tiazol-4-il)-

etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-
etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-
5 etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-
pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([3-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-
10 propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, meta-
nossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-
trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
15 sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-
trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([3-(5-Etil-3-fenil-pirazol-1-il)-
1,1-dimetil-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
20 carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-
3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(3-metil-5-piridin-
25 3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([3-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-
pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino]-acetil)-

- pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-({3-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-
pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
5 sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(3-fenil-5-
trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([3-(5-Isopropil-3-fenil-pirazol-1-
il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
10 carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-
thiophen-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-
15 4-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(6-
metil-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo metanossulfônico,
20 sal de ácido (2S)-1-([3-(5-Ciclopropil-3-fenil-pirazol-
1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-
2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
25 carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-({3-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-5-
metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,

- sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- 5 sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- 10 sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- 15 (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 20 (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, metanossulfônico,
- 25 sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-2-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-

- carbonitrilo, metanossulfônico,
sal de ácido (2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-
imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
5 sal de ácido (2S)-1-[(6R/S)-(2-Metoxi-5,6,7,8-
tetraidro-quinolin-6-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-
carbonitrilo, metanossulfônico,
(2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-
propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
10 (2S)-1-{{(1S)-1-Metil-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{(1S)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-
metil-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{(1S)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-
15 il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
(2S)-1-{{(1S)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-
[1,2,4]triazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
20 (2S)-1-{{(1S)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-
etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
25 (2S)-1-{{2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de cloridrato,
(2S)-1-{{2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-

- dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de cloridrato,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
5 sal de cloridrato,
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de cloridrato,
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-
10 etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-
piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
15 (2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-
piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-
piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
20 carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-
ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-{{2-([3,3']Bipiridinil-6-ilamino)-1,1-dimetil-
25 etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({2-[5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-

- carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
- 5 (2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
(2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
10 cloridrato,
(2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de cloridrato,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(6-fenil-piridin-2-ilamino)-
15 etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
- 20 (2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
25 sal de ácido metanossulfônico,
(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({2-[6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({2-([2,3']Bipiridinyl-6-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({2-[6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-(6-m-tolyl-piridin-2-ilamino)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-

- etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-
1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo,
- 5 (2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-
dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-
10 etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(2-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{2-(4-Fenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 15 (2S)-1-({2-[4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{2-(8H-Indeno[1,2-d]tiazol-2-ilamino)-
etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
- 20 (2S)-1-{{2-(5-Metil-4-fenil-tiazol-2-ilamino)-
etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de
cloridrato,
(2S)-1-{{2-(4,5-Difenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de cloridrato,
- 25 (2S)-1-{{2-(4-Benzoil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

- (2S)-1-({2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-([2-(4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 5 (2S)-1-([2-(4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 10 (2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-([2-(4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 15 metanossulfônico acid salt,
- (2S)-1-([2-(4,5,6,7-Tetraidro-benzotiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-([1,1-dimetil-2-(6-etoxicarbonyl-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- 20 (2S)-1-([1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- 25 (2S)-1-([2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

- (2S)-1-{{2-(Benzotiazol-2-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{2-(Benzooxazol-2-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 5 (2S)-1-{{2-(Benzooxazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 10 sal de ácido metanossulfônico,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- 15 nico,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- sal de ácido metanossulfônico,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirroli-
- 20 dina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino}-acetil}-pirroli-
- dina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- 25 (2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- nico,

- (2S)-1-({2-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico
- (2S)-1-({2-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanossulfônico,
- (2S)-1-({3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(5-Metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(5-Metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(5-Metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

5 (2S)-1-({2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

10 (2S)-1-({[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({[1,1-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

15 (2S)-1-({2-(1,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({2-[2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

20 (2S)-1-({2-[2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({2-[2-(3-Etoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

25 (2S)-1-({2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-

- 4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-
- 5 pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1H-
- 10 imidazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 15 (2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 20 (2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-p-tolyl-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 25 (2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, e
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-acetamidofenil)-5-metil-

1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV de
5 acordo com a fórmula (I) é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- (2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 10 (2S)-1-({[(1S)-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({(2R/S)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-2-
15 ilamino)-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- 20 (2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({[(1S)-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-
25 etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

- (2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-
acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-
ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
5 (2S)-1-{{(1S)-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-
etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Benziloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-
10 etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{(1S)-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-
etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-
etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
15 (2S)-1-{{(1S)-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-
etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-
etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-
20 1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-
1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-
propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
25 (2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-
[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-
2-carbonitrilo,
(2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-

imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

5 (2S)-1-([1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-([2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

10 (2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

15 (2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil)-

20 pirrolidina-2-carbonitrilo, e

(2S)-1-([1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

25 Com maior preferência, o inibidor de DPP-IV da fórmula (I) é

(2S)-1-([2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou

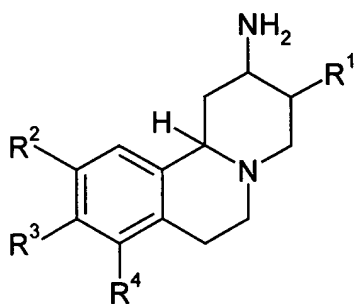
(2S)-1-{{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

(2S)-1-{{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo é preferentemente usado na forma de sal de mesilato

Os compostos da fórmula (I) e métodos para a sua preparação foram expostos e descritos na WO 03/037327.

10

Adicionalmente, nas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode ser preferentemente, um composto da fórmula (II)



(II)

15

em que

R^1 é $-C(O)-N(R^5)R^6$ ou $-N(R^5)R^6$;

R^2 , R^3 e R^4 são cada um deles independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcoxila inferior ou alquenila inferior, em que alquila inferior, alcoxila inferior e alquenila inferior podem ser opcionalmente substituídos por alcóxicarbonil inferior, aril ou heterociclil;

20

R⁵ é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior halogenado ou cicloalquila;

R⁶ é alquilsulfonil inferior, alquilsulfonil inferior halogenado, cicloalquilsulfonil, alquilcarbonil inferior, alquilcarbonil inferior halogenado, cicloalquilcarbonil; ou

R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 4-, 5- 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente um outro heteroátomos selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alquila inferior halogenado, oxo, dioxo e/ou ciano; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Inibidores de DPP-IV de acordo com a fórmula (II) preferentemente incluem aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona,
 (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-3-il-metanona,
 (RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azetidín-1-il-metanona,
 (SS)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-

- hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-3-carbonil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-
5 ona,
(-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-
ona,
(+)-(R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
10 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-
ona,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
piperidin-2-ona,
15 (RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-pirrolidin-
2-ona,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
20 pirrolidin-2-ona,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-etil-
pirrolidin-2-ona,
(RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
25 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-diidro-
1H-piridin-2-ona,
1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-azepan-2-

- ona,
(RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
- 5 (RS,RS,RS)-3-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilamina,
(S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
- 10 ilamina,
(SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
(RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
- 15 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
- 20 (S)-1-((R,R,R)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
- 25 pirrolidin-2-ona,
(R,R,R,R)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-piperidin-2-ona,
- (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-propionamida,
- 10 (RS,RS,RS)-N-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-butiramida, ácido ((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-amida ciclopropanocarboxílico,
- 15 (SR)-1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- (RS,RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- 20 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- (R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- 25 3-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-oxazolidin-

2-ona,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-
 [1,3]oxazinan-2-ona,
 5 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
 pirrolidin-2-ona,
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-
 10 fluorometil-oxazolidin-2-ona,
 1-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-3-metil-
 pirrolidin-2-ona, e
 3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 15 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
 oxazolidin-2-ona,
 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV da
 fórmula (II) é selecionado a partir do grupo que con-
 20 siste de:

(RS,RS,RS)-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-tiazolidin-
 3-il-metanona,
 (-)-(S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
 25 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-piperidin-2-
 ona,
 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-

- hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
pirrolidin-2-ona,
(RS,RS,RS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5,6-diidro-
5 1H-piridin-2-ona,
(S,S,S)-3-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-
ilamina,
(R)-1-((S,S,S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
10 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
pirrolidin-2-ona,
(S,S,S,S)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-
pirrolidin-2-ona,
15 1-((RS,RS,RS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
piperidin-2-ona,
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-
20 il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
(R)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-
1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-
il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
3-((2RS,3RS,11bRS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-
25 hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-5-metil-
oxazolidin-2-ona,
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Com maior preferência, o inibidor de DPP-IV da fórmula (II) é:

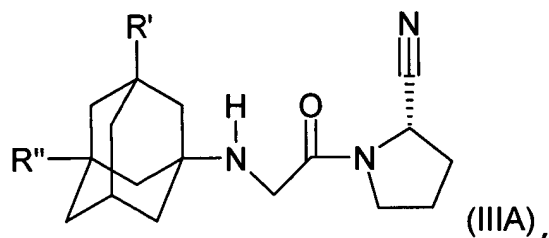
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona, ou

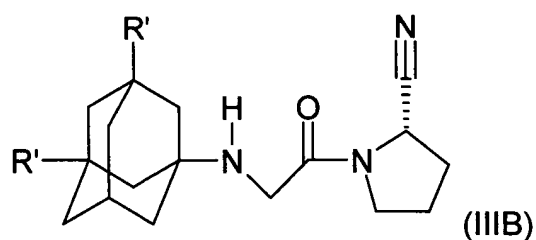
(S,S,S,S)-1-(2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis. Dá-se preferência a (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (II) e métodos para a sua preparação foram descritos em WO 2005/000848.

Adicionalmente, nas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode preferentemente ser um composto da fórmula (IIIA) ou (IIIB)





em que R' representa hidroxila, C₁-C₇-alcoxila, C₁-C₈-
 alcanoiloxila, ou R₅R₄N-CO-O-, em que R₄ e R₅ indepen-
 dentemente são C₁-C₇-alquila ou fenil que é não-
 5 substituído ou substituído por um substituinte selecio-
 nado a partir de C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcoxila,
 halogênio e trifluorometil e em que R₄ adicionalmente é
 hidrogênio; ou R₄ e R₅ em conjunto representam C₃-C₆ al-
 quileno; e R'' representa hidrogênio; ou R' e R'' inde-
 10 pendentemente representam C₁-C₇-alquila; na forma livre
 ou na forma de um sal de adição ácida farmacologicamente
 aceitável.

Os inibidores de DPP-IV da fórmula (IIIA)
 ou (IIIB) foram expostos e descritos em detalhes em
 15 WO00/34241.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV da
 fórmula (IIIA) ou (IIIB) é selecionado a partir dos
 compostos descritos especificamente em WO00/34241.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV da
 20 fórmula (IIIA) ou (IIIB) é selecionado a partir do gru-
 po que consiste de
 pirrolidina, 1-[[[3,5-dimetil-1-adamantil)amino]-
 acetil]-2-ciano-, (S)-;
 pirrolidina, 1-[[[3-etil-1-adamantil)amino]acetil]-2-
 25 ciano-, (S)-;

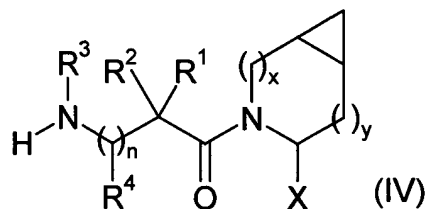
- pirrolidina, 1-[[[(3-metoxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- pirrolidina, 1-[[[3-[[[(t-butilamino)carbonil]oxi]-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- 5 pirrolidina, 1-[[[3-[[[(4-metoxifenil)amino]carbonil]oxi]-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- pirrolidina, 1-[[[3-[[[(fenilamino)carbonil]oxi]-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- pirrolidina, 1-[[[(5-idroxi-2-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- 10 pirrolidina, 1-[[[(3-acetiloxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- pirrolidina, 1-[[[3-[[[(diisopropil)amino]carbonil]oxi]-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- 15 pirrolidina, 1-[[[3-[[[(cicloexil)amino]carbonil]oxi]-1-adamantil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-; e
- pirrolidina, 1-[[[(3-etoxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-, (S)-;
- ou, em cada caso, um sal de adição ácida farmacêutica-
- 20 mente aceitável do mesmo.

Com maior preferência, o inibidor de DPP-IV da fórmula (IIIA) ou (IIIB) é:

- 2-Pirrolidinacarbonitrilo, 1-[[[(3-idroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)amino]acetil]-, (2S)-, ou um sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável do mesmo. Este composto também é chamado de
- 25 pirrolidina, 1-[[[(3-idroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-, (S), ou (S)-1-[2-((5S,7S)-3-idroxi-adamantan-

1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou Vildagliptin. Todos os inibidores de DPP-IV específicos da fórmula (IIIA) ou (IIIB) mencionados anteriormente foram expostos e descritos em W000/034241.

5 Adicionalmente, nas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode ser preferentemente um composto da fórmula (IV)



10 em que x é 0 ou 1 e y é 0 ou 1, a partir do momento em que

x = 1 quando y = 0 e

x = 0 quando y = 1; e em que

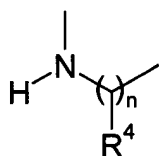
n é 0 ou 1 ;

15 X é H ou CN ;

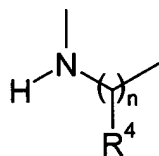
R¹, R², R³ e R⁴ são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, bicicloalquila, tricicloalquila, alquilcicloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilcicloalquila, hidroxicicloalquila, hidroxibicicloalquila, hidroxitricicloalquila, bicicloalquilalquila, alquiltioalquila, arilalquilalquila, cicloalquenila, aril, aralquila, heteroaril, heteroarilalquila, cicloheteroalquila ou
20 cicloheteroalquilalquila; todos eles opcionalmente
25

substituídos através de átomos de carbono disponíveis com 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos selecionados a partir de hidrogênio, halo, alquila, polihaloalquila, alcoxila, haloalcoxila, polihaloalcoxila, alcoxicarbonil, alqueni-
5 la, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, polioalquila, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, hidroxila, hidroxialquila, nitro, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonil,
10 acil, alcoxicarbonil, aminocarbonil, alquinilaminocarbonil, alquilaminocarbonil, alquenilaminocarbonil, alquilacarboniloxila, alquilacarbonilamino, arylcarbonilamino, alquilasulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonil, aminossulfinil,
15 aminossulfonil, alquilsulfinil, sulfonamido ou sulfonil ; e R^1 e R^3 podem ser opcionalmente tomados em conjunto para formarem $-(CR^5R^6)_m-$ em que m é de 2 a 6, e R^5 e R^6 são o mesmo ou diferentes e são selecionados independentemente a partir de hidroxila, alcoxila, H, alquila,
20 alquenila, alquinila, cicloalquila, halo, amino, amino substituído, cicloalquilalquila, cicloalquenila, aril, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, alquilacarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, ou alquilaminocarbonilamino, ou R^1 e R^4 podem ser opcionalmente tomados em conjunto para formarem $-(CR^7R^8)_p-$ em
25 que p é de 2 a 6, e

R⁷ e R⁸ são o mesmo ou diferentes e são selecionados independentemente a partir de hidroxila, alcoxila, ciano, H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, halo, amino, amino
 5 substituído, aril, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, ou alquilaminocarbonilamino, ou opcionalmente
 10 R¹ e R³ em conjunto com



formam um anel de 5 a 7 elementos que contém um total de 2 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, S, SO, ou SO₂ ; ou opcionalmente R¹ e R³ em conjunto com



15 formam um anel de cicloheteroalquila de 4 a 8 elementos, em que o anel de cicloheteroalquila é dotado de um anel de aril opcional fundido ao mesmo ou um anel de cicloalquila de 3 a 7 elementos opcional fundido ao
 20 mesmo;

incluindo todos os seus estereoisômeros;

e um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um éster de pró-droga do mesmo, e todos os seus estereoisômeros.

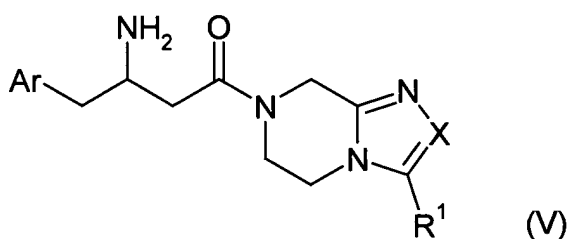
Dos inibidores de DPP-IV da fórmula (IV), são preferidos aqueles em que R^3 é H, R^1 é H, alquila, cicloalquila, bicicloalquila, tricicloalquila, alquilacicloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilacicloalquila, hidroxicicloalquila hidroxibicicloalquila, ou hidroxitricicloalquila, R^2 é H ou alquila, n é 0, X é CN.

Os inibidores de DPP-IV da fórmula (IV) foram expostos e descritos em detalhe na WO01/68603.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV da fórmula (IV) é selecionado a partir dos compostos especificamente descritos em WO01/68603.

Com maior preferência, o inibidor de DPP-IV da fórmula (IV) é 2-Azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, 2-[(2S)-amino(3-hidroxitriciclo[3.3.1.13,7]dec-1-il)acetil]-, (1S,3S,5S)-, ou um sal de adição ácida do mesmo farmacologicamente aceitável. Este composto também é chamado de (1S,3S,5S)-2-[(S)-2-amino-2-(3-idroxi-adamantan-1-il)-acetil]-2-aza-bicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, ou Saxagliptin. Todos os inibidores de DPP-IV da fórmula (IV) específicos mencionados anteriormente foram expostos e descritos na WO01/68603.

Adicionalmente, nas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, o inibidor de DPP-IV pode ser preferentemente um composto da fórmula (V)



Ar é fenil que é não-substituído ou substituído com 1-5 de R³, em que R³ é selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de:

- 5 (1) halogêneo
- (2) C₁₋₆ alquila, que é linear ou ramificado e é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios,
- (3) OC₁₋₆ alquila, que é linear ou ramificado e é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios,
- 10 e
- (4) CN;

X é selecionados a partir do grupo que consiste de:

- (1) N, e
- (2) CR²;

15 R¹ e R² são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de:

- (1) hidrogênio,
- (2) CN,
- (3) C₁₋₁₀ alquila, que é linear ou ramificado e que
- 20 é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios ou fenil, que é não-substituído ou substituído com 1-5 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆alquila, em que o CO₂C₁₋₆ alquila é li-
- 25 near ou ramificado,

(4) fenil que é não-substituído ou substituído com 1-5 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e

5 CO₂C₁₋₆alquila, em que o CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificado, e

(5) um heterociclo de 5- ou 6-elementos que pode ser saturado ou insaturado que compreende 1-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de
10 N, S e O, sendo o heterociclo não-substituído ou substituído com 1-3 substituintes selecionados independentemente a partir de oxo, OH, halogênio, C₁₋₆-alquila, e OC₁₋₆-alquila, em que o C₁₋₆-alquila e o OC₁₋₆-alquila são lineares ou ramificados e opcio-
15 nalmente substituídos com 1-5 halogênios;

R⁴ é C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificado e que é não-substituído ou substituído com 1-5 grupos selecionados independentemente a partir de halogênio, CO₂H, e
20 CO₂C₁₋₆-alquila, em que o CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificado;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e os seus estereoisômeros individuais.

Os inibidores de DPP-IV da fórmula (V) foram expostos e descritos de forma detalhada na
25 WO03/004498.

Preferentemente, o inibidor de DPP-IV da fórmula (V) é selecionado a partir dos compostos descritos especificamente na WO03/004498.

Com maior preferência, o inibidor de DPP-IV da fórmula (V) é:

1,2,4-Triazol[4,3-a]pirazina, 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetraidro-3-(trifluorometil)-, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, preferentemente 1,2,4-Triazol[4,3-a]pirazina, 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetraidro-3-(trifluorometil)-, fosfato (1:1). Este composto também é referido como (R)-3-Amino-1-(3-trifluorometil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona, ou Sitagliptin e foi exposto e descrito em W003/004498.

Particularmente preferida é a composição farmacêutica descrita anteriormente, em que o inibidor de DPP-IV é selecionado a partir do grupo que consiste de

(2S)-1-{{2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{{1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
 (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
 (S,S,S,S)-1-(2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona,
 (S)-1-[2-((5S,7S)-3-Hidroxi-adamantan-1-ilamino)-

acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(1S,3S,5S)-2-[(S)-2-Amino-2-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-
acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrilo, e
(R)-3-Amino-1-(3-trifluorometil-5,6-diidro-8H-
5 [1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-
fenil)-butan-1-ona,
e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Em uma concretização de maior preferência,
o inibidor de DPP-IV é (2S)-1-([2-(5-Metil-2-fenil-
10 oxazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-
carbonitrilo, ou um sal farmacologicamente aceitável do
mesmo, com maior preferência o mesilato.

Em uma outra concretização de maior prefe-
rência, o inibidor de DPP-IV é (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-
15 (4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-
pirrolidina-2-carbonitrilo, ou um sal farmacologicamente
aceitável do mesmo.

Em uma outra concretização de maior prefe-
rência, o inibidor de DPP-IV é (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-
20 Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-
pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-
pirrolidin-2-ona, ou um sal farmacologicamente aceitável
do mesmo.

Em uma outra concretização de maior prefe-
25 rência, o inibidor de DPP-IV é (S,S,S,S)-1-(2-Amino-
9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-
a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona, ou um sal
farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em uma outra concretização de maior preferência, o inibidor de DPP-IV é (S)-1-[2-((5S,7S)-3-hidroxi-adamantan-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra concretização de maior preferência, o inibidor de DPP-IV é (1S,3S,5S)-2-[(S)-2-Amino-2-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma outra concretização de maior preferência, o inibidor de DPP-IV é (R)-3-Amino-1-(3-trifluorometil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(2S)-1-{{2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo é preferentemente usado na forma de um sal de mesilato.

(R)-3-Amino-1-(3-trifluorometil-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-butan-1-ona é preferentemente usado na forma de um sal de fosfato.

A não ser que de outro modo indicado, o significado e escopo dos vários termos usados para descrever os inibidores de DPP-IV anteriormente são os mesmos que estão expostos nas WO 03/037327, WO 2005/000848, WO00/34241, WO01/68603 e WO03/004498 respectivamente. Os termos podem ter, por exemplo, os se-

guintes significados:

O termo "inferior" é usado para significar um grupo que consiste de um a sete, um a seis, preferentemente de um a quatro átomos de carbono(s).

5 O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, preferentemente a flúor, bromo e cloro, com maior preferência a flúor e cloro. Com maior preferência halogênio é flúor.

O termo "alquila", isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia normal ou ramificada, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

10 Os grupos de alquila podem ser opcionalmente substituídos por exemplo, com halogênio, hidroxila, alcoxila inferior, carbonil alcoxila inferior, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ e/ou $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$. São preferidos os grupos de alquila não-substituído.

20 O termo "alquila inferior", isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a seis ou de um a sete átomos de carbono, preferentemente um a quatro átomos de carbono.

25 Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, s-butil, isobutil, t-butil, n-pentil, 3-metilbutil, n-hexil, 2-etilbutil e assemelhados. Resíduos de alquila inferior

preferíveis são metil e etil, com metil sendo especialmente preferido. Um grupo de alquila inferior pode ter opcionalmente um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em conexão com o termo "alquila".

5 Preferem-se os grupos de alquila inferior não-substituído.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila inferior.

10 Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila, butoxila, isobutoxila e hexioxila. Os grupos de alcoxila e alcoxila inferior podem ter opcionalmente um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em co-
15 nexão com o termo "alquila". São preferidos os grupos de alcoxila e de alcoxila inferior não-substituído.

O termo "alquila inferior halogenado" refere-se a um grupo de alquila inferior em que pelo menos um dos hidrogênios do grupo de alquila inferior é
20 substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometil, difluorometil, fluorometil e clorometil, com o fluorometil sendo especialmente pre-
25 ferido.

O termo "alcoxicarbonil inferior" refere-se ao grupo R'-O-C(O)-, em que R' é alquila inferior.

O termo "cicloalquila" refere-se a um ra-

dical carbocíclico monovalente de três a seis, preferentemente de três a cinco átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e cicloexil, com ciclopropil e ciclobutil sendo preferidos. Esses resíduos de cicloalquila podem opcionalmente ser mono-, di- ou tri-substituídos, independentemente, por alquila inferior ou por halogênio.

O termo "aril" relaciona-se com o grupo de fenilo u naftil, preferentemente o grupo de fenil, que pode ser opcionalmente mono- ou multiplamente substituído por alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, CF₃, hidroxila, NO₂, NH₂, N(H, alquila inferior), N(alquila inferior)₂, carboxila, aminocarbonil, fenil, benzil, fenoxi, e/ou benziloxi. Substituintes preferidos são alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e/ou CF₃. O termo "aril" também pode referir-se a um radical mono- ou policarbocíclico monovalente aromático, tal como fenil ou naftil, preferentemente fenil, que pode opcionalmente ser mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, por alquila inferior, alcoxila inferior, halo, ciano, azido, amino, di-alquila inferior amino ou hidroxila.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5- ou 6-elementos que pode compreender 1, 2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre tais como furil, pirrolil, piridil, 1,2-, 1,3- e 1,4-diazinil, tienil, oxazolil, oxadiazol-

lil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil ou imidazolil. Um grupo de heteroarila poderá ter opcionalmente um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em conexão com o termo "aril".

5 O termo "heteroarila de 5-elementos" refere-se a um anel aromático de 5-elementos que pode compreender de 1 a 4 átomos selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre tais como furil, tienil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, 10 tiazolil, isotiazolil, oxadiazolil tais como 1,3,4- e 1,2,4-oxadiazolil, triazolil ou tetrazolil. Grupos de heteroarila de 5-elementos preferidos são oxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, 1,3,4- e 1,2,4-oxadiazolil e tiazolil. Um grupo de heteroarila de 5- 15 elementos pode ser opcionalmente substituído com alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, CF₃, trifluoroacetil, aril, heteroarila, e carbonil, grupo de carbonil esse que poderá opcionalmente substituído com alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, 20 CF₃, aril, ou heteroarila.

 O termo "um anel heterocíclico saturado ou não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre" refere-se a um anel 25 heterocíclico não-aromático, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alquila inferior halogenado, oxo, dioxo e/ou ciano. Esses anéis

heterocíclicos saturado são, for example pirrolidinil, piperidinil, azepanil, [1,2]tiazinanil, [1,3]oxazinanil, oxazolidinil, tiazolidinil ou azetidil. Exemplos desses anéis heterocíclicos insaturados são 5,6-
5 diidro-1H-piridin-2-ona, pirrolinil, tetraidropiridina ou diidropiridina.

O termo "heterociclil" refere-se a um resíduo N-heterocíclico aromático ou saturado de 5- ou 6-
elementos, que pode conter opcionalmente um outro átomo
10 de nitrogênio ou oxigênio, tal como imidazolil, pirazolil, tiazolil, piridil, pirimidil, morfolino, piperazino, piperidino ou pirrolidino, preferentemente piridil, tiazolil ou morfolino. Esses anéis heterocíclicos podem ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos,
15 independentemente, por alquila inferior, alcoxila inferior, halo, ciano, azido, amino, di-alquila inferior amino ou hidroxila. Substituente preferível é alquila inferior, com metil sendo o preferido.

O termo "heterociclil monocíclico" refere-se a heterociclos monocíclicos não-aromáticos com 5 ou
20 6 elementos de anel, que compreendem 1, 2 ou 3 hetero átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos de heterociclil monocíclico adequados são piperidinil e morfolinil. Um heterociclil monocíclico pode ser substituído com alquila inferior.
25

O termo "heterociclil bi- ou tricíclico" refere-se a grupos aromáticos bicíclicos ou tricíclicos

que compreendem dois ou três anéis de 5- ou 6-
elementos, em que um ou mais anéis podem compreender 1,
2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxi-
gênio e/ou enxofre, e que podem ser parcialmente hidro-
5 genados. Exemplos de grupos de heterociclil bi- ou
tricíclico são, por exemplo, indolil, aza-indolil tais
como 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-aza-indolil, indolinil
carbazolil, benzotiofenil, benzotiazolil, benzooxazo-
lil, benzimidazolil, 4,5,6,7-tetraidro-tiazol[5,4-
10 c]piridinil, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolil, 8H-
indeno[1,2-d]tiazolil e quinolinil. Grupos de hetero-
ciclil bi- ou tricíclicos preferidos são benzotiazolil
e 4,5,6,7-tetraidro-tiazol[5,4-c]piridinil. Um grupo
heterocíclico bi- ou tricíclico pode ter opcionalmente
15 um padrão de substituição tal como foi descrito anteri-
ormente em conexão com o termo "heteroaril de 5-
elementos".

O termo "sais farmacologicamente aceitá-
veis" abrange sais dos compostos da fórmula (I) com á-
20 cidos orgânicos ou inorgânicos, tais como ácido clorí-
drico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúri-
co, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, áci-
do maléico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succí-
nico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido
25 salicílico, ácido p-toluenossulfônico e assemelhados,
que são não tóxicos para organismos vivos. Sais prefe-
ridos com ácidos são formatos, maleatos, citratos, clo-
ridratos, bromidratos e sais de ácido metanossulfônico,

com os cloridratos sendo especialmente preferidos.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente, que compreende adicionalmente um inibidor de DPP-IV que é liberado no estômago ou intestino superior. Uma liberação no estômago ou intestino superior em combinação com uma liberação no trato gastrintestinal inferior ou íleo tem o potencial de efeitos sinérgicos entre os efeitos locais das duas seções. A liberação no duodeno não tem um efeito benéfico. Prefere-se uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente, em que 40 a 60% do inibidor de DPP-IV é liberado no estômago ou no intestino superior e 40 a 60% do inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior. Na composição farmacêutica descrita anteriormente, o inibidor de DPP-IV é preferentemente não liberado no duodeno. Em uma concretização particularmente preferida da presente invenção, a composição farmacêutica descrita anteriormente é um comprimido de duas camadas. Nesses comprimidos de duas camadas, um inibidor de DPP-IV, que se encontra presente na primeira camada, é liberado no estômago ou intestino superior. A segunda camada, que pode compreender um revestimento adequado tal como descrito anteriormente, compreende o inibidor de DPP-IV que é liberado no trato gastrintestinal inferior ou íleo, preferentemente o íleo. Uma composição farmacêutica tal como descrita anteriormente também pode constituir-se de duas unida-

des separadas, uma unidade liberando o inibidor de DPP-IV no estômago ou no intestino superior e uma unidade que libera o inibidor de DPP-IV no trato gastrintestinal inferior, preferentemente o íleo. Em analogia, 5 composições farmacêuticas tais como descritas anteriormente também podem ser misturas de diferentes pílulas ou minicomprimidos, opcionalmente revestidos, aplicados em uma única cápsula, ou misturadas com excipientes adicionais, e comprimidos na forma de tabletes.

10 Uma outra concretização preferida da presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de DPP-IV para a preparação de uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente para o tratamento de enfermidades associadas com níveis de glicose sanguínea ele- 15 vados. Preferentemente, a enfermidade associada com níveis de glicose sanguínea elevados é diabetes mellitus, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, diabetes secundário a enfermidade pancreática, diabetes relacionada ao uso de esteróides, diabetes do tipo III, hiper- 20 glicemia, complicações diabéticas ou resistência a insulina, com maior preferência diabetes do tipo II.

Uma outra concretização preferida da presente invenção relaciona-se com um método para o tratamento de enfermidades associadas com níveis de glicose 25 sangüínea elevados, preferentemente diabetes mellitus, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, diabetes secundário a uma enfermidade pancreática, diabetes relacionada com o uso de esteróides, diabetes do tipo III,

hiperglicemia, complicações diabéticas ou resistência a insulina, com particularidade diabetes do tipo II, método esse que compreende administrar uma composição farmacêutica tal como definida anteriormente a um ser humano ou animal.

As composições da presente invenção podem ser formuladas de uma maneira convencional utilizando-se um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas da presente invenção são preferentemente para administração oral.

Para administração oral, as composições farmacêuticas podem assumir a forma de, por exemplo, comprimidos, mini-comprimidos, pílulas ou cápsulas preparadas por meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona, polivinilacetato ou hidroxipropilmetilcelulose); enchimentos (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, estearil de sódio, fumarato, gliceril behenato, Sotalc ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato de amido de sódio); ou agentes de umedecimento (por exemplo, sulfato lauril de sódio), aglutinantes (por exemplo, Crospovidona, N-metil pirrolidona). A fim de se conseguir uma liberação do composto ativo, a saber, o inibidor de DPP-IV, no íleo, poderão ser usados revestimentos apropriados, tais como revestimentos de este-

res e éteres de ácido metacrílico e os seus copolíme-
ros. Os revestimentos podem ser aplicados por meio de
métodos convencionais, tais como revestimento por leito
de fluido ou revestimento em vasilha em comprimidos ou
5 cápsulas, bem como em pílulas ou mini-comprimidos. Um
sub-revestimento adequado também pode ser aplicado.
Esse revestimento poderá basear-se, por exemplo, em a-
cetato de polivinila, hidroxipropilmetilcelulose, etil-
celulose de outros derivados de celulose ou as suas
10 misturas.

Uma dose proposta do inibidor de DPP-IV
nas composições farmacêuticas da presente invenção a
ser administrada a um ser humano adulto médio para o
tratamento das condições referidas anteriormente (por
15 exemplo, diabetes do tipo II) pode estar, por exemplo,
na faixa de 10 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose
unitária, com maior preferência 10 a 400 mg por dose
unitária, com maior preferência 100 a 400 mg por dose
unitária, a qual poderá ser administrada, por exemplo,
20 1 a 2 vezes por dia.

Procedimentos de Ensaio

Os testes seguintes podem ser realizados a
fim de determinar a atividade biológica dos inibidores
de DPP-IV.

25 A atividade dos inibidores de DPP-IV é
testada com DPP-IV humano natural, derivado de um fundo
comum de plasma humano ou com DPP-IV recombinante huma-
no. Plasma de citrato humano proveniente de diferentes

doadores é reunido, filtrado através de uma membrana de 0,2 micrômetros sob condições estéreis e alíquotas de 1 ml são congeladas bruscamente e armazenadas a -120°C até serem usadas. No ensaio colorimétrico de DPP-IV, 5 utilizam-se de 5 a 10 μl de plasma humano e no ensaio fluorométrico 1,0 μl de plasma humano, num volume de ensaio total de 100 μl , como uma fonte de enzimas. O cDNA da seqüência de aminoácidos 31 - a 766 de DPP-IV humano, restringido para o término-N e o domínio de 10 transmembrana, é clonado em *Pichia pastoris*. O DPP-IV humano é expressado e purificado a partir do meio de cultura utilizando-se cromatografia de coluna convencional, incluindo exclusão de dimensão e cromatografia de ânion e cátion. A pureza do preparado de enzima fi- 15 nal de azul Coomassie SDS-PAGE é $> 95\%$. No ensaio colorimétrico de DPP-IV, utilizam-se 20 ng rec.-h DPP-IV, e no ensaio fluorométrico 2 ng rec-h DPP-IV, em um volume de ensaio total da ordem de 100 μl , como uma fonte de enzimas.

20 No ensaio fluorogênico utiliza-se Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcumarina (Calbiochem No 125510) como um substrato. Uma solução de suprimento de 20 mM em 10% DMF/ H_2O é armazenada a -20°C até ser usada. Nas determinações de IC_{50} utiliza-se uma concentração de 25 substrato final de 50 μM . Nos ensaios usados para se determinarem os parâmetros cinéticos, tais como K_m , V_{max} , K_i , a concentração de substrato é variada entre 10 μM e 500 μM .

No ensaio colorimétrico utiliza-se H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) como um substrato. Uma solução de suprimento de 10 mM em 10% MeOH/H₂O é armazenada a -20°C até ser usada. Nas determinações de IC₅₀ utiliza-se uma concentração de substrato final de 200 µM. Nos ensaios para se determinarem os parâmetros cinéticos, tais como K_m , V_{max} , K_i , a concentração de substrato é variada entre 100 µM e 2000 µM. Fluorescência é detectada em um Perkin Elmer Luminescence Spectrometer LS 50B sob um comprimento de onda de excitação de 400 nm e um comprimento de onda de emissão de 505 nm continuamente a cada 15 segundos durante 10 a 30 minutos. As constantes de taxa inicial são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste. A absorção de pNA liberada a partir do substrato colorimétrico é detectada em um Packard SpectraCount a 405 nm, continuamente, a cada 2 minutos, durante de 30 a 120 minutos. As constantes de taxa inicial são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste.

Os ensaios de atividade de DPP-IV são realizados em placas de 96 cavidades a 37°C em um volume de ensaio total de 100 µl. O amortecedor de ensaio consiste de 50 mM Tris/HCl pH 7,8 contendo 0,1 mg/ml de BSA e 100 mM de NaCl. Os compostos de teste são dissolvidos em DMSO a 100%, diluídos para a concentração desejada em DMSO a 10%/H₂O. A concentração de DMSO final desejada no ensaio é de 1% (v/v). Sob esta concentração, a desativação de enzimas por DMSO é < 5%. Os

compostos estão com (10 minutos a 37°C) e sem pré-incubação com a enzima. As reações enzimáticas são iniciadas com aplicação de substrato seguida por mistura imediata.

5 As determinações de IC₅₀ dos compostos de teste são calculadas por meio de regressão linear de melhor ajuste quanto à inibição de DPP-IV de, pelo menos, 5 diferentes concentrações de composto. Os parâmetros cinéticos da reação enzimática são calculados de
10 acordo com pelo menos 5 diferentes concentrações de substrato e pelo menos 5 diferentes concentrações de composto de teste.

Inibidores de DPP-IV preferentemente exibem uma atividade biológica que pode ser caracterizada
15 por um valor de IC₅₀ abaixo de 10 µM, preferentemente abaixo de 1 µM. Os valores IC₅₀ de inibidor de DPP-IV estão usualmente acima de 0,01 nM, preferentemente acima de 0,1 nM.

Essa atividade inibidora pode ser caracterizada
20 rizada pelo valor IC₅₀. Um inibidor de DPP-IV preferentemente exibe um valor de IC₅₀ inferior a 10 µM, preferentemente inferior a 1 µM. Valores de IC₅₀ de inibidor de DPP-IV estão usualmente acima de 0,01 nM, preferentemente acima de 0,1 nM.

Exemplos

Exemplo 1

Comprimidos revestidos com as composições ilustradas na tabela adiante são preparados de acordo com procedimentos padrão. O inibidor de DPP-IV específico mencionado na tabela pode ser substituído por outros inibidores de DPP-IV mencionados anteriormente.

Componente	Descrição	Comprimido de 100 mg	Comprimido de 200 mg	Comprimido de 400 mg
Granulado				
(2S)-1-{{2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo mesilato	Inibidor de DPP-IV	128,4 mg	256,8 mg	513,6 mg
Celulose Microcristalina (Avicel PH-101)	Enchimento	56,4 mg	112,80 mg	225,6 mg
Fumarato de estearil de sódio	Deslizante	0,9625 mg	1,925 mg	3,85 mg
Núcleo (fase externa)				
Talco	Anti-adesivo	6 mg	9 mg	12 mg
Fumarato de estearil de sódio	Deslizante/Lubrificante	2 mg	3 mg	4 mg
Revestimento				
Opadry	Formador de película	9,50 mg	15,00 mg	30,00 mg
Eudragit S 100	Revestimento	15 mg	25 mg	50 mg
Total:		217 mg	425 mg	850 mg

Exemplo 2

Cápsulas revestidas com as composições ilustradas na tabela exposta em seguida são preparadas de acordo com procedimentos padrão. O inibidor de DPP-IV específico mencionado na tabela poderá ser substituído por outros inibidores de DPP-IV mencionados anteriormente.

Componente	Descrição	Cápsula de 50 mg	Cápsula de 150 mg
Granulado			
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo	Inibidor de DPP-IV	50 mg	150 mg
Celulose Microcristalina (Avicel PH-102)	Enchimento	56,4 mg	112,80 mg
Fase externa			
Talco	Anti-adesivo	1,925 mg	3,85 mg
Fumarato de estearil de sódio	Deslizante/ Lubrificante	4,8125 mg	9,625 mg
Cápsula Eudragit S : Eudragit L 25: 75		25mg	40mg

Exemplo 3

10 Cápsulas revestidas com as composições que estão ilustradas na tabela em seguida são preparadas de acordo com procedimentos padrão. O inibidor de DPP-IV específico mencionado na tabela poderá ser substituído por outros inibidores de DPP-IV mencionados anteriormente.

15 mente.

Componente	Descrição	Cápsula de 50 mg	Cápsula de 150mg
Granulado			
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona	Inibidor de DPP-IV	50 mg	150 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH-102)	Enchimento	60 mg	80 mg
Amido pré-gelatinizado	Aglutinante	30	50
Fase externa			
Talco	Anti-adesivo	1,925 mg	3,85 mg
Estearato de magnésio	Deslizante / Lubrificante	4,8125 mg	9,625 mg
Revestimento Eudragit L : Eudragit FS 75: 25		60 mg	100 mg
Cápsula			

Exemplo 4

Comprimidos de duas camadas com as composições que estão ilustradas na tabela em seguida são preparadas de acordo com procedimentos padrão. O inibidor de DPP-IV específico mencionado na tabela poderá ser substituído por outros inibidores de DPP-IV mencionados anteriormente.

Componente	Descrição	comprimido de 100 mg	comprimido de 200 mg	comprimido de 400 mg
Granulado				
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona	Inibidor de DPP-IV	100 mg	200 mg	400 mg
Celulose microcristalina (Avicel PH-101)	Enchimento	56,4 mg	112,80 mg	225,6 mg
Monodrato de lactose	Enchimento	10	20	40 mg
Polivinilpirrolidona	Aglutinante	10	20	40
total		176,4	352,8	705,6
1ª camada (fase externa)	Granulado, semi-total	88,2	176,4	352,8
Talco	Anti-adesivo	1 mg	2 mg	4 mg
Behenato de glicerol	Deslizante / Lubrificante	3 mg	6 mg	12 mg
Revestimento	Apenas em torno da 1ª camada			
Eudragit S		15 mg	25 mg	50 mg

2ª camada	Granulado, semi-total	88,2	176,4	352,8
Talco	Anti-adesivo	1 mg	2 mg	4 mg
Behenato de glicerol	Deslizante / Lubrificante	3 mg	6 mg	12 mg
Revestimento Final	Em torno do comprimido todo			
Opadry II	Formador de película	9,50 mg	15,00 mg	30,00 mg

Exemplo 5

Realizou-se uma avaliação farmacocintigráfica da absorção de droga regional e farmacodinâmicos de mesilato de (2S)-1-{{[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo em até 9 voluntários masculinos ou femininos em seguida à administração a quatro locais diferentes do trato gastrointestinal: estômago, intestino delgado anterior, íleo e cólon ascendente. O estudo foi conduzido na forma de um traçado cruzado em 4 vias, de rótulo aberto, que consistia de 4 períodos de estudo de aproximadamente 2-3 dias de duração, cada um período de inabilitação de pelo menos 4 dias.

Durante cada período de estudo, distribuíram-se 400 mg de mesilato de (2S)-1-{{2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo ao alvo gastrointestinal apropriado, utilizando-se tecnologia de cápsula Enterion™. A cápsula foi administrada com água que continha um marcador rádio-rotulado (^{99m}Tc-DTPA) que foi usado para definir a anatomia gastrointestinal e o movimento da cápsula foi seguido por meio de um marcador ¹¹¹In dentro do dispositivo. A localização dos dois rádio-rótulos foi monitorada em imagens obtidas a partir uma câmara gama de duplo comprimento de onda. A ativação da cápsula e, desse modo, liberação da droga, foi conseguida pela aplicação de um sinal externo. A liberação foi planejada para ocorrer dentro de 5 horas da administração de uma refeição de baixa caloria padronizada.

A farmacocinética do mesilato de (2S)-1-{{2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo foi determinada depois de cada administração pela monitoração de concentrações de plasma da droga e metabolitos de origem. A resposta farmacodinâmica foi avaliada pela medição das concentrações de marcadores circulantes (glicose, insulina, glucagon e GLP-1) durante até 4 horas em seguida a um teste de tolerância a glicose oral (OGTT), que foi ele mesmo realizado 2 horas depois da liberação da substância da droga. Uma resposta de OGTT de controle (isto é, nenhum tratamento de droga) foi estabelecido para

cada paciente antes de ser iniciado o primeiro período de tratamento.

Perfis de plasma de mesilato de (2S)-1-
 {[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-
 5 pirrolidina-2-carbonitrilo indicaram que a taxa de absorção e eliminação foi amplamente semelhante para todas as vias de administração, exceto para o cólon, onde as concentrações foram substancialmente mais baixas, mas foram sustentadas durante um período mais longo (6-
 10 8 horas após dose). A exposição média foi levemente maior depois da distribuição ao intestino delgado proximal (duodeno).

Tabela 1 Parâmetros de Exposição de Plasma

Região de Dosagem	Médio (SD)	
	(SD) C _{max} Média (ng/ml) desvio padrão entre parênteses	(SD) AUC Média (ng.h/ml) desvio padrão entre parênteses
Estômago	5570 (877)	12200 (2560)
Duodeno	7580 (2410)	14200 (5810)
Íleo	5420 (833)	12300 (3580)
Cólon	736 (529)	3540 (2760)

15 Resposta Farmacodinâmica

A área de glicose de sangue média sob a curva de efeito (AUEC) em seguida a um OGTT foi substancialmente diminuída contra o controle em seguida à distribuição do inibidor de DPP-IV para o estômago e
 20 íleo. Estas reduções na glicose do sangue não parecem

ser o resultado de níveis de insulina do sangue aumentados. Entretanto, somente a distribuição para o íleo proporcionou um aumento sistemático sustentado no biomarcador mecanístico primário, peptídeo 1 semelhante ao glicagon ativo.

Tabela 2 AUECs da Glicose, Insulina e GLP-1 Delta Média (linha de base corrigida) Em Seguida a Distribuição de Local Específico OGTT de Inibidor de DPP-IV a Voluntários Saudáveis

Região de Dosagem	AUEC de Glicose do Sangue Delta Média (% Controle)	AUEC de Insulina de Plasma Média (% Controle)	AUEC de GLP-1 de Plasma Média (% Controle)
Estômago	55	65	151
PSB*	130	160	180
Íleo	47	47	340
Cólon	83	101	87

10 Exemplo 6

Realizou-se um estudo em um modelo de macaco cinomólgo confinado, no qual foram fixadas cirurgicamente cânulas permanentes em várias seções do seu intestino. Este modelo de animal permite que compostos sejam distribuídos a regiões precisas do intestino no animal intacto *in vivo*. Um estudo de permutação de dose única foi realizada em três animais, onde 5 mg/kg de

(2S)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo foram distribuídos (com períodos de debilitação suficiente entre eles), em solução por *gavage* ao estômago ou por 5 intermédio de cânulas ao duodeno, à junção de jejuno-íleo ou ao topo do cólon ascendente, respectivamente. Uma provocação de glicose oral foi efetuada em cada animal para cada tratamento 2 horas após-dose do composto (mais um controle de pré-estudo). Obtiveram-se per- 10 fis de inibição de plasma de PK e DPP-IV plenos para cada tratamento. Mediram-se perfis de glicose do sangue durante 3 horas após-provocação de glicose.

Utilizando-se este modelo foi demonstrado com (2S)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1- 15 il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo que a distribuição do composto ao estômago, íleo ou ao cólon ascendente produziu uma redução na glicose do sangue em comparação ao controle. A distribuição à junção íleo - jejuno ou cólon produziu o efeito mais alto na 20 glicose enquanto se alcançava a exposição sistêmica mais baixa ao composto e inibição de DPP-IV de plasma médio mais baixa. Este resultado demonstra que a eficácia observada é devida principalmente aos efeitos intestinais locais causados por distribuição específica 25 de local do composto, em vez da ação do inibidor de DPP-IV na circulação sistêmica.

Tabela 3 Sumário Chave de Parâmetros PK e PD para (2S)-1-([1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo em seguida a distribuição específica de local de absorção em um modelo de macaco triplo-canulado

Região de Dosagem	Plasma Médio AUC (ng.h/ml)	Inibição de DPP-IV de Plasma Médio (% linha de base)	Glicose Delta Média AUEC (% Controle)
Estômago	2280	65	88
Duodeno	3890	60	116
Junção íleo-jejuno	1350	45	76
Cólon ascendente	354	45	52

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-IV, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior.

2 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é liberado no íleo.

3 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é liberado sob um pH superior a 7,0.

4 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada pelo fato de** que a composição compreende um revestimento.

5 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada pelo fato de** que a composição é um comprimido ou uma cápsula.

6 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo fato de** que o comprimido ou cápsula compreende um revestimento.

7 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo fato de** que o comprimido ou cápsula compreende pílulas revestidas.

8 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada**

pelo fato de que pelo menos 80% do inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior.

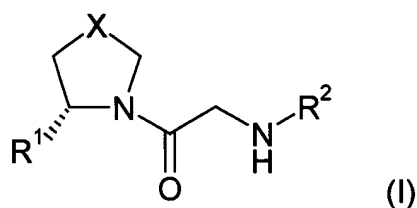
9 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é liberado com um retardo de 30 a 60 minutos sob pH 7,0.

10 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada pelo fato de** que compreende 10 a 1000 mg do inibidor de DPP-IV.

11 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada pelo fato de** que compreende 100 a 400 mg do inibidor de DPP-IV.

12 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV exibe uma atividade biológica caracterizada por um valor de IC₅₀ inferior a 10 µM.

13 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é um composto da fórmula (I)



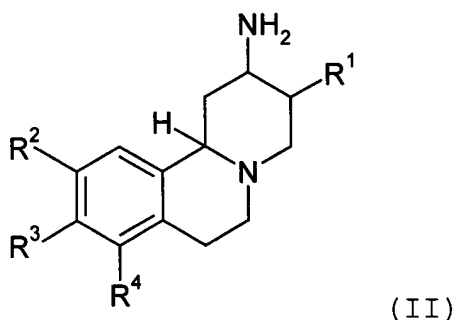
25 em que

- R^1 é H ou CN,
 R^2 é $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$; ou
 5 tetralinil, tetraidroquinolinil ou tetraidroisoquinolinil, grupo de tetralinil, tetraidroquinolinil ou tetraidroisoquinolinil esse que poderá ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior,
 10 alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF_3 ,
 R^3 é hidrogênio, alquila inferior, benzil, hidroxila benzil ou indolilmetilrno,
 R^4 é hidrogênio ou alquila inferior, ou
 R^3 e R^4 são ligados um ao outro para formarem um anel
 15 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão vinculados e $-R^3-R^4-$ é $-(CH_2)_{2-5}-$,
 R^5 é heteroaril de 5-elementos, heterociclil bi- ou tricíclico, ou aminofenil; opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste
 20 de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, CF_3 , trifluoroacetil, tiofenil, fenil, heteroaril e heterociclil monocíclico, fenil, heteroaril ou heterociclil monocíclico esse que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3
 25 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior,

alcoxila lower, benziloxil, halogênio, CF₃, CF₃-
O, CN e NH-CO-alquila inferior,
R⁶ é a) piridinil ou pirimidinil, que é substituído
com de 1 a 3 substituintes selecionados indepen-
5 dentemente a partir do grupo que consiste de aril
e heteroaril, grupo de aril ou heteroaril esse
que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a
3 substituintes selecionados independentemente a
partir do grupo que consiste de alquila inferior,
10 alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃,
ou b) heteroaril de 5-elementos ou heterociclil
bi- ou tricíclico, heteroaril de 5-elementos ou
heterociclil bi- ou tricíclico esse que pode ser
opcionalmente substituído com de 1 a 3 substitu-
15 intes selecionados independentemente a partir do
grupo que consiste de alquila inferior, carbonil,
aril e heteroaril, grupo de aril ou heteroaril
esse que pode ser opcionalmente substituído com
de 1 a 3 substituintes selecionados independente-
20 mente a partir do grupo que consiste de alquila
inferior, alcoxila inferior, halogênio, CN, e
CF₃, e grupo de carbonil esse que pode ser opcio-
nalmente substituído com alquila inferior, alco-
xila alquila inferior, halogênio, CN, CF₃, aril,
25 ou heteroaril, grupo de aril ou heteroaril esse
que pode ser opcionalmente substituído com de 1 a
3 substituintes selecionados independentemente a

partir do grupo que consiste de alquila inferior,
 alcoxila inferior, halogênio, CN, e CF₃,
 R⁷ é aminofenil, naftil ou quinolinil, opcionalmente
 substituído com de 1 a 3 substituintes seleciona-
 dos independentemente a partir do grupo que con-
 siste de alquila inferior, alcoxila inferior, ha-
 logênio, CN e CF₃,
 X é C(R⁸,R⁹) ou S,
 R⁸ e R⁹ independentemente um do outro são H ou alquila
 inferior,
 n é 0, 1 ou 2,
 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

14 - Composição farmacêutica de acordo com
 qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada**
 15 **pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é um composto da
 fórmula (II)



em que

R¹ é -C(O)-N(R⁵)R⁶ ou -N(R⁵)R⁶;

20 R², R³ e R⁴ são, cada um deles, independentemente,
 hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, al-
 coxila inferior ou alquenila inferior, em que alquila
 inferior, alcoxila inferior e alquenila inferior podem

ser opcionalmente substituídos por alcóxicarbonil inferior, aril ou heterociclil;

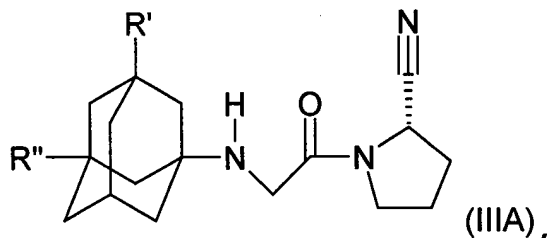
R^5 é hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior halogenado ou cicloalquila;

5 R^6 é alquilsulfonil inferior, alquilsulfonil inferior halogenado, cicloalquilsulfonil, alquilcarbonil inferior, alquilcarbonil inferior halogenado, cicloalquilcarbonil; ou

R^5 e R^6 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao
 10 qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 4-, 5- 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente um outro heteroátomos selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di-, ou tri-
 15 substituído, independentemente, com alquila inferior, alquila inferior halogenado, oxo, dioxo e/ou ciano;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

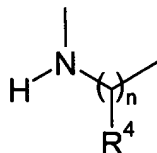
15 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é um composto da fórmula (IIIA) ou (IIIB)



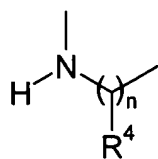
R¹, R², R³ e R⁴ são os mesmos ou diferentes e são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, bicicloalquila, tricicloalquila, alquilcicloalquila, hidroxialquila, hidroxialquilcicloalquila, hidroxicicloalquila, hidroxibicicloalquila, hidroxitricicloalquila, bicicloalquilalquila, alquiltioalquila, arilalquilatioalquila, cicloalquenila, aril, aralquila, heteroaril, heteroarilalquila, cicloheteroalquila ou
10 cicloheteroalquilalquila; todos eles opcionalmente substituídos através de átomos de carbono disponíveis com 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos selecionados a partir de hidrogênio, halo, alquila, polihaloalquila, alcoxila, haloalcoxila, polihaloalcoxila, alcoxicarbonil, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, polícicloalquila, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, hidroxila, hidroxialquila, nitro, ciano, amino, amino substituído, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonil,
20 acil, alcoxicarbonil, aminocarbonil, alquinilaminocarbonil, alquilaminocarbonil, alquenilaminocarbonil, alquilacarboniloxila, alquilacarbonilamino, arylcarbonilamino, alquilasulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonil, aminossulfonil, aminossulfonil, alquilsulfonil, sulfonamido ou sulfonil
25 ; e R¹ e R³ podem ser opcionalmente tomados em conjunto para formarem $-(CR^5R^6)_m-$ em que m é de 2 a 6, e R⁵ e R⁶ são o mesmo ou diferentes e são selecionados indepen-

dentemente a partir de hidroxila, alcoxila, H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, halo, amino, amino substituído, cicloalquilalquila, cicloalquenila, aril, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, alquilacarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, ou alquilaminocarbonilamino, ou R¹ e R⁴ podem ser opcionalmente tomados em conjunto para formarem -(CR⁷R⁸)_p- em que p é de 2 a 6, e

R⁷ e R⁸ são o mesmo ou diferentes e são selecionados independentemente a partir de hidroxila, alcoxila, ciano, H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquenila, halo, amino, amino substituído, aril, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, cicloheteroalquila, cicloheteroalquilalquila, alquilacarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, ou alquilaminocarbonilamino, ou opcionalmente R¹ e R³ em conjunto com



formam um anel de 5 a 7 elementos que contém um total de 2 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, S, SO, ou SO₂ ; ou opcionalmente R¹ e R³ em conjunto com

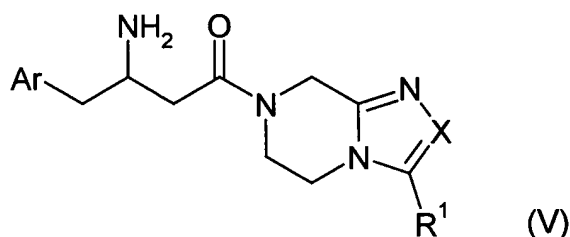


formam um anel de cicloheteroalquila de 4 a 8 elementos, em que o anel de cicloheteroalquila é dotado de um anel de aril opcional fundido ao mesmo ou um anel de cicloalquila de 3 a 7 elementos opcional fundido ao mesmo;

incluindo todos os seus estereoisômeros;

e um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou um éster de pró-droga do mesmo, e todos os seus estereoisômeros.

17 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV pode ser preferentemente um composto da fórmula (V)



15

Ar é fenil que é não-substituído ou substituído com 1-5 de R³, em que R³ é selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de:

- (1) halogênio
- (2) C₁₋₆ alquila, que é linear ou ramificado e é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios,
- (3) OC₁₋₆ alquila, que é linear ou ramificado e é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios,

20

e

(4) CN;

X é selecionados a partir do grupo que consiste de:

(1) N, e

5 (2) CR²;

R¹ e R² são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de:

(1) hidrogênio,

(2) CN,

10 (3) C₁₋₁₀ alquila, que é linear ou ramificado e que é não-substituído ou substituído com 1-5 halogênios ou fenil, que é não-substituído ou substituído com 1-5 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴,
15 CO₂H, e CO₂C₁₋₆alquila, em que o CO₂C₁₋₆ alquila é linear ou ramificado,

(4) fenil que é não-substituído ou substituído com 1-5 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴,
20 CO₂H, e

CO₂C₁₋₆alquila, em que o CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificado, e

(5) um heterociclo de 5- ou 6-elementos que pode ser saturado ou insaturado que compreende 1-4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de
25 N, S e O, sendo o heterociclo não-substituído ou substituído com 1-3 substituintes selecionados independentemente a partir de oxo, OH, halogênio, C₁₋

6-alquila, e OC₁₋₆-alquila, em que o C₁₋₆-alquila e o OC₁₋₆-alquila são lineares ou ramificados e opcionalmente substituídos com 1-5 halogênios;

R⁴ é C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificado e que é não-substituído ou substituído com 1-5 grupos selecionados independentemente a partir de halogênio, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, em que o CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificado;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e os seus estereoisômeros individuais.

18 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (2S)-1-{{2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

19 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (2S)-1-{{1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino}-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

20 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona, ou um sal farmacologica-

mente aceitável do mesmo.

21 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (S,S,S,S)-
5 1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexaidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-metil-pirrolidin-2-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracteri-**
10 **zada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (S)-1-[2-((5S,7S)-3-hidroxi-adamantan-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23 - Composição farmacêutica, de acordo
15 com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (1S,3S,5S)-2-[(S)-2-amino-2-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24 - Composição farmacêutica, de acordo
20 com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV é (R)-3-amino-1-(3-trifluorometil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il)-4-(2,4,5-trifluoro-
25 fenil)-butan-1-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracteri-**

zada pelo fato de compreender adicionalmente um inibidor de DPP-IV que é liberado no estômago ou no intestino superior.

26 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizada pelo fato de** que 40 até 60% do inibidor de DPP-IV é liberado no estômago ou intestino superior e 40 a 60% do inibidor de DPP-IV é liberado no trato gastrintestinal inferior.

27 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada pelo fato de** que o inibidor de DPP-IV não é liberado no duodeno.

28 - Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, **caracterizada pelo fato de** que a composição farmacêutica é um comprimido de duas camadas.

29 - Uso de um inibidor de DPP-IV para a preparação de uma composição farmacêutica conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, para o tratamento de enfermidades associadas com níveis de glicose no sangue elevados.

30 - Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizada pelo fato de** que a enfermidade é diabetes mellitus, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, diabetes secundário à enfermidade pancreática, diabetes relacionado com o uso de esteróides, diabetes do tipo III, hiperglicemia, complicações diabéticas ou resistência a insulina.

31 - Uso, de acordo com a reivindicação

30, **caracterizada pelo fato de** que a enfermidade é diabetes do tipo II.

32 - Método para o tratamento de enfermidades associadas com níveis de glicose no sangue elevados, preferentemente diabetes mellitus, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, diabetes secundário à enfermidade pancreática, diabetes relacionado com o uso de esteróides, diabetes do tipo III, hiperglicemia, complicações diabéticas ou resistência a insulina, com particularidade diabetes do tipo II, **caracterizado pelo fato** de que o método compreende administrar uma composição farmacêutica conforme descrita em qualquer uma das reivindicações 1 a 28 a um ser humano ou animal.

RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE
DPP-IV, USO DE UM INIBIDOR DE DPP-IV E MÉTODO PARA O
TRATAMENTO DE ENFERMIDADES ASSOCIADAS COM NÍVEIS DE
GLICOSE SANGUÍNEA ELEVADOS

5

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de DPP-IV.