



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

(21) PI 0916997-0 A2



(22) Data do Depósito: 05/08/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 15/12/2020

(54) Título: INIBIDOR DE DPP-4 E SEU USO

(51) Int. Cl.: A61K 31/40; A61K 31/4025; A61K 31/403; A61K 31/422; A61K 31/4375; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2008 US 61/086,620; 07/08/2008 EP 08161989.2; 16/10/2008 EP 08166827.9; 16/10/2008 US 61/105,915.

(71) Depositante(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): KLAUS DUGI; EVA ULRIKE GRAEFE-MODY; RUTH HARPER; HANS-JUERGEN WOERLE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009060170 de 05/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/015664 de 11/02/2010

(85) Data da Fase Nacional: 03/02/2011

(57) Resumo: INIBIDOR DE DPP-4 E SEU USO. A presente invenção refere-se à verificação de que certos inibidores de DPP-4 são particularmente apropriados para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes, em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contra-indicação para metformina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INIBIDOR DE DPP-4 E SEU USO"**.

A presente invenção refere-se a certos inibidores de DPP-4 para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes (especialmente diabetes mellitus tipo 2) e condições relacionadas à mesma, em pacientes para os quais terapia normal com metformina não é apropriada (devido à intolerância ou contraindicação para metformina), assim como o uso destes inibidores de DPP-4 no dito tratamento e/ou prevenção. Composições farmacêuticas e combinações para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas (particularmente diabetes) nestes pacientes compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido opcionalmente junto com uma ou mais outras substâncias ativas também são contempladas.

Diabetes mellitus tipo 2 é uma doença comum de crescente predominância e pode ser associada com complicações macrovasculares como doença cardiovascular, e/ou complicações microvasculares como cegueira, neuropatia e/ou prejuízo ou insuficiência renal.

Existem várias razões pelas quais prejuízo renal pode ocorrer em pessoas com diabetes. Uma das típicas complicações de longo prazo de diabetes é nefropatia diabética, que pode progredir em alguns casos para insuficiência renal.

Embora tratamento intensivo de hiperglicemia possa reduzir a incidência de danos crônicos, muitos pacientes com diabetes tipo 2 permanecem inadequadamente tratados, parcialmente devido a limitações em eficácia de longo prazo, tolerância e inconveniência de dosagem de terapias anti-hiperglicêmicas existentes.

Terapia de dieta e exercício é essencial no tratamento de diabetes mellitus. Quando estas terapias não controlam suficientemente as condições de pacientes (especialmente seu nível de açúcar no sangue), um agente antidiabético oral ou não oral é adicionalmente usado para o tratamento de diabetes. Convencionais agentes antidiabéticos ou anti-hiperglicêmicos incluem, sem ser limitado a metformina, sulfonil ureias, tiazolidinodionas,

glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, assim como insulina e análogos de insulina. Entretanto, o uso destes agentes antidiabéticos ou anti-hiperglicêmicos convencionais pode ser associado com vários efeitos adversos. Por exemplo, metformina pode ser associado
5 com acidose lática ou efeitos colaterais gastrointestinais; sulfonil ureias, glinidas e insulina ou análogos de insulina podem ser associados com hipoglicemia ou ganho de peso; tiazolidinonas podem ser associadas com edema, fratura de osso, ganho de peso ou efeitos cardíacos / insuficiência cardíaca; e bloqueadores de alfa glicosidase e GLP-1 ou análogos de GLP-1 podem
10 ser associados com efeitos adversos gastrointestinais (por exemplo, dispepsia, flatulência ou diarreia, ou náusea ou vômito).

Metformina é um agente anti-hiperglicêmico que aperfeiçoa tolerância à glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Metformina pode ser usada sozinha ou combinada com outras medicações anti-
15 hiperglicêmicas para aperfeiçoamento de controle glicêmico em pacientes de diabetes tipo 2 responsivos a metformina. Metformina também pode ser de valor no tratamento de pacientes diabéticos obesos ou com excesso de peso ou em pacientes com síndrome de ovário policístico. Entretanto, tratamento com metformina pode ser associado com sintomas adversos, tais como, por
20 exemplo, sintomas gastrointestinais ou, ocasionalmente, como um efeito adverso forte, acidose lática (que pode ser fatal), para o qual um fator de risco putativo é diminuído função renal. Ainda, uma vez que metformina é largamente eliminado inalterado pelos rins via filtração glomerular e secreção tubular, ele é contraindicado em pacientes com doença renal ou prejuízo renal.
25 Assim, convencional terapia com metformina pode ser imprópria para certos pacientes, por exemplo, devido à intolerância ou contraindicação para metformina. O número de pacientes que são assim inelegíveis para metformina pode ser bem grande e pode incluir uma porcentagem considerável daqueles que podem de outro modo se beneficiar da medicação. Por isso, permanece uma necessidade na técnica de provimento de terapias antidiabéticas
30 eficazes, seguras e toleráveis para estes pacientes diabéticos inelegíveis para terapia com metformina.

No monitoramento do tratamento de diabetes mellitus o valor HbA1c, o produto de uma glicação não enzimática da cadeia de hemoglobina B, é de excepcional importância. Na medida em que sua formação depende essencialmente do nível de açúcar no sangue e o tempo de vida dos eritrócitos o HbA1c no sentido de uma "memória de açúcar no sangue" reflete o nível médio de açúcar no sangue das 4-12 semanas precedentes. Pacientes diabéticos cujo nível HbA1c tem sido bem controlado por um longo tempo através de tratamento mais intensivo de diabetes (isto é, < 6,5% da hemoglobina total na amostra) são significativamente melhor protegidos de microangiopatia diabética. Os tratamentos disponíveis para diabetes podem proporcionar ao diabético um aperfeiçoamento médio em seu nível HbA1c da ordem de 1,0-1,5%. Esta redução no nível de HbA1c não é suficiente em todos os diabéticos para levar os mesmos para a desejada faixa-alvo de < 7,0%, preferivelmente < 6,5% e mais preferivelmente < 6% HbA1c.

Dentro de controle glicêmico, em adição a aperfeiçoamento do nível de HbA1c, outras metas terapêuticas recomendadas para pacientes de diabetes mellitus tipo 2 são aperfeiçoamento de resistência a glicose de plasma (FPG) e de níveis de glicose de plasma pós-prandial (PPG) para normais ou tão próximos de normais quanto possível. Faixas alvos desejadas recomendadas de glicose em plasma pré-prandial (jejum) são de 90-130 mg/dL ou < 110 mg/dL, e de glicose em plasma pós-prandial de duas horas são < 180 mg/dL ou < 140 mg/dL.

Dentro do significado desta invenção, controle glicêmico inadequado ou insuficiente significa em particular uma condição onde pacientes mostram valores HbA1c acima de 6,5%, em particular acima de 7,0%, mesmo mais preferivelmente acima de 7,5%, especialmente acima de 8%. Uma modalidade de pacientes com inadequado ou insuficiente controle glicêmico inclui, sem ser limitado a, pacientes com um valor HbA1c de 7,5 a 10% (ou, em uma outra modalidade, de 7,5 a 11%). Uma especial sub-modalidade de pacientes controlados inadequadamente refere-se a pacientes com pobre controle glicêmico incluindo, sem ser limitado, pacientes tendo um valor HbA1c \geq 9%.

Pacientes inelegíveis para terapia com metformina dentro do significado da presente invenção incluem

pacientes para os quais terapia com metformina é contraindicada, por exemplo, pacientes tendo uma ou mais contraindicações para terapia de metformina de acordo com rótulo, tais como, por exemplo, pacientes com
5 pelo menos uma contraindicação selecionada de:

doença renal, prejuízo renal ou disfunção renal (por exemplo, como especificado por informação de produto de metformina aplicado localmente),

10 desidratação,
insuficiência cardíaca instável ou aguda,
acidose metabólica aguda ou crônica, e
intolerância de galactose hereditária;
e

15 - pacientes que sofrem de um ou mais efeitos colaterais intoleráveis atribuídos a metformina, particularmente efeitos colaterais gastrointestinais associados com metformina, tal como, por exemplo, pacientes sofrendo de pelo menos um efeito colateral gastrointestinal selecionado de:

20 náusea,
vômito,
diarreia,
gás intestinal, e
forte desconforto abdominal.

Ainda, devido à aumentada suscetibilidade para efeitos adversos,
25 tratamento de pacientes idosos (por exemplo, ≥ 60 -70 anos) deve ser frequentemente acompanhado através de cuidadoso monitoramento de função renal. Metformina usualmente não é recomendado em indivíduos idosos, particularmente ≥ 80 anos, a menos que a medição de depuração de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida. Assim, pacientes inelegíveis para terapia com metformina também podem incluir, sem ser limitado a, pacientes idosos, por exemplo ≥ 80 anos.
30

Uma modalidade especial de pacientes inelegíveis para terapia

com metformina dentro do significado desta invenção refere-se a pacientes tendo doença renal, disfunção renal, ou insuficiência ou prejuízo de função renal (incluindo prejuízo renal suave, moderado e forte), por exemplo, como sugerido por elevados níveis de creatinina no soro (por exemplo, níveis de creatinina acima de limite superior de normal para suas idades, por exemplo, $\geq 130 - 150 \mu\text{mol/L}$, ou $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ ($\geq 136 \mu\text{mol/L}$) em homens e $\geq 1,4 \text{ mg/dL}$ ($\geq 124 \mu\text{mol/L}$) em mulheres) ou anormal depuração de creatinina (por exemplo, taxa de filtração glomerular (GFR) $\leq 30\text{-}60 \text{ mL/minuto}$, por exemplo, prejuízo renal moderado ou forte incluindo ESRD).

10 Neste contexto, para exemplo mais detalhado, prejuízo renal suave pode ser, por exemplo, sugerido por uma depuração de creatinina de $50\text{-}80 \text{ mL/minuto}$ (correspondendo aproximadamente a níveis de creatinina em soro de $\leq 1,7 \text{ mg/dL}$ em homens e $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ em mulheres); prejuízo renal moderado pode ser, por exemplo, sugerido por uma depuração de creatinina de $30\text{-}50 \text{ mL/minuto}$ (aproximadamente correspondendo a níveis de creatinina em soro de $> 1,7$ a $\leq 3,0 \text{ mg/dL}$ em homens e $> 1,5$ a $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$ em mulheres); e forte prejuízo renal pode ser, por exemplo, sugerido por uma depuração de creatinina de $< 30 \text{ mL/minuto}$ (correspondendo aproximadamente a níveis de creatinina em soro de $> 3,0 \text{ mg/dL}$ em homens e $> 2,5 \text{ mg/dL}$ em mulheres). Pacientes com doença renal em estágio final requerem diálise (por exemplo, hemodiálise ou diálise peritoneal).

Para outro exemplo mais detalhado, pacientes com doença renal, disfunção renal ou prejuízo renal incluem pacientes com insuficiência ou prejuízo renal crônico, que pode ser estratificado de acordo com taxa de filtração glomerular (GFR, $\text{mL/minuto}/1,73\text{m}^2$) em 5 estágios de doença: estágio 1 caracterizado por normal GFR ≥ 90 adicional tanto albuminúria persistente como doença renal hereditária ou estrutural conhecida; estágio 2 caracterizado por redução suave de GFR (GFR $60\text{-}89$) descrevendo suave prejuízo renal; estágio 3 é caracterizado por moderada redução de GFR (GFR $30\text{-}59$) descrevendo moderado prejuízo renal; estágio 4 caracterizado por severa redução de GFR (GFR $15\text{-}30$) descrevendo forte prejuízo renal; e estágio terminal 5 caracterizado por requerer diálise ou GFR < 15 descrevendo insu-

ficiência de rim estabelecida (doença renal de estágio final, ESRD).

Alguns efeitos colaterais (gastrointestinais) de outro modo intoleráveis (como náusea, vômito, gás, diarreia) atribuídos a metformina podem ser relacionados à dose da medicação e assim podem ser minimizados se a dose de metformina é reduzida. Dentro de pacientes da presente invenção, em adição àqueles pacientes que não devem ou não podem usar metformina, existe um número de pacientes para os quais metformina pode ser usado somente em uma dose reduzida, assim a dosagem de metformina tem de ser altamente ajustada individualmente nas bases de eficácia, segurança e tolerância (por exemplo, via titulação de dose), frequentemente como um compromisso entre eficácia e segurança / tolerabilidade. Por isso, também permanece uma necessidade na técnica de provimento de melhores (por exemplo, mais eficazes) terapias antidiabéticas para estes pacientes diabéticos que precisam de uma dose reduzida de terapia de metformina devido à reduzida tolerância, intolerância ou contraindicação de metformina.

Metformina é usualmente dado em doses variando de cerca de 500 mg a 2000 mg até 2500 mg por dia usando vários regimes de dosagem de cerca de 100 mg a 500 mg ou 200 mg a 850 mg (1-3 vezes ao dia), ou cerca de 300 mg a 1000 mg uma ou duas vezes por dia, ou metformina de liberação retardada em doses de cerca de 100 mg a 1000 mg ou preferivelmente 500 mg a 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou cerca de 500 mg a 2000 mg uma vez por dia. Particulares resistências de dosagens podem ser 250, 500, 625, 750, 850 e 1000 mg de cloridrato de metformina.

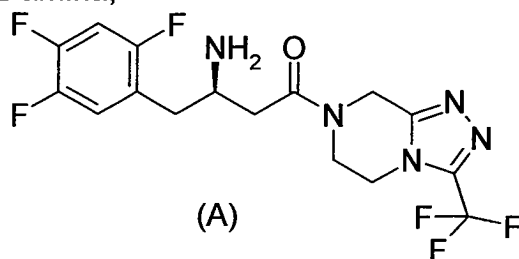
A enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase IV) também conhecida como CD26 é uma serina protease conhecida conduzir à clivagem de um dipeptídeo a partir da extremidade terminal-N de um número de proteínas tendo em sua extremidade terminal-N um resíduo prolina ou alanina. Devido a esta propriedade inibidores de DPP-4 interferem com o nível em plasma de peptídeos bioativos incluindo o peptídeo GLP-1 e são considerados serem fármacos promissores para o tratamento de diabetes mellitus.

Por exemplo, inibidores DPP-4 e seus usos, particularmente seus usos em doenças metabólicas (especialmente diabéticas), são mostra-

dos em WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 ou WO2007/014886; ou em WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 ou WO 2005/097798; ou em WO 2006/068163, WO 2007/071738 ou WO 2008/017670; ou em WO 2007/128721 ou WO 2007/128761.

Como ainda inibidores de DPP-4 os seguintes compostos podem ser mencionados:

10 - Sitagliptina (MK-0431) tendo a fórmula estrutural A abaixo é (3R)-3-amino-1-[3-(triflúor metil)-5,6,7,8-tetraidro-5H-[1,2,4] triazol[4,3-a] pirazin-7-il]-4-(2,4,5-triflúor fenil) butan-1-ona, também chamado (2R)-4-oxo-4-[3-triflúor metil]-5,6-di-hidro[1,2,4] triazol[4,3-a] pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-triflúor fenil) butan-2-amina,



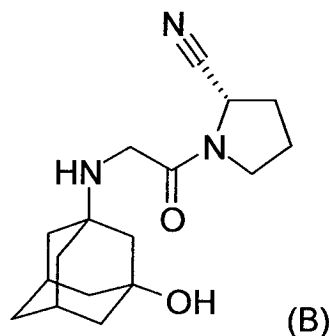
15 Em uma modalidade, sitagliptina está na forma de seu sal de di-hidrogeno fosfato, isto é, fosfato de sitagliptina. Ainda em uma modalidade, fosfato de sitagliptina está na forma de um anidrato ou monoidrato cristalino. Uma classe desta modalidade refere-se a monoidrato de fosfato de sitagliptina. Sitagliptina em base livre e sais farmaceuticamente aceitáveis dos
20 mesmos são mostrados na Patente US 6 699 871 e no Exemplo 7 de WO 03/004498. Monoidrato de fosfato de sitagliptina cristalino é mostrado em WO 2005/003135 e em WO 2007/050485.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo para fabricação, para formulação ou para uso deste composto ou um sal do mesmo, é assim
25 feita referência a estes documentos.

Uma formulação de comprimido para sitagliptina é comercialmente disponível sob a marca registrada Januvia®. Uma formulação em

comprimido para combinação de sitagliptina / metformina é comercialmente disponível sob a marca registrada Janumet®.

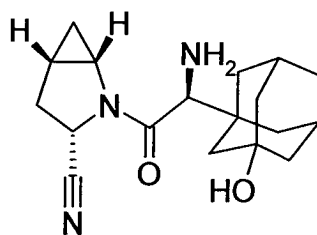
- Vildagliptina (LAF-237) tendo a fórmula estrutural B abaixo é (2S)-{[(3-hidróxi adamantan-1-il) amino] acetil} pirrodilina-2-carbo nitrila, também chamada (S)-1-[(3-hidróxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano pirroli-
dina,



Vildagliptina é especificamente mostrado na Patente US 6 166 063 e no exemplo 1 de WO 00/34241. Específicos sais de vildagliptina são mostrados em WO 2007/019255. Uma forma cristalina de vildagliptina assim como uma formulação de comprimido de vildagliptina são mostradas em WO 2006/078593. Vildagliptina pode ser formulada como descrito em WO 00/34241 ou em WO 2005/067976. Uma formulação de vildagliptina de liberação modificada é descrita em WO 2006/135723. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo para fabricação, para formulação ou para uso deste composto ou um sal do mesmo, referência é feita a estes documentos.

Uma formulação de comprimido para vildagliptina é comercialmente disponível sob a marca registrada Galvus®. Uma formulação de comprimido para combinação de vildagliptina / metformina é comercialmente disponível sob a marca registrada Eucreas®.

- Saxagliptina (BMS-477118) tendo a fórmula estrutural C abaixo é (1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-amino-2-(3-hidróxi adamantan-1-il) acetil}-2-aza bicyclo[3.1.0] hexano-3-carbo nitrila, também chamada (S)-3-hidróxi adamantil glicina-L-cis-4,5-metano prolino nitrila,



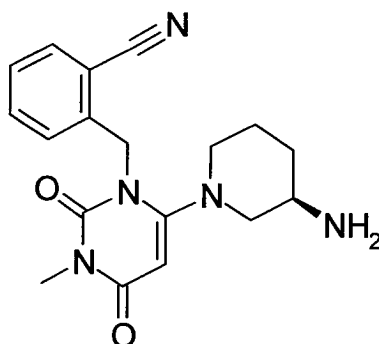
(C)

Saxagliptina é especificamente mostrada na Patente US 6 395 767 e no Exemplo 60 de WO 01/68603.

Em uma modalidade, saxagliptina está na forma de seu sal de HCl ou seu sal de mono benzoato como mostrado em WO2004/052850. Ainda em uma modalidade, saxagliptina está na forma da base livre. Ainda em uma modalidade, saxagliptina está na forma do monoidrato da base livre como mostrado em WO 2004/052 850. Formas cristalinas do sal de HCl e a base livre de saxagliptina são mostradas em WO 2008/131149. Um processo para preparação de saxagliptina é também mostrado em WO 2005/106011 e WO 2005/115982. Saxagliptina pode ser formulado em um comprimido como descrito em WO 2005/117841.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo para fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é assim feita referência a estes documentos.

15 - Alogliptina (SYR-322) tendo a fórmula estrutural E abaixo é 2-({6-[(3R)-3-amino piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il} metil) benzo nitrila



(E)

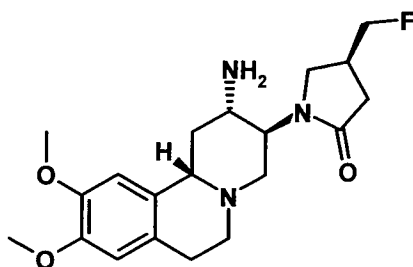
Alogliptina é especificamente mostrada em US 2005/261271, EP

1586571 e em WO 2005/095381. Em uma modalidade, alogliptina está na forma de seu sal de benzoato, seu sal de cloridrato ou seu sal de tosilato como mostrado em WO 2007/035629. Uma classe desta modalidade refere-se a benzoato de alogliptina. Polimorfos de benzoato de alogliptina
5 são mostrados em WO 2007/035372. Um processo para preparação de alogliptina é mostrado em WO 2007/112368 e, especificamente, em WO 2007/035629. Alogliptina (por exemplo, seu sal de benzoato) pode ser formulado em um comprimido e administrado como descrito em WO 2007/033266. Formulações de Alogliptina com metformina ou pioglitazona
10 são descritas em WO 2008/093882 ou WO 2009/011451, respectivamente. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo para fabricação, formulação, ou para uso deste composto ou um sal do mesmo, referência é assim feita a estes documentos.

- (2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil oxazol-4-il) etil amino] acetil] pirrolidina-2-carbo nitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferi-
15 velmente o mesilato, ou (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il imidazol-1-il) propil amino] acetil] pirrolidina-2-carbo nitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Estes compostos e processos para sua preparação são mostrados em WO 03/037327. O sal mesilato do composto anterior assim como seus polimorfos cristalinos são mostrados em WO 2006/100181. O sal fumato do último composto assim como seus polimorfos cristalinos são mostrados em WO 2007/071576. Estes compostos podem ser formulados em uma composição farmacêutica como descrito em WO 2007/017423. Para detalhes,
20 lhes, por exemplo, sobre um processo para fabricação, formulação ou uso destes compostos ou sais dos mesmos, é assim feita referência a estes documentos.

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-3-il)-4-flúor metil pirrolidin-2-ona ou um sal
30 farmaceuticamente aceitável do mesmo:



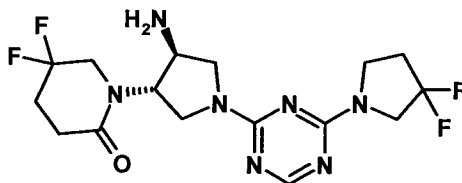
Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2005/000848. Um processo para preparação deste composto (especificamente seu sal de dicloridrato) é também mostrado em WO 2008/031749, WO 2008/031750 e WO 2008/055814. Este composto pode ser formulado em uma composição farmacêutica como descrito em WO 2007/017423. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- (3,3-diflúor pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolidin-2-il) metanona (também chamada gosogliptina) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:

Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2005/116014 e US 7291618.

Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

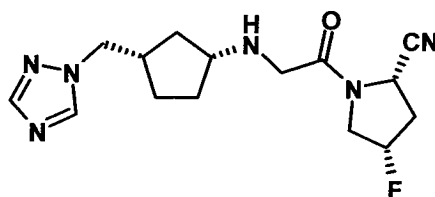
- (1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-diflúor pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il) pirrolidin-3-il)-5,5-diflúor piperidin-2-ona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2007/148185 e US 2007/0299076. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

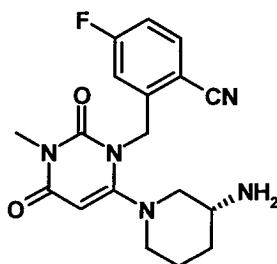
- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il metil) ciclo pentil

amino] acetil}-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila (também chamada melogliptina) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



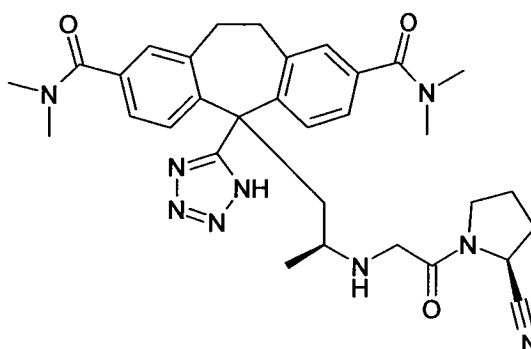
Este composto e processos para sua fabricação são mostrados em WO 2006/040625 e WO2008/001195. Sais especificamente reivindicados incluem o metano sulfonato e p-tolueno sulfonato. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- (R)-2-[6-(3-amino piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il metil]-4-flúor benzo nitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Este composto e processos para sua preparação e uso são mostrados em WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/033350, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368, WO 2008/114807, WO 2008/114800 e WO 2008/033851. Sais especificamente reivindicados incluem o succinato (WO 2008/067465), benzoato, benzeno sulfonato, p-tolueno sulfonato, (R)-mandelato e cloridrato. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- bis-dimetil amida de ácido 5-[(S)-2-[2-((S)-2-ciano pirrolidin-1-il)-2-oxo etil amino] propil]-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo hepteno-2,8-dicarboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2006/116157 e US 2006/270701. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- 5 - 3-((2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) piperazin-1-il] pirrolidin-2-il carbonil} tiazolidina (também chamada teneligliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 02/14271. Sais específicos são mostrados em WO 2006/088129 e
10 WO 2006/118127 (incluindo cloridrato, bromidrato, inter alia). Terapia de combinação usando este composto é descrita em WO 2006/129785. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- 15 - ácido [(2R)-1-[(3R)-pirrolidin-3-il amino] acetil} pirrolidin-2-il] borônico (também chamado dutogliptina) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2005/047297, WO 2008/109681 e WO 2009/009751. Sais específicos são mostrados em WO 2008/027273 (incluindo citrato, tartarato). Uma
20 formulação deste composto é descrita em WO 2008/144730. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

- 25 - (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxi carbonil biciclo[2.2.2] oct-1-il) amino] acetil-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2005/075421, US 2008/146818 e WO 2008/114857. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

5 - 2-({6-[(3R)-3-amino-3-metil piperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrol[3,2-d] pirimidin-5-il} metil)-4-flúor benzo nitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou 6-[(3R)-3-amino piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-flúor benzil)-1,3-dimetil-1,5-di-hidro pirrol[3,2-d] pirimidina-2,4-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 Este composto e processos para sua preparação são mostrados em WO 2009/084497 e WO 2006/068163, respectivamente. Para detalhes, por exemplo, sobre um processo de fabricação, formulação ou uso deste composto ou um sal do mesmo, é feita assim referência a estes documentos.

Para evitar qualquer dúvida, a descrição de cada um dos documentos anteriores citados acima é especificamente aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Dentro do escopo da invenção foi agora surpreendentemente verificado que os inibidores de DPP-4 como aqui definidos têm propriedades surpreendentes e particularmente vantajosas, que os tornam particularmente
20 apropriados para tratamento e/ou prevenção (incluindo prevenção ou diminuição de progressão) de doenças metabólicas, particularmente diabetes (especialmente diabetes mellitus tipo 2) e condições relacionadas às mesmas (por exemplo, complicações diabéticas), particularmente em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contra-
25 indicação para metformina, tais como pacientes inelegíveis para terapia de metformina ou pacientes em necessidade de redução de dose de metformina devido à intolerância ou contraindicação para metformina.

Assim, a presente invenção provê um inibidor de DPP-4 como aqui definido para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas,
30 particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina.

A presente invenção ainda provê o uso de um inibidor de DPP-4 como aqui definido para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina.

A presente invenção ainda provê uma composição farmacêutica para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina, a dita composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente um ou mais veículos e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção ainda provê uma combinação fixada ou não fixada incluindo um kit de partes para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina, a dita combinação compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente uma ou mais outras substâncias ativas, por exemplo, qualquer uma daquelas aqui mencionadas.

A presente invenção ainda provê o uso de um inibidor de DPP-4 como aqui definido em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas, tais como, por exemplo, qualquer uma daquelas aqui mencionadas, para a fabricação de uma composição farmacêutica para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina.

A presente invenção ainda provê uma composição farmacêutica para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina, a dita composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 como aqui definido e opcionalmente uma ou mais outras substâncias ativas,

tais como, por exemplo, qualquer um daquelas aqui mencionadas, tal como, por exemplo, para uso separado, sequencial, simultâneo, concorrente ou cronologicamente em estágios dos ingredientes ativos.

5 A presente invenção ainda provê um processo de tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo 2, em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina, o dito processo compreendendo administração a um sujeito em sua necessidade (particularmente um paciente humano) de uma quantidade eficaz de um inibidor de DPP-4 como
10 aqui definido, opcionalmente sozinho ou em combinação, tal como, por exemplo, separadamente, sequencialmente, simultaneamente, concorrentemente ou cronologicamente em estágios, com uma quantidade eficaz de uma, duas ou mais outras substâncias ativas, tais como, por exemplo, qualquer uma daquelas aqui mencionadas.

15 Ainda, os inibidores de DPP-4 como aqui definidos podem ser úteis em um ou mais dos seguintes processos:

- para prevenção, diminuição de progressão de, retardo, ou tratamento de um distúrbio metabólico;
- para aperfeiçoamento de controle glicêmico e/ou para redução
20 de resistência de glicose em plasma, de glicose em plasma pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c;
- para prevenção, diminuição de progressão de, retardo ou tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo em complicações de diabetes mellitus;
- 25 - para redução de peso ou prevenção de um aumento do peso ou facilitação de uma redução do peso;
- para prevenção ou tratamento de degeneração de células beta pancreáticas e/ou para aperfeiçoamento e/ou restauração de funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou estimulação e/ou restauração de funcionalidade de secreção de insulina pancreática; e/ou
30 - para manutenção e/ou aperfeiçoamento de sensibilidade a insulina e/ou para tratamento ou prevenção de hiperinsulinemia e/ou resistên-

cia a insulina;

- em pacientes de diabetes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina.

Exemplos de tais doenças ou distúrbios metabólicos tratáveis pela terapia desta invenção em pacientes inelegíveis para terapia de metformina podem incluir, sem ser restrito a, diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, tolerância inadequada a glicose, resistência a insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome metabólica X, obesidade, hipertensão, inflamação sistêmica crônica, retinopatia, neuropatia, nefropatia, aterosclerose, disfunção endotelial e osteoporose.

A presente invenção ainda provê o uso de um inibidor de DPP-4 como aqui definido para a fabricação de um medicamento para um ou mais dos seguintes propósitos:

- prevenção, diminuição de progressão de, retardamento ou tratamento de um distúrbio ou doença metabólica, tal como, por exemplo, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerância de glicose prejudicada (IGT), prejudicada resistência de glicose no sangue (IFG), hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, excesso de peso, obesidade, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensão, aterosclerose, disfunção endotelial, osteoporose, inflamação sistêmica crônica, doença de fígado gordo não alcoólico (NAFLD), retinopatia, neuropatia, nefropatia e/ou síndrome metabólica;

- aperfeiçoamento de controle glicêmico e/ou para redução de resistência de glicose no plasma, de glicose no plasma pós-prandial e/ou de hemoglobina glicosilada HbA1c;

- prevenção, diminuição, retardo ou reversão de progressão de tolerância prejudicada para glicose (IGT), resistência de glicose no sangue prejudicada (IFG), resistência insulina e/ou de síndrome metabólica para diabetes mellitus tipo 2;

- prevenção, redução de risco de, diminuição de progressão, retardo ou tratamento de complicações de diabetes mellitus tais como doenças micro- e macrovasculares, tais como nefropatia, micro- ou macroalbuminúria,

- proteinúria, retinopatia, catarata, neuropatia, prejuízo de aprendizado ou memória, distúrbios neurodegenerativos ou cognitivos, doenças cardio- ou cerebrovasculares, isquemia de tecido, pé diabético ou úlcera, aterosclerose, hipertensão, disfunção endotelial, infarto miocárdial, síndrome aguda de coronária, angina pectoris instável, angina pectoris estável, doença oclusiva arterial periférica, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, distúrbios de ritmo cardíaco, restenose vascular, e/ou acidente vascular cerebral;
- 5 - redução de peso de corpo ou prevenção de um aumento em peso de corpo ou facilitação de uma redução em peso de corpo;
- 10 - prevenção, diminuição, retardo ou tratamento de degeneração de células beta pancreáticas e/ou o declínio da funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou para aperfeiçoamento e/ou restauração de funcionalidade de células beta pancreáticas e/ou estimulação e/ou restauração de funcionalidade de secreção de insulina pancreática;
- 15 - prevenção, diminuição, retardo ou tratamento de doença de fígado gordo não alcoólico (NAFLD) incluindo esteatose hepática, esteato hepatite não alcoólica (NASH) e/ou fibrose de fígado;
- prevenção, diminuição de progressão de retardamento ou tratamento de diabetes tipo 2 com insuficiência primária ou secundária para
- 20 convencional monoterapia ou terapia de combinação anti-hiperglicêmica (oral);
- obtenção de uma redução na dose de medicação anti-hiperglicêmica convencional requerida para adequado efeito terapêutico;
- redução de risco para efeitos adversos com medicação anti-
- 25 hiperglicêmica convencional; e/ou
- manutenção e/ou aperfeiçoamento de sensibilidade a insulina e/ou para tratamento ou prevenção de hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina;
- particularmente em um paciente para o qual terapia com met-
- 30 formina é imprópria devido à intolerância ou contra indicação para metformina e/ou que tem doença renal, disfunção renal, ou insuficiência ou prejuízo de função renal (incluindo paciente com insuficiência renal crônica),

opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas, tais como, por exemplo, qualquer uma daquelas aqui mencionadas.

5 Ainda, de acordo com uma modalidade da presente invenção, é provido um inibidor de DPP-4 como aqui definido para tratamento e/ou prevenção (incluindo redução de risco de desenvolvimento ou progressão) de distúrbios ou doenças metabólicas, especialmente diabetes (particularmente diabetes tipo 2), em pacientes tendo doença renal, disfunção renal, ou insuficiência ou prejuízo de função renal (incluindo pacientes tendo insuficiência renal crônica),
10 renal crônica), opcionalmente em combinação com uma ou mais outras substâncias ativas, tais como, por exemplo, selecionadas daquelas aqui mencionadas.

Em uma modalidade desta invenção, pacientes como aqui descritos que são suscetíveis ao tratamento com um inibidor de DPP-4 como
15 aqui definido, opcionalmente em (adição-sobre ou inicial) combinação com um ou dois agentes anti-hiperglicêmicos convencionais selecionados de sulfonil ureias, tiazolidinodionas, glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina, pode incluir, sem ser limitado a, pacientes de diabetes pré-tratados assim como ingê-
20 nuos de fármacos, tais como, por exemplo, pacientes com inadequado controle glicêmico a despeito de convencional terapia antidiabética (por exemplo, insuficiência de fármaco primário ou secundário), tais como, por exemplo, pacientes com inadequado controle glicêmico a despeito de medicação com (por exemplo, se aplicável, a despeito de terapia com uma dose oral tolerada
25 máxima de) um, dois ou três convencionais agentes anti-hiperglicêmicos selecionados de metformina, sulfonil ureias, tiazolidinodionas, glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 ou análogos de GLP-1, e insulina ou análogos de insulina (por exemplo, a despeito de monoterapia com uma combinação de sulfonil ureia, pioglitazona ou insulina (basal), ou a despeito de
30 terapia de combinação dual com uma sulfonil ureia / pioglitazona, sulfonil ureia / insulina (basal) ou pioglitazona / insulina (basal)).

Ainda em uma modalidade da presente invenção, é provido um

inibidor de DPP-4 como aqui definido, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos selecionados de sulfonil ureias, tiazolidinodionas (por exemplo, pioglitazonas), glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, e insulina e análogos de insulina, para uso em terapia (primeira linha) de pacientes de diabetes tipo 2 para os quais terapia com metformina é imprópria (devido à intolerância ou contraindicação para metformina).

Ainda em uma modalidade da presente invenção, é provido um inibidor de DPP-4 como aqui definido, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes anti-hiperglicêmicos convencionais selecionados de sulfonil ureias, tiazolidinodionas (por exemplo, pioglitazona), glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, e insulina e análogos de insulina, para uso em terapia (segunda linha ou terceira linha) de pacientes de diabetes tipo 2 para os quais terapia com metformina é imprópria (devido à intolerância ou contraindicação para metformina) e que são inadequadamente controlados sobre os ditos agentes anti-hiperglicêmicos convencionais.

Ainda em uma modalidade da presente invenção, é provido um inibidor de DPP-4 como aqui definido em combinação com pioglitazona para uso em pacientes de diabetes tipo 2 para os quais terapia com metformina não é apropriada (devido à intolerância ou contraindicação de metformina) de acordo com esta invenção (particularmente aqueles que estão com excesso de peso).

Outros aspectos da presente invenção tornam-se aparentes para aqueles versados na técnica a partir das notas anteriores e seguintes.

Um inibidor de DPP-4 dentro do significado da presente invenção inclui, sem ser limitado a, qualquer um dos inibidores de DPP-4 mencionados acima e abaixo, preferivelmente inibidores de DPP-4 oralmente ativos.

Uma modalidade especial desta invenção refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com insuficiente controle glicêmico, para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina.

Uma outra modalidade especial desta invenção refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas (particularmente diabetes mellitus tipo 2) em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina (particularmente em pacientes com doença renal, disfunção renal ou prejuízo renal), caracterizado em que o dito inibidor de DPP-4 é administrado aos ditos pacientes tanto em reduzidos níveis de doses como, vantajosamente, nos mesmos níveis de dose como para pacientes com função renal normal, assim, por exemplo, o dito inibidor de DPP-4 não requer ajuste descendente de dosagem para função renal prejudicada.

Uma modalidade especial desta invenção refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes inelegíveis para terapia de metformina devido à intolerância ou contraindicação de metformina, tal como, por exemplo, qualquer umas daquelas intolerâncias ou contraindicações definidas anteriormente ou a seguir.

Dentro do significado desta invenção, um subgrupo especial dos pacientes relacionados pelas terapias de acordo com esta invenção refere-se a pacientes tendo insuficiência ou prejuízo renal crônico (particularmente de estágio moderado, forte ou terminal).

Pacientes com doença renal, disfunção renal ou prejuízo renal requerem uma cuidadosa avaliação para a apropriada escolha de sua medicação e regime de dosagem, particularmente baseado na natureza e propriedades do fármaco individual (por exemplo, suas farmacocinéticas, farmacodinâmicas, metabolismo, via de eliminação) e do grau de prejuízo renal do paciente.

Um inibidor de DPP-4 que pode ser sugerido para o propósito da presente invenção (especialmente para pacientes com função renal prejudicada) pode ser um tal inibidor de DPP-4 oral, o qual e cujos metabólitos ativos têm uma janela terapêutica relativamente ampla (por exemplo, cerca de > 100 vezes) e/ou, especialmente, que são primariamente eliminados via metabolismo hepático ou excreção biliar.

Em mais detalhes, um inibidor de DPP-4 particularmente apro-

priado para o propósito da presente invenção (especialmente para pacientes com função renal prejudicada) pode ser um tal inibidor de DPP-4 administrado oralmente, que tem uma janela terapêutica relativamente ampla (por exemplo, > 100 vezes) e/ou que satisfaz uma ou mais das seguintes propriedades farmacocinéticas (preferivelmente em seus níveis de dose oral terapêutica):

- O inibidor de DPP-4 é substancialmente ou principalmente excretado via o fígado (por exemplo, > 80% ou mesmo > 90% da dose oral administrada), e/ou para o qual excreção renal não representa um caminho de eliminação substancial ou somente menor (por exemplo, < 10%, preferivelmente < 7%, da dose oral administrada medida, por exemplo, seguindo eliminação de uma dose oral de substância carbono marcado com rádio (^{14}C));

- O inibidor de DPP-4 é excretado principalmente inalterado como fármaco precursor (por exemplo, com uma média de > 70%, ou > 80%, ou, preferivelmente, 90% de radioatividade excretada em urina e fezes após dosagem oral de substância carbono marcada com rádio (^{14}C)), e/ou que é eliminado em uma extensão não substancial ou somente menor via metabolismo (por exemplo, < 30%, ou < 20%, ou, preferivelmente, 10%);

- O metabólito(s) (principal) do inibidor de DPP-4 é/são farmacologicamente inativo. Tal como, por exemplo, o principal metabólito não se liga a e não inibe a atividade da enzima-alvo DPP-4 e, opcionalmente, é rapidamente eliminado comparado ao composto precursor (por exemplo, com uma meia-vida terminal de ≤ 20 horas, ou, preferivelmente, \leq cerca de 16 horas, tal como, por exemplo, 15,9 horas).

Em uma modalidade, o metabólito (principal) (que pode ser farmacologicamente inativo) de um inibidor de DPP-4 tendo um substituinte 3-amino piperidin-1-ila é um derivado tal onde o grupo amino da porção 3-amino piperidin-1-ila é substituída com um grupo hidroxila para formação de porção 3-hidróxi piperidin-1-ila.

Ainda propriedades do inibidor de DPP-4, que podem ser atraentes para o propósito da presente invenção, podem ser uma ou mais das se-

- guintes: rápida obtenção de estado estável (por exemplo, atingindo níveis de plasma de estado estável ($> 90\%$ da concentração de plasma de estado estável) entre o segundo e quinto dia de tratamento com níveis de dose oral terapêutica), pequena acumulação (por exemplo, com uma razão de acumulação média $R_{A, AUC} \leq 1,4$ com níveis de dose oral terapêutica, e/ou conservando um efeito de longa duração sobre inibição de DPP-4, preferivelmente quando usado uma vez por dia (por exemplo, com quase completa ($> 90\%$) inibição de DPP-4 em níveis de dose oral terapêutica, inibição $>80\%$ sobre um intervalo de 24 horas após uma tomada diária de dose de fármaco oral terapêutica), significativa diminuição em excursões de glicose no sangue pós-prandial por $\geq 80\%$ (já no primeiro dia de terapia) em níveis de dose terapêutica, e quantidade cumulativa de composto precursor inalterado excretada em urina no primeiro dia estando abaixo de 1% da dose administrada e aumentando para não mais que cerca de $3-6\%$ em estado estável.
- 15 Assim, esta invenção também refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas (em particular diabetes mellitus tipo 2 em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina, em particular em pacientes com doença renal, disfunção renal, ou prejuízo renal),
- 20 caracterizado em que o dito inibidor de DPP-4 é excretado em uma extensão não substancial ou somente em uma menor extensão (por exemplo, $< 10\%$, preferivelmente $< 7\%$ de dose oral administrada) via o rim (medida, por exemplo, seguindo a eliminação de uma dose oral de substância carbono radio marcada (^{14}C)).
- 25 Ainda, esta invenção refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas (em particular diabetes mellitus tipo 2 em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina, em mais particular em pacientes com doença renal, disfunção renal ou prejuízo renal),
- 30 caracterizado em que o dito inibidor de DPP-4 é excretado substancialmente ou principalmente via o fígado (medido, por exemplo, seguindo a eliminação de uma dose oral de substância carbono radio marcada (^{14}C)).

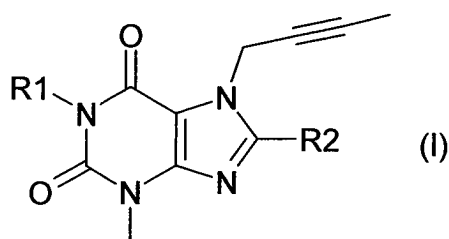
Ainda, esta invenção refere-se a um inibidor de DPP-4 para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas (em particular diabetes mellitus tipo 2 em pacientes para os quais terapia de metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação de metformina, mais em particular em pacientes com doença renal, disfunção renal ou prejuízo renal),

o dito inibidor de DPP-4 é excretado principalmente inalterado como fármaco precursor (por exemplo, com uma média de > 70%, ou > 80%, ou, preferivelmente, 90% de radioatividade excretada em urina e fezes após dosagem oral de substância carbono radiomarcado (^{14}C)),

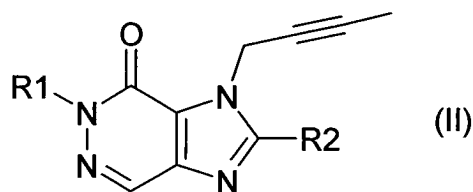
o dito inibidor de DPP-4 é eliminado em uma extensão não substancial ou somente em uma menor extensão via metabolismo, e/ou

o principal metabólito do dito inibidor de DPP-4 é farmacologicamente inativo ou tem uma janela terapêutica relativamente ampla.

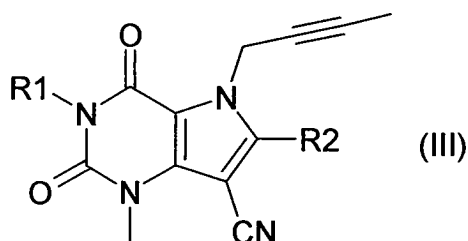
Em uma primeira modalidade (modalidade A), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é qualquer inibidor de DPP-4 de fórmula (I)



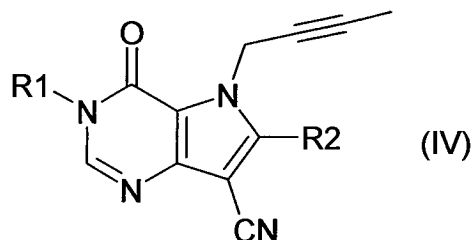
ou fórmula (II)



ou fórmula (III)



ou fórmula (IV)



em que R1 representa ([1,5] naftiridin-2-il) metila, (quinazolin-2-il) metila, (quinoxalin-6-il) metila, (4-metil quinazolin-2-il) metila, 2-ciano benzila, (3-ciano quinolin-2-il) metila, (3-ciano piridin-2-il) metila, (4-metil pirimidin-2-il) metila, ou (4,6-dimetil pirimidin-2-il) metila e R2 representa 3-(R)-amino piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil propil) metil amino ou 2-(S)-amino propil) metil amino,

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma segunda modalidade (modalidade B), um inibidor de DPP-4 no contexto da presente invenção é um inibidor de DPP-4 selecionado do grupo consistindo em sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, (2S)-1-{{2-(5-metil-2-fenil oxazol-4-il) etil amino} acetil} pirrolidina-2-carbo nitrila, (2S)-1-{{1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il imidazol-1-il) propil amino} acetil} pirrolidina-2-carbo nitrila,

(S)-1-((2S,3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-hidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-3-il)-4-flúor metil pirrolidin-2-ona,

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

(1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-diflúor pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il) pirrolidin-3-il)-5,5diflúor piperidin-2-ona,

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il metil) ciclo pentil amino] acetil}-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila,

(R)-2-[6-(3-amino piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il metil]-4-flúor benzo nitrila,

bis-dimetil amida de ácido 5-{(S)-2-[2-((S)-2-ciano pirrolidin-1-il)-2-oxo etil amino] propil}-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d] ciclo hepteno-2,8-dicarboxílico,

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) piperazin-1-il] pir-

rolidin-2-il carbonil} tiazolidina,

ácido [(2R)-1-[[[(3R)-pirrolidin-3-il amino] acetil] pirrolidin-2-il] bo-
rônico,

(2S,4S)-1-[2-[[(4-etoxi carbonil biciclo[2.2.2] oct-1-il) amino] ace-
5 til]-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila,

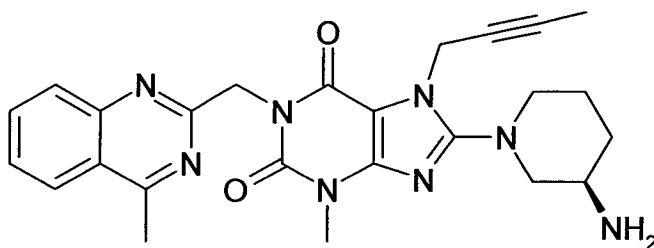
2-[(6-[(3R)-3-amino-3-metil piperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-
1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrol[3,2-d] pirimidin-5-il) metil]-4-flúor benzo nitrila, e

6-[(3R)-3-amino piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-flúor benzil)-1,3-
dimetil-1,5-di-hidro pirrol[3,2-d] pirimidina-2,4-diona,

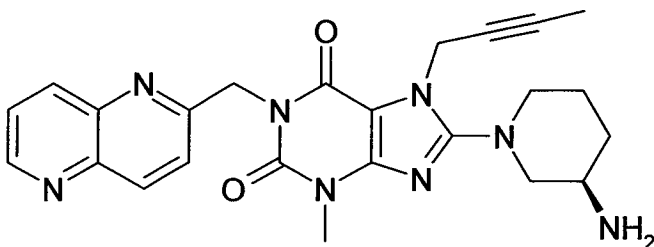
10 ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Com relação à primeira modalidade (modalidade A), inibidores
de DPP-4 preferidos são qualquer um ou todos os seguintes compostos e
sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:

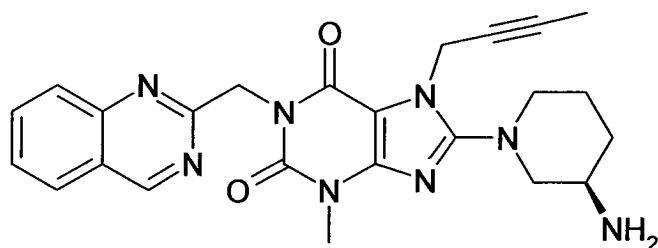
1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-
15 amino piperidin-1-il) xantina (comparar WO 2004/018468, exemplo 2 (142)):



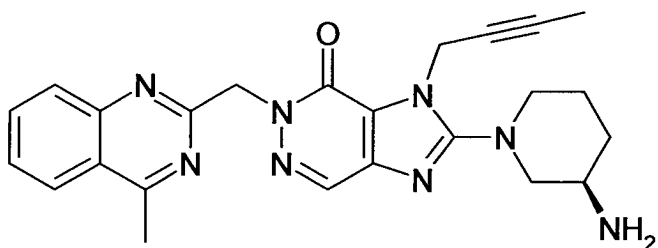
1-[[[1,5] naftiridin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-
amino piperidin-1-il) xantina (comparar WO2004/018468, exemplo 2(252)):



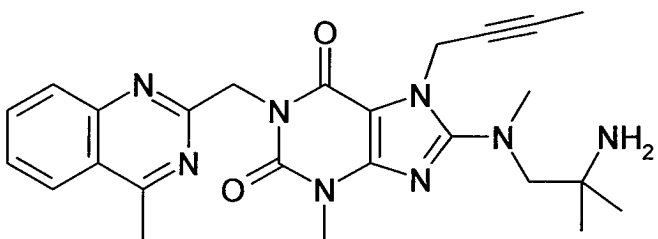
1-[(quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino
piperidin-1-il) xantina (compare WO 2004/018468, exemplo 2(80)):



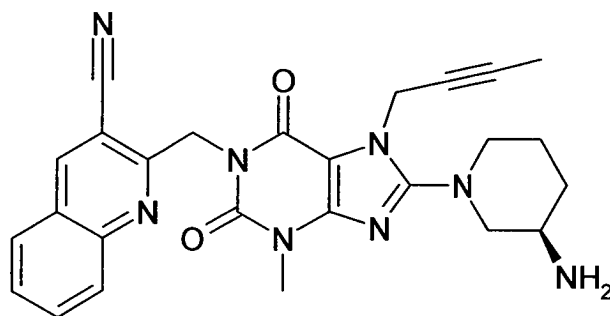
2-((R)-3-amino piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-metil quinazolin-2-il metil)-3,5-di-hidro imidazo[4,5-d] piridazin-4-ona (compare WO 2004/050658, exemplo 136):



5 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil propil) metil amino] xantina (compare WO 2006/029769, exemplo 2(1)):

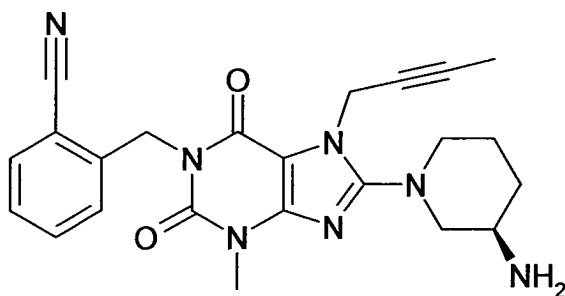


10 1-[(3-ciano quinolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino piperidin-1-il) xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(30)):

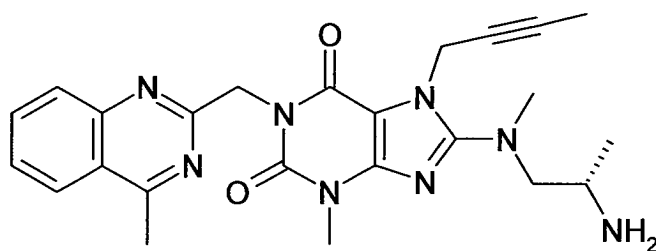


1-(2-ciano benzil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino piperi-

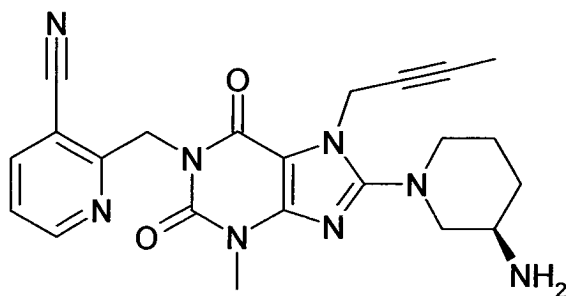
din-1-il) xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(39)):



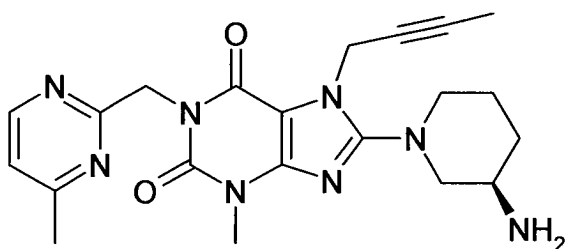
1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino propil) metil amino] xantina (comparar WO 2006/029769, exemplo 2(4)):



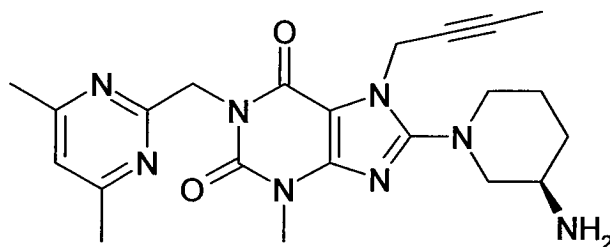
1-[(3-ciano piridin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino piperidin-1-il) xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(52)):



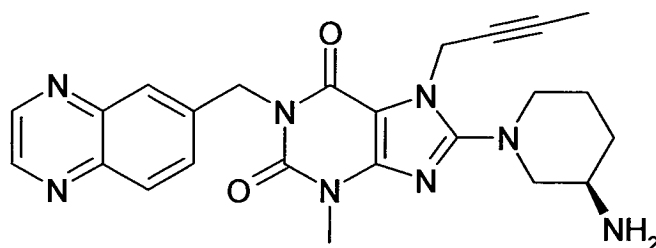
10 1-[(4-metil pirimidin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino piperidin-1-il) xantina (comparar WO 2005/085246, exemplo 1(81)):



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



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



Estes inibidores de DPP-4 são distinguidos de inibidores de DPP-4 estruturalmente comparáveis, quando eles combinam excepcional potência e efeito de longa duração com favoráveis propriedades farmacológicas, seletividade de receptor e um favorável perfil de efeito colateral ou ocasionando inesperadas vantagens ou aperfeiçoamentos terapêuticos quando combinados com outras substâncias farmaceuticamente ativas. Sua preparação é mostrada nas publicações mencionadas.

Um inibidor de DPP-4 mais preferido entre os inibidores de DPP-4 de modalidade A mencionados acima desta invenção é 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino piperidin-1-il) xantina, particularmente a sua base livre (que é também conhecida como BI 1356).

A menos que notado de outra maneira, de acordo com esta invenção é para ser entendido que as definições dos compostos ativos (incluindo os inibidores de DPP-4) mencionadas acima e abaixo também compreendem sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos assim como suas formas de hidratos, solvatos e polimorfos. Com relação a sais, suas formas polimórficas e hidratos, é feita particular referência àquelas que são aqui re-

feridas.

Com relação à modalidade A, os processos de sínteses para os inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade A desta invenção são conhecidos por aqueles versados na técnica. Vantajosamente, os inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade A desta invenção podem ser preparados usando processos sintéticos como descrito na literatura. Assim, por exemplo, derivados de purina de fórmula (I) podem ser obtidos como descrito em WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 ou WO 2006/048427, as descrições das quais são aqui incorporadas. Derivados purina de fórmula (II) podem ser obtidos como descrito, por exemplo, em WO 2004/050658 ou WO 2005/110999, as descrições dos quais são aqui incorporadas. Derivados purina de fórmula (III) e (IV) podem ser obtidos como descrito, por exemplo, em WO 2006/068163, WO 2007/071738 ou WO 2008/017670, as descrições dos quais são aqui incorporadas. A preparação daqueles inibidores de DPP-4, que são especificamente mostrados acima, é mostrada nas publicações mencionadas em conexão com os mesmos. Modificações de cristal polimórfico e formulações de particulares inibidores de DPP-4 são mostradas em WO 2007/128721 e WO 2007/128724, respectivamente, as descrições dos quais são aqui incorporadas em suas totalidades. Formulações de particulares inibidores de DPP-4 com metformina ou outros parceiros de combinação são descritas em PCT/EP2009 053978, a descrição do qual é aqui incorporada em sua totalidade. Típicas resistências de dosagem da combinação dual de BI 1356 / metformina são 2,5/500 mg, 2,5/850 mg e 2,5/1000 mg.

Com relação à modalidade B, os processos de sínteses para os inibidores de DPP-4 de modalidade B são descritos na literatura científica e/ou em documentos de patentes publicados, particularmente naqueles aqui citados.

Para aplicação farmacêutica em vertebrados de sangue quente, particularmente humanos, os compostos desta invenção são usualmente usados em dosagens de 0,001 a 100 mg/kg de peso de corpo, preferivelmente em 0,1-15 mg/kg, em cada caso 1 a 4 vezes por dia. Para este propó-

sito, os compostos, opcionalmente combinados com outras substâncias ativas, podem ser incorporados junto com um ou mais veículos e/ou diluentes convencionais inertes, por exemplo, com amido de batata, lactose, glicose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinil pirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água / etanol, água / glicerol, água / sorbitol, água / polietileno glicol, propileno glicol, álcool cetil estearílico, carboxi metil celulose ou substâncias graxas como gordura dura ou suas misturas em convencionais preparações galênicas tais como comprimidos lisos ou revestidos, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

10 As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção compreendendo os inibidores de DPP-4 como aqui definidos são assim preparados por aqueles versados na técnica usando excipientes de formulação farmacêuticamente aceitáveis como descrito na técnica. Exemplos de tais excipientes incluem, sem estar restrito a diluentes, ligantes, veículos, materiais de enchimento, lubrificantes, promotores de escoamento, retardadores de cristalização, desintegrantes, corantes, reguladores de pH, tensoativos, e emulsificantes.

Exemplos de apropriados diluentes para compostos de acordo com a modalidade A incluem celulose pulverizada, hidrogeno fosfato de cálcio, eritritol, hidróxi propil celulose de baixa substituição, manitol, amido pré-gelatinizado ou xilitol. Entre aqueles diluentes, manitol e hidróxi propil celulose de baixa substituição e amido pré-gelatinizado são para serem enfatizados.

Exemplos de apropriados lubrificantes para compostos de acordo com a reivindicação A incluem talco, polietileno glicol, behenato de cálcio, estearato de cálcio, óleo de mamona hidrogenado ou estearato de magnésio. Entre aqueles lubrificantes estearato de magnésio é para ser enfatizado.

Exemplos de apropriados ligantes para compostos de acordo com a modalidade A incluem copovidona (copolimerizados de vinil pirrolidona com outros derivados de vinila), hidróxi propil metil celulose (HPMC), hidróxi propil celulose (HPC), poli vinil pirrolidona (povidona), amido pré-gelatinizado, ou hidróxi propil celulose de baixa substituição (L-HPC). Entre

aqueles ligantes copovidona e amido pré-gelatinizado são para serem enfatizados.

Exemplos de apropriados desintegrantes para compostos de acordo com a modalidade A incluem amido de milho ou crospovidona. Entre aqueles desintegrantes amido de milho é para ser enfatizado.

Processos apropriados de preparação de formulações farmacêuticas dos inibidores de DPP-4 de acordo com a modalidade A da invenção são:

. direta formação de comprimido da substância ativa em misturas pulverizadas com apropriados excipientes de formação de comprimido;

. granulação com apropriados excipientes e subsequente mistura com apropriados excipientes e subsequente formação de comprimido assim comorevestimento em filme; ou

. embalagem de misturas pulverizadas ou grânulos em cápsulas.

Apropriados processos de granulação são:

. granulação úmida no misturador intensivo seguido por secagem em leito fluidizado;

. granulação em um pote; ou

. granulação seca (por exemplo, através de compactação com rolo) com apropriados excipientes e subsequente formação de comprimido ou embalagem em cápsulas.

Uma composição exemplar de um inibidor de DPP-4 de acordo com a modalidade A da invenção compreende o primeiro diluente manitol, amido pré-gelatinizado como um segundo diluente com adicionais propriedades ligantes, o ligante copovidona, o desintegrante amido de milho, e estearato de magnésio como lubrificante; onde copovidona e/ou amido de milho podem ser opcionais.

Para detalhes sobre formas de dosagem, formulações e administração de inibidores de DPP-4 desta invenção, é feita referência à literatura científica e/ou a documentos de patentes publicados, particularmente aqueles aqui citados.

Com relação à primeira modalidade (modalidade A), a dosagem

tipicamente requerida dos inibidores de DPP-4 aqui mencionados em modalidade A quando administrados intravenosamente é de 0,1 mg a 10 mg, preferivelmente 0,25 mg a 5 mg, e quando administrados oralmente é de 0,5 mg a 100 mg, preferivelmente 2,5 mg a 50 mg ou 0,5 mg a 10 mg, mais preferivelmente 2,5 mg a 10 mg ou 1 mg a 5 mg, em cada caso 1 a 4 vezes por dia. Assim, por exemplo, a dosagem de 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina quando administrada oralmente é de 0,5 mg a 10 mg por paciente por dia, preferivelmente 2,5 mg a 10 mg ou 1 mg a 5 mg por paciente por dia.

10 Uma forma de dosagem preparada com uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de DPP-4 aqui mencionado em modalidade A contém o ingrediente ativo em uma faixa de dosagem de 0,1-100 mg. Assim, por exemplo, particulares resistências de dosagem de 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina
15 são 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

Com relação à segunda modalidade (modalidade B), as doses de inibidores de DPP-4 aqui mencionados em modalidade B a serem administradas para mamíferos, por exemplo, seres humanos, de, por exemplo, aproximadamente 70 kg de peso de corpo, podem ser genericamente de
20 cerca de 0,5 mg a cerca de 350 mg, por exemplo, de cerca de 10 mg a cerca de 250 mg, preferivelmente 20-200 mg, mais preferivelmente 20-100 mg, da porção ativa por pessoa por dia, ou de cerca de 0,5 mg a cerca de 20 mg, preferivelmente 2,5-10 mg, por pessoa por dia, dividida preferivelmente em 1 a 4 doses simples que podem por exemplo, ser do mesmo tamanho. Resistências de dosagem simples compreendem, por exemplo, 10, 25, 40, 50, 75,
25 100, 150 e 200 mg da porção ativa inibidora de DPP-4.

Uma resistência de dosagem do inibidor de DPP-4 sitagliptina está usualmente entre 25 e 200 mg da porção ativa. Uma dose recomendada de sitagliptina é de 100 mg calculada para a porção ativa (anidrato de
30 base livre) uma vez por dia. Resistências de dosagem unitária de anidrato de base livre de sitagliptina (porção ativa) são 25, 50, 75, 100, 150 e 200 mg. Particulares resistências de dosagem unitária de sitagliptina (por exemplo,

por comprimido) são 25, 50 e 100 mg. Uma quantidade equivalente de monidrato de fosfato de sitagliptina para o anidrato de base livre de sitagliptina é usada nas composições farmacêuticas, por exemplo, 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 e 257 mg, respectivamente. Dosagens ajustadas de 25 e 50 mg de sitagliptina são usadas para pacientes com insuficiência renal. Típicas resistências de dosagens da combinação dual de sitagliptina / metformina são de 50/500 mg e 50/1000 mg.

Uma faixa de dosagem do inibidor de DPP-4 vildagliptina está usualmente entre 10 e 150 mg diários, em particular entre 25 e 150 mg, 25 e 100 mg ou 25 e 50 mg ou 50 e 100 mg diários. Particulares exemplos de dosagem oral diária são 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ou 150 mg, em um aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina pode estar entre 25 e 150 mg ou entre 50 e 100 mg. Em um outro aspecto mais particular, a administração diária de vildagliptina pode ser 50 ou 100 mg. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer até três vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia. Particulares resistências de dosagem são 50 mg ou 100 mg de vildagliptina. Típicas resistências de dosagem da combinação dual de vildagliptina / metformina são 50/850 mg e 50/1000 mg.

Alogliptina pode ser administrada a um paciente em uma dose diária de entre 5 mg / dia e 250 mg/ dia, opcionalmente entre 10 mg e 200 mg, opcionalmente entre 10 mg e 150 mg, e opcionalmente entre 10 mg e 100 mg de alogliptina (em cada exemplo baseado no peso molecular da forma de base livre de alogliptina). Assim, específicas quantidades de dosagem que podem ser usadas incluem, mas não são limitadas a 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg de alogliptina por dia. Alogliptina pode ser administrado em sua forma de base livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável.

Saxagliptina pode ser administrada a um paciente em uma dose diária de entre 2,5 mg/dia e 100 mg/dia, opcionalmente entre 2,5 mg e 50 mg. Específicas quantidades de dosagem que podem ser usadas incluem, mas não são limitadas a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg e 100 mg de saxagliptina por dia. Típicas resistências de dosagem da

combinação dual de saxagliptina/saxagliptina / metformina são 2,5/500 mg e 2,5/1000 mg.

Uma modalidade especial dos inibidores de DPP-4 desta invenção refere-se àqueles inibidores de DPP-4 administrados oralmente os quais são terapeuticamente eficazes em baixos níveis de doses, por exemplo, em níveis de doses < 100 mg ou < 70 mg por paciente por dia, preferivelmente < 50 mg, mais preferivelmente < 30 mg ou < 20 mg, mesmo mais preferivelmente de 1 mg a 10 mg por paciente por dia (se requerido, divididos em 1 a 4 doses simples, particularmente 1 ou 2 doses simples, que podem ser do mesmo tamanho), particularmente de 1 mg a 5 mg (mais particularmente 5 mg), preferencialmente, administradas oralmente uma vez por dia, mais preferencialmente, em qualquer momento do dia, administrada com ou sem alimento.

Um inibidor de DPP-4 particularmente preferido a ser enfatizado dentro do significado desta invenção é 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina (também conhecida como BI 1356). BI 1356 exibe alta potência, 24 horas de duração de ação, e uma ampla janela terapêutica. Em pacientes com diabetes tipo 2 recebendo múltiplas doses orais de 1, 2,5, 5 ou 10 mg de BI 1356 uma vez por dia por 12 dias, BI 1356 mostra favorável perfil farmacodinâmico e farmacocinético (vide, por exemplo, Tabela 1 abaixo) com rápida obtenção de um estado estável (por exemplo, atingindo níveis de plasma em estado estável (>90% da concentração em plasma de pré-dose no Dia 13) entre o segundo e quinto dia de tratamento em todos os grupos de dose), pequena acumulação (por exemplo, com uma razão de acumulação média $R_{A,AUC} \leq 1,4$ com doses acima de 1 mg) e conservando um efeito de longa duração sobre inibição de DPP-4 (por exemplo, com quase completa(>90%) inibição de DPP-4 nos níveis de doses de 5 mg e 10 mg, isto é, 92,3 e 97,3% de inibição em estado estável, respectivamente, e >80% de inibição sobre um intervalo de 24 horas após tomada de fármaco), assim como significativa diminuição em excursões de glicose no sangue pós-prandial de 2 h por $\geq 80\%$ (já no dia 1) em doses $\geq 2,5$ mg, e com a quantidade cumulativa de composto precursor inalterado

excretado em urina no Dia 1 estando abaixo de 1% da dose administrada e aumentando para não mais que cerca de 3-6% no Dia 12 (depuração renal $CL_{R,ss}$ é de cerca de 14 a cerca de 70 mL / minuto para as doses orais administradas, por exemplo, para a dose de 5 mg, depuração renal é cerca de 70 mL/minuto). Em pessoas com diabetes tipo 2 BI 1356 mostra uma segurança e tolerância semelhantes a placebo. Com baixas doses de cerca de ≥ 5 mg, BI 1356 atua como um verdadeiro fármaco oral uma vez por dia com uma inteira duração de 24 h de inibição de DPP-4. Em níveis de dose oral terapêutica, BI 1356 é principalmente excretado via fígado e somente em uma menor extensão (cerca de $< 7\%$ da dose oral administrada) via o rim. BI 1356 é primariamente excretado inalterado via a bile. A fração de BI 1356 eliminada via rins aumenta somente muito levemente com o tempo e com dose crescente, de modo que ali provavelmente não haverá necessidade de modificar a dose de BI 1356 baseado na função renal do paciente. A eliminação não renal de BI 1356 em combinação com sua baixa acumulação potencial e ampla margem de segurança podem ser de significativo benefício em uma população paciente que tem uma alta predominância de insuficiência renal e nefropatia diabética.

Tabela 1: Média geométrica (gMean) e coeficiente geométrico de variação (gCV) de parâmetros farmacocinéticos de BI 1356 em estado estável (Dia 12)

Parâmetro	1 mg gMean (gCV)	2,5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC_{0-24} [nmol·h/L]	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
C_{max} [nmol/L]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)

Parâmetro	1 mg gMean (gCV)	2,5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
t_{\max}^* [h]	1,50 [1,00 – 3,00]	2,00 [1,00 – 3,00]	1,75 [0,92 – 6,02]	2,00 [1,50 – 6,00]
$t_{\max,ss}^*$ [h]	1,48 [1,00 – 3,00]	1,42 [1,00 – 3,00]	1,53 [1,00 – 3,00]	1,34 [0,50 – 3,00]
$T_{1/2,ss}$ [h]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Acumulação $t_{1/2}$ [h]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
$R_{A,Cmax}$	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
$R_{A,AUC}$	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
fe_{0-24} [%]	NC	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
$fe_{\tau,ss}$ [%]	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
$CL_{R,ss}$ [mL/minuto]	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

* média e faixa [min-max] NC não calculado quando a maioria de valores abaixo de menor limite de quantificação

Na medida em que diferentes distúrbios funcionais metabólicos frequentemente ocorrem simultaneamente, é bem frequentemente indicado combinar um número de diferentes princípios ativos uns com os outros. Assim, dependendo dos distúrbios funcionais diagnosticados, aperfeiçoados resultados de tratamento podem ser obtidos se um inibidor de DPP-4 é combinado com substâncias costumeiras para os respectivos distúrbios, tal como, por exemplo, uma ou mais substâncias ativas selecionadas de entre as outras substâncias antidiabéticas, especialmente substâncias ativas que diminuem o nível de açúcar no sangue ou o nível de lipídeo no sangue, elevam o HDL no sangue, diminuem pressão sanguínea ou são indicadas no tratamento de aterosclerose ou obesidade.

Os inibidores de DPP-4 mencionados acima – além de seu uso

em monoterapia – também podem ser usados em conjunção com outras substâncias ativas, por meio das quais aperfeiçoados resultados de tratamento podem ser obtidos. Um tal tratamento combinado pode ser dado como uma combinação livre das substâncias ou na forma de uma combinação fixa, por exemplo, em um comprimido ou cápsula. Formulações farmacêuticas do parceiro(s) de combinação necessária para isto podem ser obtidas comercialmente como composições farmacêuticas ou podem ser formuladas por aqueles versados na técnica usando processos convencionais. As substâncias ativas que podem ser obtidas comercialmente como composições farmacêuticas são descritas em numerosos locais na técnica anterior, por exemplo, na lista de fármacos que aparece anualmente, a "Rote Liste®" da associação federal da indústria farmacêutica, ou na compilação atualizada anualmente de informação de fabricantes sobre fármacos de prescrição conhecida como "Physicians' Desk Reference".

Exemplos de parceiros de combinação antidiabéticos são sulfonil ureias como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidone, glibornurida e gliclazida; nateglinida; repaglinida; tiazolidinodionas como rosiglitazona e pioglitazona; moduladores gama PPAR como metaglitases; agonistas gama-PPAR como GI 262570; antagonistas de PPAR-gama; moduladores de PPAR-gama / alfa como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar, AVE0897, e KRP297; moduladores PPAR-gama / alfa / delta; ativadores de AMPK como AICAR; inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACC1 e CAA2); inibidores de diacil glicerol acetil transferase (DGAT); agonistas de GCRP de célula beta pancreática como agonistas de receptor de SMT3 e GPR119; inibidores de 11 β -HSD; agonistas ou análogos de FGF19; bloqueadores de alfa glicosidase como acarbose, voglibose e miglitol; antagonistas de alfa2; insulina e análogos de insulina como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-DNA-insulinaspart, NPH insulina, insulina detemir, suspensão de zinco insulina e insulina glargin; peptídeo inibidor gástrico (GIP), pramlintida, davalintida, amilina e análogos de amilina ou GLP-1 e análogos de GLP-1 como Exendin-4, por exemplo, exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, AVE-0010, LY-2428757, LY-2189265, semaglutida

ou albiglutida; inibidores de SGLT2 como KGT-1251; inibidores de proteína tirosina fosfatase (por exemplo, trodusquemina); inibidores de glicose-6-fosfatase; moduladores de frutose-1,6-bisfosfatase; moduladores de glicogênio fosforilase; antagonistas de receptor de glucagon; inibidores de fosfo e-
 5 nol piruvato carboxi cinase (PEPCK); inibidores de piruvato desidrogenase cinase (PDK); inibidores de tirosina cinases (50 mg a 600 mg) como PDGF-receptor-cinase (cf. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, e WO 2006/041976), moduladores de proteína reguladora /glicoquinase incluindo ativadores de glicoquinase; inibidores de glicogênio
 10 sintase cinase; inibidores do domínio SH2 contendo inositol-5-fosfatase tipo 2 (SHIP2); inibidores de IKK como alta dose de salicilato; inibidores de JNK1; inibidores de proteína cinase C-teta; agonistas de beta 3 como ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron, FMP825; inibidores de aldosereductase como AS 3201, zenarestat, fidares-
 15 tat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809, e CT-112; inibidores de SGLT-1 ou SGLT-2, tais como, por exemplo, dapaglifozin, serglifozin, atiglifozin, larnaglifozin ou canaglifozin (ou composto de fórmula (I-S) ou (I-K) de WO 2009/035969); inibidores de canal KV 1.3; moduladores de GPR40; inibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; agonistas de receptor de dopa-
 20 mina (mesilato de bromocriptina [Cicloset]); e outros inibidores de DPP IV.

Uma dosagem do fármaco parceiro pioglitazona é usualmente de cerca de 1-10 mg, 15 mg, 30 mg, ou 45 mg uma vez por dia.

Rosiglitazona é usualmente dada em doses de 4 a 8 mg uma vez (ou dividida em duas) por dia (resistências de dosagens típicas são 2, 4
 25 e 8 mg).

Glibenclamida (gliburida) é usualmente dada em doses de 2,5-5 a 20 mg uma vez (ou dividida duas vezes) por dia (resistências de dosagens típicas são 1,25, 2,5 e 5 mg), ou glibenclamida micronizada em doses de 0,75-3 a 12 mg uma vez (ou dividida em duas vezes) por dia (resistências de
 30 dosagens típicas são 1,5, 3, 4,5 e 6 mg).

Glipizida é usualmente dada em doses de 2,5 a 10-20 mg uma vez (até 40 mg divididos duas vezes) por dia (resistências de dosagens típi-

cas são 5 e 10 mg), ou glipizida de liberação estendida em doses de 5 a 10 mg (até 20 mg) uma vez por dia (resistências de dosagens típicas são de 2,5, 5 e 10 mg).

5 Glimepirida é usualmente dada em doses de 1-2 a 4 mg (até 8 mg) uma vez por dia (resistências de dosagens típicas são de 1, 2 e 4 mg).

Uma combinação dual de glibenclamida / metformina é usualmente dada em doses de 1,25/250 uma vez por dia a 10/1000 mg duas vezes por dia (típicas resistências de dosagens são 1,25/250, 2,5/500 e 5/500 mg).

10 Uma combinação dual de glipizida / metformina é usualmente dada em doses de 2,5/250 a 10/1000 mg duas vezes por dia (típicas resistências de dosagem são 2,5/250, 2,5/500 e 5/500 mg). Uma combinação dual de glimepirida / metformina é usualmente dada em doses de 1/250 a 4/1000 mg duas vezes por dia.

15 Uma combinação dual de rosiglitazona / glimepirida é usualmente dada em doses de 4/1 uma vez ou duas vezes por dia a 4/2 mg duas vezes por dia (típicas resistências de dosagem são 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 e 8/4 mg). Uma combinação dual de pioglitazona / glimepirida é usualmente dada em doses de 30/2 a 30/4 mg uma vez por dia (resistências de dosagens típicas
20 são 30/4 e 45/4 mg).

Uma combinação dual de rosiglitazona / metformina é usualmente dada em doses de 1/500 a 4/1000 mg duas vezes por dia (típicas resistências de dosagens são 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 e 4/1000 mg). Uma combinação dual de pioglitazona / metformina é usualmente dada em doses
25 de 15/500 uma vez ou duas vezes por dia a 15/850 mg três vezes por dia (típicas resistências de dosagens são 15/500 e 15/850 mg).

O secretagogo de insulina não sulfonil ureia nateglinida é usualmente dado em doses de 60 a 120 mg com refeições (até 360 mg / dia, típicas resistências de dosagens são 60 e 120 mg); repaglinida é usualmente
30 dada em doses de 0,5 a 4 mg com refeições (até 16 mg / dia, típicas resistências de dosagens são 0,5, 1 e 2 mg). Uma combinação dual de repaglinida / metformina é disponível em resistências de dosagem de 1/500 e 2/850

mg.

Acarbose é usualmente dada em doses de 25 a 100 mg com refeições (até 300 mg/dia, típicas resistências de dosagens são 25, 50 e 100 mg). Miglitol é usualmente dado em doses de 25 a 100mg com refeições (até 5 300 mg/dia, típicas resistências de dosagens são 25, 50 e 100 mg).

Convencionais antidiabéticos e anti-hiperglicêmicos tipicamente usados em mono- ou dual ou tripla (adicionar sobre ou inicial) terapia de combinação podem incluir, sem ser limitado a, metformina, sulfonil ureias, tiazolidinodionas, glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, assim como insulina e análogos de insulina, tais como, por 10 exemplo, aqueles agentes aqui indicados por meio de exemplo, incluindo combinações dos mesmos.

Para o propósito desta invenção, particulares fármacos parceiros antidiabéticos para o uso combinado com os inibidores de DPP-4 de acordo com esta invenção podem incluir, sem ser limitado a, particularmente para 15 pacientes com prejuízo renal moderado, glibenclamida (dose reduzida), glimepirida (dose reduzida), gliquidon (dose reduzida), glipizida, repaglinida, acarbose, miglitol, rosiglitazona e pioglitazona; assim como, particularmente para pacientes com forte prejuízo renal, repaglinida (dose reduzida), pioglitazona e insulina e análogos de insulina. 20

Exemplos de parceiros de combinação que diminuem o nível de lipídeo no sangue são inibidores de HMG-CoA redutase como sinvastatin, atorvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatine rosuvastatin; fibratos como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, genfibrozil, etofibrato e eto- 25 filinclofibrato; ácido nicotínico e derivados dos mesmos como acipimox; agonistas de PPAR-alfa; agonistas de PPAR delta; inibidores de acil coenzima A : colesterol acil transferase (ACAT; EC2.3.1.26) tal como avasimibe; inibidores de ressorção de colesterol como ezetimibe; substâncias que se ligam a ácido de bile, como colestiramina, colestipol e colesevelam; inibidores de 30 transporte de ácido de bile; substâncias ativas de modulação de HDL como D4F, D4F reverso, substâncias ativas de modulação de LXR e substâncias ativas de modulação de FXR; inibidores de CETP como torcetrapibe, JTT-

705 (dalcetrapibe) ou composto 12 de WO 2007/005572 (anacetrapibe); moduladores de receptor de LDL; e RNA antissenso ApoB100.

Uma dosagem do fármaco parceiro atorvastatina é usualmente de 1 mg a 40 mg ou 10 a 80 mg uma vez por dia.

5 Típicos fármacos parceiros de diminuição de lipídeos podem incluir, sem ser limitados a, estatinas (por exemplo, atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina ou rosuvastatina), ezetimiba, fibratos (por exemplo, fenofibrato ou genfibrozil), inibidores de CETP sequestradores de ácido de bile (por exemplo, colestiramina ou colesevelam), e ácido nicotínico ou derivados de ácido nicotínico (que também aumentam nível de HDL no sangue), assim como combinações dos mesmos (por exemplo, uma combinação de estatina / ezetimiba ou estatina / fibrato). Particularmente para pacientes com prejuízo renal moderado ou forte, típicos fármacos de diminuição de lipídeos podem incluir, sem ser limitado a, atorvastatina, fluvastatina, genfibrozil, ezetimiba, e fenofibrato, assim como combinações dos mesmos (por exemplo, uma combinação de atorvastatina / ezetimibe; fluvastatina / ezetimibe; estatina / fenofibrato ou fluvastatina / genfibrozil, cada ezetimibe opcionalmente adicional). Particularmente para pacientes com ESRD, típicos fármacos de diminuição de lipídeos podem incluir, sem estar limitado a, atorvastatina, fluvastatina, gemfibrozil, e ezetimiba, assim como combinações dos mesmos (por exemplo, uma combinação de atorvastatina / ezetimiba ou fluvastatina / ezetimiba).

Exemplos de parceiros de combinação que diminuem pressão de sangue são bloqueadores beta como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, e carvedilol; diuréticos como hidroclorotiazida, clortalidom, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida, e trianterena; bloqueadores de canal de cálcio como anlodipina, nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lacidipina, lercanipidina, manidipina, isradipina, nilvadipina, verapamil, galopamil, e diltiazem; inibidores de ACE tais como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril, e trandolapril; assim como bloqueadores de receptor de angiotensina II (ARBs) como telmisartan, candesartan, valsar-

tan, losartan, irbesartan, olmesartan, e eprosartan.

Uma dosagem do fármaco parceiro telmisartan é usualmente de 20 mg a 320 mg ou 40 mg a 160 mg por dia.

Típicos fármacos parceiros de diminuição de pressão de sangue podem incluir, sem ser limitado a, inibidores de ACE (ACEi) (por exemplo, ramipril, lisinopril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril,trandolapril, fosinopril, ou moexipril), ARBs (por exemplo telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, irbesartan, olmesartan ou eprosartan), bloqueadores de canal de cálcio (CCBs)(por exemplo, CCBs não di-hidro piridina como diltiazem ou verapamil, ou CCBs di-hidropiridina como anlodipina, felodipina, nisoldipina ou nifedipina), diuréticos tipo tiazida (por exemplo, hidroclorotiazida ou clortalidona), bloqueadores alfa, e bloqueadores beta (por exemplo, atenolol, carvedilol ou metoprolol), assim como combinações dos mesmos (por exemplo, ACEi/ARB, bloqueador ACEi/beta, bloqueador ARB/beta, ACEi/diurético, ARB/diurético, ACEi/CCB ou combinação ARB/CCB).

Exemplos de parceiros de combinação que aumentam o nível de HDL no sangue são inibidores de proteína de transferência colesterol éster (CETP); inibidores de lipase endotelial; reguladores de ABC1; antagonistas de LXRalfa; agonistas de LXRbeta; agonistas de PPAR-delta; reguladores de LXRalfa / beta, e substâncias que aumentam a concentração em plasma e/ou expressão de apolipoproteína A-I.

Exemplos de parceiros de combinação para o tratamento de obesidade são sibutramina; tetraidro lipstatina (orlistat), cetilistat; alizima; dexfenfluramina; axocina; antagonistas de receptor de canabinoide 1 como rimonabente antagonista de CB1; antagonistas de receptor de MCH-1; agonistas de receptor de MC4; NPY5 assim como antagonistas de NPY2; agonistas de beta3-AR como SB-418790 e AD-9677; agonistas de receptor de 5HT2c como APD 356 (lorcaserina); inibidores de miostatina; Acrp30 e adiponectina; inibidores de esteroil Coa desaturase (SCD1); inibidores de ácido graxo sintase (FAZ); agonistas de receptor de CCK; moduladores de receptor Ghrelin; Pyy 3-36; antagonistas de receptor de orexina; e tesofensina; assim como as combinações duais de bupropion / naltrexona, bupropion /

zonisamida, topiramato / fentermina e pranlintida / metreleptina.

Exemplos de parceiros de combinação para o tratamento de aterosclerose são inibidores de fosfolipase A2; inibidores de tirosina cinases (50 mg a 600 mg) tais como PDGF-receptor-cinase (cf. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, e WO 2006/041976); anticorpos oxLDL e vacinas oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; e inibidores de VCAM-1.

Para o uso dos fármacos aqui mencionados em pacientes com doença renal, disfunção renal ou insuficiência renal, pode ser requerido em alguns casos – dependendo do fármaco individual (por exemplo, suas farmacocinéticas, farmacodinâmicas, metabolismo, caminho de eliminação) e de grau de prejuízo renal do paciente para ajustar ou reduzir sua dose para função renal prejudicada de paciente.

A presente invenção não é limitada em escopo pelas específicas realizações aqui descritas. Várias modificações da invenção em adição àquelas descritas aqui podem tornar-se aparentes para aqueles versados na técnica a partir da presente descrição. Tais modificações são pretendidas caírem dentro do escopo das reivindicações apostas.

Todos os pedidos de patente aqui citados são incorporados por referência em suas totalidades.

Ainda realizações, características e vantagens da presente invenção podem tornar-se aparentes a partir dos exemplos que seguem. Os exemplos que seguem servem para ilustrar, por exemplo, os princípios da invenção sem restringirem a mesma.

Exemplos

A utilização de um inibidor de DPP-4 de acordo com esta invenção para o propósito da presente invenção pode ser testado usando experimentos clínicos.

Por exemplo, em um experimento de grupo paralelo, cego – duplo, randomizado, a segurança e eficácia de um inibidor de DPP-4 de acordo com a invenção (por exemplo, 5 mg de BI 1356 administrados oralmente uma vez por dia) são comparadas com placebo sobre um período de tratamento de 18 semanas, seguido por um período de extensão de cego – duplo

de 34 semanas (placebo trocado para glimepirida) em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiente controle glicêmico (por exemplo, 7% a 10% de HbA1c) que são inelegíveis para terapia com metformina devido à intolerância ou contraindicações para metformina.

5 Pacientes inelegíveis para terapia de metformina são definidos como:

 contraindicações para terapia de metformina de acordo com rótulo, por exemplo:

 doença renal ou disfunção renal (por exemplo, como especifica-
10 do por informação de produto ou metformina aprovado localmente),
 desidratação através de julgamento clínico do investigador,
 insuficiência cardíaca congestiva aguda ou instável,
 acidose metabólica aguda ou crônica (condição presente na his-
tória do paciente),

15 intolerância a galactose hereditária;
 ou efeitos colaterais intoleráveis documentados atribuídos a met-
formina, por exemplo:

 náusea,
 vômito,
20 diarreia
 gás intestinal,
 forte desconforto abdominal.

 Neste estudo a eficácia de um inibidor de DPP-4 de acordo com
esta invenção nesta população de paciente é investigada sobre o período de
25 tratamento de prazo mais curto de 18 semanas e segurança / tolerabilidade
sobre o período de tratamento de prazo mais longo por um máximo de 52
semanas em comparação a um fármaco sulfonil ureia (glimepirida).

 O sucesso do tratamento é testado através de determinação de
valor de HbA1c, através de comparação com o valor inicial e/ou com o valor
30 do grupo placebo. Uma mudança significativa no valor de HbA1c comparado
com o valor inicial e/ou o valor de placebo demonstra a eficácia do inibidor
de DPP-4 para o tratamento. O sucesso do tratamento também pode ser

testado através de determinação de valores de resistência de glicose em plasma, através de comparação com os valores iniciais e/ou com os valores do grupo placebo. Uma significativa queda nos níveis de resistência a glicose demonstra a eficácia do tratamento. Também, a ocorrência de um tratamento para resposta-alvo (isto é, um HbA1c sob tratamento < 7% ou < 6,5%) demonstra a eficácia do tratamento.

A segurança e tolerabilidade do tratamento são investigadas através de avaliação de condição do paciente e mudanças relevantes a partir de linha base, por exemplo, incidência e intensidade de eventos adversos (tais como, por exemplo, eventos adversos, episódios hipoglicêmicos ou semelhantes) ou ganho de peso sob terapia de glimepirida comparado a tratamento com inibidor de DPP-4.

Para outro exemplo, em um experimento de grupo paralelo, cego – duplo, randomizado, a segurança, eficácia e tolerabilidade de um inibidor de DPP-4 de acordo com a invenção (por exemplo, 5 mg de BI 1356) são comparadas com placebo sobre um período de tratamento de 52 semanas em pacientes machos e fêmeas diabéticos tipo 2 com forte prejuízo renal crônico (GFR < 30 mL/minuto, os quais não estão em diálise crônica), incluindo pacientes em insulina e/ou medicação de fundo de sulfonil ureia.

A segurança e tolerância do tratamento são investigadas através de avaliação de condição do paciente. A eficácia pode ser investigada através de mudança de linha base em HbA1c após 12 semanas de tratamento, através de mudança em parâmetros de resistência a glicose no plasma, ou através de mudança em dosagem de insulina e/ou sulfonil ureia em 52 semanas comparado a linha base e sobre o tempo.

Propriedades de metabolismo e eliminação de um inibidor de DPP-4 para o propósito desta invenção:

Os caminhos de excreção, balanço de massa e metabolismo de um inibidor de DPP-4 de acordo com esta invenção em um sujeito humano podem ser investigados usando um inibidor de DPP-4 radiomarcado (por exemplo, marcado com [14C] para administração oral, tal como, por exemplo, a seguir para um composto determinado ser apropriado para o propósito da

presente invenção.

Seguindo administração oral de 10 mg de [14C] BI 1356 / sujeito (por exemplo, voluntário macho saudável), a radioatividade total é primariamente eliminada via as fezes com uma média de 83,8% da dose administrada excretados dentro de 16 dias. Excreção renal totaliza 6,6% da dose administrada após 9 dias pós-dose. Recuperação de radioatividade total varia de 86,1% -95,1% (média: 90,4%) da dose administrada.

Após administração oral de [14C]BI 1356, o composto precursor é a espécie radioativa mais abundante em todas as matrizes investigadas. Em plasma, o composto precursor [14C] BI 1356 totaliza uma média de 74% de radioatividade de amostra (reunião de amostra: 1,5+3+6h) após administração oral. O principal metabólito inativo é identificado em plasma com 16,9% de radioatividade de amostra em amostras reunidas. O composto precursor [14C] BI 1356 é excretado inalterado em urina e fezes com uma média de 90% de radioatividade excretada após dosagem oral. Metabólitos, incluindo o metabólito principal, totalizam individualmente <10% na excreção.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um inibidor de DPP-4, que é preferencialmente 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, caracterizado pelo

5 fato de ser para a preparação de um medicamento para administração oral para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contra-indicação para metformina.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
10 de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas em pacientes inelegíveis para terapia com metformina devido à intolerância ou contra-indicação de metformina.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato
15 de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas em pacientes em necessidade de reduzida dose de terapia com metformina devido à reduzida tolerância, intolerância ou contra-indicação de metformina.

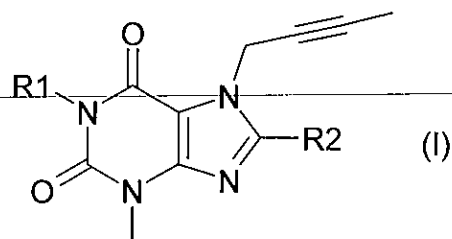
4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,
20 caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com pelo menos uma contra-indicação selecionada de:

doença renal, prejuízo renal ou disfunção renal,
desidratação,
insuficiência cardíaca aguda ou instável,
25 acidose metabólica aguda ou crônica, e
intolerância hereditária a galactose.

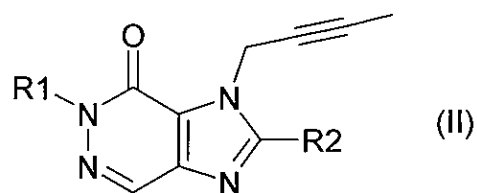
5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato
30 de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com doença renal, prejuízo renal ou disfunção renal.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-4 é tanto, em uma primeira

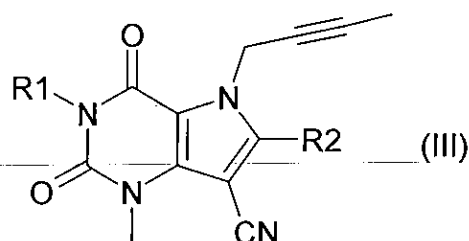
modalidade (modalidade A),
de fórmula (I):



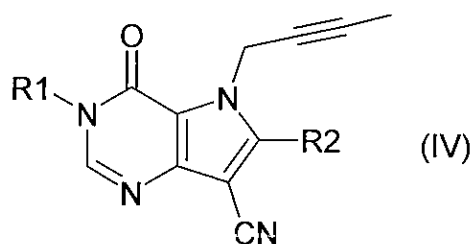
ou de fórmula (II):



ou de fórmula (III):



5 ou de fórmula (IV):



em que R1 representa ([1,5] naftiridin-2-il) metila, (quinazolin-2-il) metila, (quinoxalin-6-il) metila, (4-metil quinazolin-2-il) metila, 2-ciano benzila, (3-ciano quinolin-2-il) metila, (3-ciano piridin-2-il) metila, (4-metil pirimidin-2-il) metila, ou (4,6-dimetil pirimidin-2-il) metila e R2 representa 3-(R)-amino piperidin-1-ila, (2-amino-2-metil propil) metil amino ou 2-(S)-amino propil) metil amino,

10

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

ou, em uma segunda modalidade (modalidade B), selecionado do grupo consistindo em sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina,

(2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil oxazol-4-il) etil amino] acetil] pirrolidina-2-carbo nitrila, (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il imidazol-1-il) propil amino] acetil] pirrolidina-2-carbo nitrila,

-
- (S)-1-((2S,3S, 11bS)-2-amino-9,10-dimetóxi-1,3,4,6,7,11b-hexa-
 5 hidro-2H-pirido[2,1-a] isoquinolin-3-il)-4-flúor metil pirrolidin-2-ona,
 (3,3-diflúor pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-pirimidin-2-il) piperazin-1-il) pirrolidin-2-il) metanona,
 (1-((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-diflúor pirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il) pirrolidin-3-il)-5,5diflúor piperidin-2-ona,
 10 (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il metil) ciclo pentil amino] acetil}-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila,
 (R)-2-[6-(3-amino piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il metil]-4-flúor benzo nitrila,
 bis-dimetil amida de ácido 5-{(S)-2-[2-((S)-2-ciano pirrolidin-1-il)-
 15 2-oxo etil amino] propil}-5-(1H-tetrazol-5-il)-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d] ciclo hepteno-2,8-dicarboxílico,
 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) piperazin-1-il] pirrolidin-2-il carbonil} tiazolidina,
 ácido [(2R)-1-[(3R)-pirrolidin-3-il amino] acetil] pirrolidin-2-il] bo-
 20 rônico,
 (2S,4S)-1-[2-[(4-etoxi carbonil biciclo[2.2.2] oct-1-il) amino] acetil]-4-flúor pirrolidina-2-carbo nitrila,
 2-({6-[(3R)-3-amino-3-metil piperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirrol[3,2-d] pirimidin-5-il} metil)-4-flúor benzo nitrila, e
 25 6-[(3R)-3-amino piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-flúor benzil)-1,3-dimetil-1,5-di-hidro pirrol[3,2-d] pirimidina-2,4-diona,
 ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 é 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou

prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com doença renal, prejuízo renal, ou disfunção renal, em que o dito inibidor de DPP-4 no medicamento é usado para os ditos pacientes na mesma dose como para pacientes com função renal normal.

5 9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 e seu principal metabólito(s) ativo têm uma janela terapêutica relativamente ampla e/ou são primariamente eliminados via metabolismo hepático ou excreção biliar.

10 10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 é excretado principalmente via o fígado.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que para o referido inibidor de DPP-4 a excreção via o rim representa um menor caminho de eliminação.

15 12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 é excretado principalmente inalterado.

20 13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que para o referido inibidor de DPP-4 a eliminação via metabolismo representa um caminho de eliminação menor.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de DPP-4 tem segurança/tolerância semelhante a placebo e/ou é eliminado primariamente como o fármaco precursor via o fígado.

25 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o principal metabólito do dito inibidor de DPP-4 é farmacologicamente inativo ou tem uma janela terapêutica relativamente ampla.

30 16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de ser para uso em pacientes com prejuízo renal suave, moderado ou forte ou doença renal de estágio terminal.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16,

caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com ainda uma ou mais substâncias ativas selecionadas de antidiabéticos, substâncias ativas que diminuem o nível de açúcar no sangue, substâncias ativas que diminuem o nível de lipídeos no sangue, substâncias ativas que

- 5 elevam o nível de HDL no sangue, substâncias ativas que diminuem a pressão do sangue, substâncias ativas que são indicadas no tratamento de aterosclerose, e substâncias ativas que são indicadas no tratamento de obesidade.

- 10 18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com ainda uma ou mais substâncias ativas selecionadas de sulfonil ureias, tiazolidinodionas, glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, e insulina e análogos de insulina.

- 15 19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com ainda uma ou mais substâncias ativas selecionadas de repaglinida, pioglitazona, e insulina ou análogos de insulina.

- 20 20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com pioglitazona.

- 25 21. Uso de um inibidor de DPP-4, que é preferencialmente 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para administração oral para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina, a referida composição sendo para uso em combinação com uma ou mais substâncias ativas adicionais selecionadas de sulfonil ureias, tiazolidinodionas, glinidas, bloqueadores de alfa glicosidase, GLP-1 e análogos de GLP-1, e insulina e análogos de insulina.

- 30 22. Uso de um inibidor de DPP-4, que é preferencialmente 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-

il) xantina, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com doença renal, prejuízo renal ou disfunção renal, a referida composição sendo para uso em combinação com um ou mais sus-

- 5 tâncias ativas adicionais selecionadas dentre repaglinida, pioglitazona e insulina e análogos de insulina.

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes sofrendo de efeitos colaterais gastrointestinais associados com metformina, tais como efeitos colaterais gastrointestinais selecionados de:

10

náusea,
vômito,
diarreia,
15 gás intestinal, e
desconforto abdominal forte.

24. Inibidor de DPP-4, que é preferencialmente 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina, caracterizado pelo fato de que é para uso terapêutico oral em pacientes diabéticos, em que $< 10\%$, preferivelmente $\leq 7\%$, da dose oral administrada é excretada via os rins.

20

25. Inibidor de DPP-4 de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que é primariamente excretado inalterado via a bile.

26. Inibidor de DPP-4 de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que $> 80\%$, preferivelmente $\geq 90\%$, da dose oral administrada são excretadas inalteradas como fármaco precursor.

25

27. Inibidor de DPP-4 de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, caracterizado pelo fato de que seu principal metabólito é farmacologicamente inativo.

28. Uso de um inibidor de DPP-4, que é preferencialmente 1-[(4-metil quinazolin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino piperidin-1-il) xantina, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medica-

30

mento para administração oral para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com doença renal, prejuízo renal ou disfunção renal, em que o referido inibidor de DPP-4 é usado em tais pacientes na mesma dose que em pacientes com função normal dos rins.

- 5 29. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.
-

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDOR DE DPP-4 E SEU USO"**.

A presente invenção refere-se à verificação de que certos inibidores de DPP-4 são particularmente apropriados para tratamento e/ou prevenção de doenças metabólicas, particularmente diabetes, em pacientes para os quais terapia com metformina é imprópria devido à intolerância ou contraindicação para metformina.
