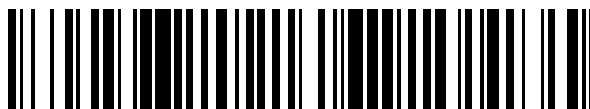


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 748**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)	
A61K 31/7034	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/14	(2006.01)	
A61K 9/16	(2006.01)	
A61K 9/20	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2008 PCT/EP2008/060736**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2009 WO09022007**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 08787264 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2187879**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo**

30 Prioridad:

16.08.2007 EP 07114459

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DUGI, KLAUS;
MARK, MICHAEL;
THOMAS, LEO y
HIMMELSBACH, FRANK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 602 748 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo

Campo técnico de la invención

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se describe más adelante junto con un inhibidor de DPP IV como se especifica más adelante, que es adecuado en el tratamiento o prevención de una o más afecciones seleccionadas entre diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas e hiperglucemia.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica para uso en métodos

- 10 - para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
- para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
- 15 - para prevenir, frenar, retrasar o revertir la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2;
- para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
- para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal;
- 20 - para prevenir o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- para prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado;
- 25 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina,

en pacientes que lo necesitan, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se define más adelante en la presente memoria.

30 Antecedentes de la Invención

- En la técnica anterior se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, por ejemplo en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870 y WO 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el
- 35 tratamiento de la diabetes.

En el documento WO 2005/092877 se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, entre otros 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, como inhibidores de SGLT y se mencionan combinaciones de tales derivados con agentes antidiabéticos.

- 40 La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a mantener en estado estable la concentración de la glucosa plasmática y, por tanto, pueden servir como un objeto antidiabético. La recaptación de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón tiene lugar a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en las membranas de borde en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio ⁽¹⁾. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así
- 45 como en sus propiedades físico-químicas ⁽²⁾. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón ⁽³⁾, mientras que el SGLT1 se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco ^(4,5). Se ha descubierto que el SGLT3 es un detector de glucosa en células intersticiales del intestino, sin ninguna función transportadora ⁽⁶⁾. Potencialmente, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a la recaptación renal de la glucosa ^(7, 8, 9). En la normoglucemia, la glucosa es completamente absorbida por los
- 50 SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura con una concentración de glucosa mayor que 10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florzina

que la inhibición de SGLT inhibe parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en las concentraciones sanguíneas de glucosa y a la glucosuria ^(10;11).

- (1) Wright, E.M. (2001), *Am. J. Renal Physiol.*, 280, F10-F18;
- (2) Wright, E.M. et al. (2004), *Pflugers Arch.*, 447(5):510-518;
- 5 (3) You, G. et al. (1995), *J. Biol. Chem.*, 270(49), 29365-29371;
- (4) Pajor A.M., Wright E.M. (1992), *J. Biol. Chem.*, 267(6):3557-3560;
- (5) Zhou, L. et al. (2003), *J. Cell. Biochem.*, 90:339-346;
- (6) Díez-Sampedro, A. et al. (2003), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(20), 11753-11758;
- (7) Tabatabai, N.M. (2003), *Kidney Int.*, 64, 1320-1330;
- 10 (8) Curtis, R.A.J. (2003), solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0054453;
- (9) Brüss, M. y Bonisch, H. (2001), Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank nº de registro AJ305237);
- (10) Rossetti, L. et al. (1987), *J. Clin. Invest.*, 79, 1510-1515;
- (11) Gouvea, W.L. (1989), *Kidney Int.*, 35(4):1041-1048,

15 Los inhibidores de DPP IV representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2.

Por ejemplo, se describen inhibidores de DPP IV y sus usos en los documentos 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, WO 2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/054201 o WO 2007/128761.

En el documento WO 2004/018468 se describen inhibidores de DPP IV, entre otros la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantiini, y se mencionan combinaciones con agentes antidiabéticos.

25 La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una significativa reducción de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden a la terapia oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

35 El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; "Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido") demostró que un tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina producía sólo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c de aproximadamente 0,9%). Además, incluso en pacientes dentro del tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioraba significativamente a lo largo del tiempo, y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células β. Es importante que el tratamiento intensivo no se asoció con una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, es decir, acontecimientos cardiovasculares.

40 Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia en relación con el control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y que al mismo tiempo muestren un mejor perfil de seguridad.

Objeto de la presente invención

45 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y su uso para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y su uso para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesite.

Otro objeto de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y su uso para prevenir, frenar o retrasar la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), la alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2.

5 Incluso otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y su uso para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o afección del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y su uso para reducir el peso o prevenir un aumento de peso en un paciente que lo necesite.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG) y/o hiperglucemia, que tenga propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

Otros objetos de la presente invención serán obvios para los especialistas en la técnica a partir de la anterior descripción, de lo sucesivo y de los ejemplos.

15 **Sumario de la invención**

Dentro del alcance de la presente invención se ha descubierto que, sorprendentemente, una composición farmacéutica que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno puede usarse ventajosamente junto con el inhibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y los estados de enfermedad cercanos.

20 Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en combinación con el inhibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente o se define más adelante.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita.

La composición farmacéutica según la presente invención puede tener también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con alteraciones de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteraciones de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir, frenar, retrasar o revertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesite.

Como por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden tratarse las afecciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un aumento del nivel de glucosa sanguínea.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en un método para prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva periférica arterial, en un paciente que lo necesita. La expresión "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de heridas y úlcera diabética.

Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad inhibidora de SGLT2 del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, los niveles sanguíneos de glucosa en exceso no se convierten en formas de almacenamiento insolubles tales como grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. Por lo tanto, como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción en el peso corporal.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en un método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente que lo necesita.

El efecto farmacológico del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, puede mejorarse o restablecerse la funcionalidad de las células pancreáticas, y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Puede demostrarse que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia pueden normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en un método para prevenir, frenar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesite.

Por medio de la administración de una combinación o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una acumulación anómala de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en un método para prevenir, frenar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa en el hígado en un paciente que lo necesita. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

Como resultado de esto, otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente que lo necesita.

Definiciones

La expresión "**ingrediente activo**" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se refiere al derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y/o el inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención.

La expresión "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m^2 .

El término "**sobrepeso**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m^2 o mayor, y menor de 30 kg/m^2 . Los términos "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

El término "**obesidad**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m^2 . Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse como sigue: la expresión "obesidad de clase I" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m^2 , pero menor que 35 kg/m^2 ; la expresión "obesidad de clase II" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m^2 , pero menor que 40 kg/m^2 ; la expresión "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m^2 .

La expresión "**obesidad visceral**" se define como la afección en la que se mide una proporción de cintura a cadera mayor o igual que 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

La expresión "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como la afección en la que la circunferencia de la cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura $\geq 85 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 90 \text{ cm}$ en mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).

El término **"euglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal mayor que 70 mg/dl (3,89 mmol/l) y menor de 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

5 El término **"hiperglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

El término **"hipoglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal de 60 a 115 mg/dl (de 3,3 a 6,3 mmol/l).

10 La expresión **"hiperglucemia posprandial"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas mayor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l).

15 La expresión **"alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas"** o **"IFG"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración sanguínea de glucosa en ayunas o una concentración sérica de glucosa en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/l), en particular mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl (7,00 mmol/l). Un sujeto con "niveles normales de glucosa en ayunas" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor de 100 mg/dl, es decir menor de 5,6 mmol/l.

20 La expresión **"alteración de la tolerancia a la glucosa"** o **"IGT"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en la sangre o una concentración de glucosa en suero a las 2 horas mayor que 140 mg/dl (7,78 mmol/l) y menor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l). La alteración de la tolerancia a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en la sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas puede medirse como el nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después del ayuno. Un sujeto con una "tolerancia normal a la glucosa" tiene una concentración de glucosa posprandial de 2 horas en sangre o en suero menor de 140 mg/dl (7,78 mmol/l).

25 El término **"hiperinsulinemia"** se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera < 1,0 (en el caso de los hombres) o < 0,8 (en el caso de las mujeres).

Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de modo intercambiable.

30 La expresión **"resistencia a la insulina"** se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford E.S., *et al.*, *JAMA.*, (2002), **287**:356-359). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del 25º percentil de la población de fondo investigada (definición de la OMS).
35 Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia hepática y periférica a la insulina.

40 Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, *Diabetologia*, 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, *Diabetes*, 2003, 52(supl. 1): A459) y a un estudio euglucémico de pinzamiento. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, *Diabet. Med.*, 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina sérica en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)/22,5}]$$

50 Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que unos niveles mayores de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

55 Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG, o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de presencia de pre-diabetes. Por lo tanto, es posible que para mantener la

homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células beta puede medirse, por ejemplo, por medio de la determinación del índice HOMA para la función de las células beta (*Matthews et al., Diabetologia* 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al., Diabetes*, 2003, 52(supl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia a comida, o empleando un estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (*Stumvoll et al., Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31: 380-381).

El término "**prediabetes**" es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con un nivel de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (*J. B. Meigs, et al., Diabetes*, 2003; 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina en plasma elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care*, 2002; 25:742-749).

Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesos, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. En estos individuos puede confirmarse la resistencia a la insulina calculando la puntuación HOMA-IR. Para los objetos de esta invención, la resistencia a la insulina se define como el trastorno clínico en el que el individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$, o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, según la definición del laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

La expresión "**diabetes de tipo 2**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración sanguínea de glucosa o concentración sérica de glucosa en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético será superior a 200 mg de glucosa por dl (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno, y el nivel sanguíneo de azúcar se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anómala a la glucosa.

La expresión "**diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado**" incluye pacientes con un fallo secundario al fármaco, indicación de terapia con insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los especialistas en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en la sangre y la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en la sangre", refleja los niveles medios de azúcar en la sangre de las 4-6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, $< 6,5$ % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético del orden de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de $< 6,5$ % y preferiblemente < 6 % de HbA1c.

El "**síndrome metabólico**", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (*Laaksonen D.E., et al., Am. J. Epidemiology*, 2002, 156:1070-1077). De acuerdo con directrices del ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and The Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001), 285:2486-2497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres, y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres; o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres, y ≥ 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl

3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres
4. Presión sanguínea $\geq$ 130/85 mm de Hg (SBP $\geq$ 130 o DBP $\geq$ 85)
5. Glucosa sanguínea en ayunas $\geq$ 110 mg/dl

5 Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002), **156**:1070-7). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Thomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

10 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica **hipertensión** si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm de Hg, y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 80 mm de Hg.

15 Las expresiones "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o frenar la progresión de la enfermedad. De esta manera, las composiciones y métodos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo así como para terapia crónica.

20 Las expresiones "tratamiento profiláctico", "tratamiento preventivo" y "prevención" se usan indistintamente y comprenden el tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciéndose de esta manera dicho riesgo.

Descripción detallada

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular la composición farmacéutica y sus usos, se refieren al derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo

(9) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno.

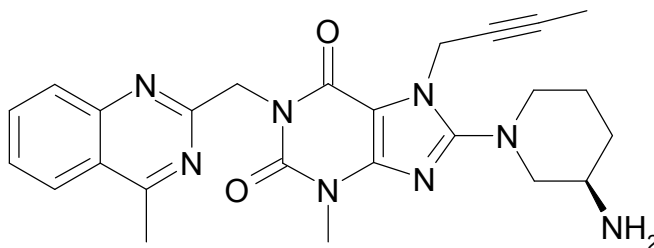
25 De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo indicado anteriormente también comprende sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. En relación con el compuesto preferido (9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa. Esta forma cristalina posee buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2.

30 Además, la forma cristalina es físico-químicamente estable y, por lo tanto, proporciona buena estabilidad durante el almacenamiento.

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular la composición farmacéutica y sus usos, se refieren al inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria, o profármacos del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

35 En relación con la primera realización (realización **A**), son inhibidores de DPP IV preferidos todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

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



40 Este inhibidor de DPP IV se distingue de inhibidores de DPP IV estructuralmente comparables ya que combina una potencia excepcional y un efecto de larga duración con propiedades farmacológicas favorables, selectividad por receptores y un perfil de efectos secundarios favorable o proporcionan ventajas terapéuticas o mejoras inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Su preparación se describe en las publicaciones mencionadas.

De acuerdo con esta invención, debe entenderse que la definición del inhibidor de DPP IV indicado anteriormente también comprende sus sales farmacéuticamente aceptables así como hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se mencionan en particular los que se indican anteriormente y más adelante en la presente memoria.

- 5 La combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como los descritos más adelante, en comparación con una monoterapia usando el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. La mejora del control glucémico se determina como un aumento de la reducción de la glucosa sanguínea y un aumento de la reducción de la HbA1c. Con la monoterapia en un paciente, en particular en pacientes como los descritos más adelante, es frecuente que el control glucémico no mejore adicionalmente de una manera significativa por medio de la administración del fármaco por encima de una cierta dosis máxima. Además, un tratamiento a largo plazo usando una dosis máxima puede ser indeseable en vista de los posibles efectos secundarios. Por lo tanto, no puede conseguirse un control glucémico completo en todos los pacientes por medio de una monoterapia usando el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. En estos pacientes puede producirse una progresión de la diabetes mellitus y pueden aparecer complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como complicaciones macrovasculares. La composición farmacéutica, así como sus usos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo diana deseado, por ejemplo < 7 % y preferiblemente < 6,5 %, para un mayor número de pacientes en comparación con una monoterapia correspondiente.
- 10
- 15
- 20 Además, la combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención permite una reducción en la dosis del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV o los dos ingredientes activos. Una reducción de la dosis es beneficiosa para pacientes que podrían padecer de otra manera efectos secundarios con una monoterapia usando una dosis mayor del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. Por lo tanto, la composición farmacéutica, así como sus usos de acuerdo con la presente invención, muestran menos efectos secundarios, haciendo de esta manera que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.
- 25

- Una monoterapia usando el inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención no depende de la capacidad secretora de insulina o de la sensibilidad a la insulina del paciente. Por otro lado, un tratamiento con la administración del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención no depende de la capacidad secretora de insulina ni de la sensibilidad a la insulina del paciente. Por lo tanto, cualquier paciente, independientemente de los niveles de insulina prevalentes o de la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, puede beneficiarse de una terapia usando una combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención. Independientemente de sus niveles de insulina prevalentes, de su resistencia a la insulina o de la hiperinsulinemia, estos pacientes pueden tratarse con el inhibidor de DPP IV debido a la administración combinada o alternada del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo.
- 30
- 35

- El inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención puede – por medio de aumentos en los niveles de GLP-1 activo - reducir la secreción de glucagón en un paciente. Por lo tanto, esto limitará la producción de glucosa hepática. Además, los niveles de GLP-1 activo elevados producidos por el inhibidor de DPP IV tendrán efectos beneficiosos sobre la regeneración y la neogénesis de células beta. Todas estas características del inhibidor de DPP IV hacen que una combinación con un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo sea bastante útil y terapéuticamente relevante.
- 40

- Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de conformidad en medicina veterinaria con mamíferos.
- 45

- Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en particular en vista de la alta actividad inhibidora de SGLT2 del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, se excreta el exceso de glucosa sanguínea a través de la orina del paciente, de manera que no se produce un aumento de peso o incluso se puede producir una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal o para los individuos en los que está contraindicado un aumento de peso.
- 50

- La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y, en particular, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en relación con una reducción de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Administrando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente 0,5%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 1,0%, y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 1,5%.
- 55
- 60

Además, el uso de acuerdo con esta invención es aplicable ventajosamente en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- 5 (b) una concentración de glucosa en plasma posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5%, en particular igual o mayor que 8,0%.

La presente invención también describe la composición farmacéutica para uso en mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 2 o que muestran primeros signos de pre-diabetes. Por tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Por lo tanto, si una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se usa para mejorar el control glucémico en cuanto se presenta uno de los signos mencionados anteriormente de pre-diabetes, puede retrasarse o prevenirse el inicio de una diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta.

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia de la insulina, es decir en pacientes que se tratan o que deberían tratarse o que necesitan tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

Puede observarse que por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, puede conseguirse una mejora del control glucémico incluso en los pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia oral con metformina o un inhibidor de SGLT2, en particular el inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, o un inhibidor de DPP IV, en particular el inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención. Una dosis máxima tolerada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 850 mg tres veces diarias o cualquier equivalente a esto. Una dosis máxima tolerada con respecto al inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, es, por ejemplo, 100 mg, preferiblemente 50 mg o incluso 30 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima tolerada con respecto al inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención, en particular con respecto al compuesto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) es, por ejemplo, 10 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima tolerada es, por ejemplo, 100 mg de sitagliptina una vez al día o cualquier equivalente de la misma. En el alcance de la presente invención, la expresión "control glucémico insuficiente" significa una situación en la que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 8%.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona la composición farmacéutica para uso en un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, al que se le ha diagnosticado una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas (IFG), resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, caracterizado por que se administra el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con el inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

La reducción del nivel sanguíneo de glucosa por medio de la administración del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención es independiente de insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones

- resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- 45 - prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan una diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado.
- diabetes mellitus de tipo 1.

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones

- 50 (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos en sangre $\geq$ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre $<$ 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino, y $<$ 50 mg/dl en pacientes de

sexo masculino,

- (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm de Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm de Hg,
- (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Se supone que los pacientes a los que se les ha diagnosticado alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, en particular debido al derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo presente en dicha composición, presenta un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes en los que está contraindicada una monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina, y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato, o pacientes de sexo femenino que están embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede observarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención no produce riesgo o produce un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, ventajosamente también es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en este documento y que se describen a continuación en este documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2,

La expresión "a largo plazo" como se utiliza anterior y posteriormente, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor que 12 semanas, preferiblemente mayor que 25 semanas, aún más preferiblemente mayor que un año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

Los efectos mencionados anteriormente se observan tanto cuando se administran en combinación el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV, por ejemplo simultáneamente, como cuando se administran de manera alternada, por ejemplo sucesivamente en formulaciones separadas.

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último lugar a criterio del médico. Sin embargo, en general, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención y el inhibidor de DPP IV se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente como para que su administración en combinación o de manera alternada mejore el control glucémico en el paciente a tratar.

A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad de derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y de inhibidor de DPP IV a emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se administrarán por día con respecto a un paciente adulto y se pueden ajustar en forma acorde de acuerdo con una administración de 2, 3, 4 o más veces al día, según otras vías de administración y según la edad del paciente.

Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica preferiblemente se administra por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describen a continuación. Preferiblemente, la forma de dosificación que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo se administra por vía oral. La vía de administración del inhibidor de DPP IV es oral o es una vía bien conocida normalmente.

En general, la cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo en la composición farmacéutica y los métodos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad

recomendada normalmente para una monoterapia usando dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo. Ventajosamente, la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención utiliza dosificaciones menores del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo individual o del inhibidor de DPP IV individual usado en monoterapia o usado en terapia convencional, evitando de esta manera la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos provocados cuando estos agentes se usan como monoterapias.

La cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo está preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, y aún más preferiblemente de 5 a 50 mg al día para un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas anteriormente para la administración una vez al día y de 0,25 mg a 100 mg, incluso más preferiblemente de 0,5 a 50 mg, y aún más preferiblemente de 2,5 a 25 mg para la administración dos veces al día. Son concentraciones de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula), por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25 ó 50 mg.

En general, la cantidad del inhibidor de DPP IV en la composición farmacéutica y usos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada habitualmente para una monoterapia usando dicho inhibidor de DPP IV.

La dosificación requerida típicamente para el inhibidor de DPP IV mencionados en la presente memoria, cuando se administran por vía intravenosa, es de 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,25 mg a 5 mg, y cuando se administran por vía oral, de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o 1 mg a 5 mg, en todos los casos de 1 a 4 veces al día. Por lo tanto, la dosificación requerida del compuesto (1)-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina), cuando se administra por vía oral, es de 0,5 mg a 10 mg por paciente y por día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg por paciente y por día (más preferiblemente de 5 mg a 10 mg por paciente y por día) o 1 mg a 5 mg por paciente y por día.

Una forma de dosificación preparada con una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de DPP IV mencionado en la presente memoria contiene el ingrediente activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg, en particular de 0,5 a 10 mg. Por lo tanto, las concentraciones de dosificación particulares del compuesto (A) (1)-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, siendo concentraciones de dosificación más particulares 1 mg, 2,5 mg y 5 mg.

La cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y del inhibidor de DPP IV en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención corresponde a los intervalos de dosificación respectivos proporcionados anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (9), y una cantidad de 0,5 mg a 10 mg del compuesto (A) (1)-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina).

En los usos de acuerdo con la presente invención, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV se administran en combinación o de manera alternada. La expresión "administración combinada" significa que ambos ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o esencialmente al mismo tiempo. La expresión "administración alternada" significa que se administra primero un primer ingrediente activo y después de un período de tiempo, se administra el segundo ingrediente activo, es decir, ambos ingredientes activos se administran en forma secuencial. El período de tiempo puede estar en el intervalo de 30 min a 12 horas. La administración combinada o alternada puede ser una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día.

Con respecto a la administración del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV, los dos ingredientes activos pueden estar presentes en una sola forma de dosificación, por ejemplo en un comprimido o cápsula, o cada ingrediente activo puede estar presente en una forma de dosificación separada, por ejemplo, en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

Con respecto a su administración de manera alternada, cada uno de los ingredientes activos está presente en una forma de dosificación separada, por ejemplo en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede estar presente como formas de dosificación individuales que comprenden tanto el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como el inhibidor de DPP IV así como formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y la otra forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP IV.

Puede ocurrir que un ingrediente activo tenga que administrarse con mayor frecuencia, por ejemplo dos veces al día, que el otro ingrediente activo, que por ejemplo deba administrarse solo una vez al día. Por lo tanto, la expresión "administración combinada o alternada" también incluye un esquema de administración en el que primero se administran ambos ingredientes activos combinados o alternados y después de un período de tiempo se administra solamente un ingrediente activo nuevamente o viceversa.

Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que están presentes en formas de

dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV y la otra forma de dosificación comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV.

- 5 Una composición farmacéutica que está presente como forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente un kit de partes, es útil en la terapia combinada para ajustar de forma flexible las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Un kit de partes preferido comprende

- (a) un primer recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- 10 (b) un segundo recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP IV y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que comprende la composición farmacéutica presente como formas de dosificación separadas según la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas se administran combinadas o alternadas.

- 15 Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que incluye un medicamento que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse en combinación o de manera alternada con un medicamento que comprende un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención.

- 20 Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que incluye un medicamento que comprende un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse en combinación o de manera alternada con un medicamento que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención.

- 25 La dosis deseada de la composición farmacéutica según esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez diaria, o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis diarias.

- 30 La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en una forma líquida o sólida, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

- 35 La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, troscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensiones, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.

- 40 La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticos aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor.

- 45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución, una suspensión o una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS). Los ingredientes activos también pueden presentarse como una inyección en embolada, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales puede estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos,
- 50 o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), o conservantes.

- 55 La composición farmacéutica según la invención también puede formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y puede presentarse en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de pequeño volumen y en recipientes de

múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril, o mediante liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el vehículo es un sólido, se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados habitualmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse, de modo conveniente, mediante la mezcla del(los) compuesto(s) activo(s) con un(os) vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de un enfriamiento e introducción en moldes para dar la forma.

Las composiciones farmacéuticas y sus usos según la presente invención muestran ventajosos efectos en el tratamiento y la prevención de aquellas enfermedades y afecciones descritas anteriormente en este documento, en comparación con las composiciones farmacéuticas y métodos que comprenden solamente uno de los dos ingredientes activos. Pueden verse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, concentración de dosificación, frecuencia de dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, etc..

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos para los especialistas en la técnica.

Los métodos para la fabricación de derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo y de sus profármacos son conocidos para los especialistas en la técnica. Se describen métodos ventajosos de síntesis del compuesto (9) en los documentos WO 2005/092877 (véanse los ejemplos 2 y 3), WO 2006/117359 y WO 2006/120208.

Los métodos de síntesis para el inhibidor de DPP IV de esta invención son conocidos para el especialista en la técnica. Ventajosamente, el inhibidor de DPP IV de esta invención puede obtenerse como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468 o WO 2006/048427. Formulaciones del inhibidor particular de DPP IV están descritas en WO 2007/128724.

El inhibidor de DPP IV puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin restricción, sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales puede formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio del catión o anión a partir de la forma de otras sales. El inhibidor de DPP IV puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales puede formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio del catión o anión a partir de la forma de otras sales.

El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y/o el inhibidor de DPP IV o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede estar presente en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

La combinación y sus usos dentro del alcance de la invención pueden ensayarse por modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente pertinentes de la composición farmacéutica y sus usos de acuerdo con esta invención:

La composición farmacéutica y sus usos de acuerdo con esta invención se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker obesas (fa/fa) o ratas Zucker obesas diabéticas (ZDF). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

El efecto sobre el control glucémico de la combinación de acuerdo con esta invención puede ensayarse después de una sola dosificación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV solos o en combinación en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos anteriormente. El transcurso de tiempo de la glucosa en la sangre se sigue después de una estimulación de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. La combinación de acuerdo con la presente invención mejora significativamente la excursión de glucosa en comparación con cada monoterapia cuando se mide por la reducción de las concentraciones máximas de glucosa o la reducción de la AUC de la glucosa. Además, después de la dosificación múltiple de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV solos o en combinación en los modelos animales descritos anteriormente, puede determinarse el efecto sobre el control glucémico midiendo el valor de HbA1c en la sangre. La combinación según la presente invención reduce significativamente la HbA1c en

comparación con cada monoterapia.

La posible reducción de la dosis del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP-IV o de los dos ingredientes activos puede ensayarse por el efecto sobre el control glucémico de dosis menores de la combinación y monoterapias en los modelos animales descritos anteriormente. La combinación según la presente invención en dosis inferiores mejoran significativamente el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo, mientras que las monoterapias en dosis inferiores no lo hacen.

La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta invención se puede mostrar después de la dosis individual en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en los modelos animales descritos en lo que antecede. El transcurso de tiempo de la insulina en el plasma se sigue después de una exposición a glucosa en animales que se han dejado en ayunas durante una noche. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV presentarán menores concentraciones máximas de insulina o menores valores de AUC de insulina a menores excursiones de glucosa sanguínea que el inhibidor de DPP IV solo.

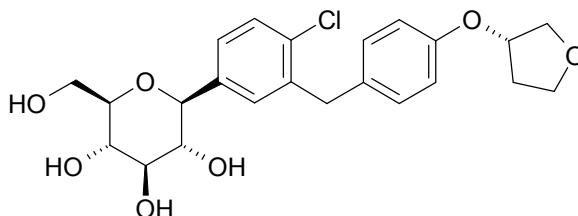
El aumento de los niveles de GLP-1 activo por el tratamiento de acuerdo con esta invención después de una dosis individual o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos en lo que antecede en ayunas o en estado postprandial. Igualmente, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV presentarán mayores concentraciones de GLP-1 activo y menores concentraciones de glucagón que el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo solo.

Puede determinarse un efecto superior de la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención en comparación con el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo solo, sobre la regeneración y neogénesis de células beta, después de la dosificación múltiple en modelos animales descritos anteriormente midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática, o midiendo el aumento de masa de células beta por análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones del páncreas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla.

Preparación del compuesto final:

Ejemplo (9): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno



El compuesto (9) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 3 descrito en el documento WO 2005/092877.

Ejemplo Farmacológico

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención en comparación con las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales concernientes al uso de animales de laboratorio son revisados por un Comité de Ética Federal y aprobados por autoridades gubernamentales.

Ejemplo 1°:

De acuerdo con un primer ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en ratas obesas diabéticas Zucker (ZDF) macho de 9 semanas de edad en ayunas durante una noche (ZDF/CrI-Lepr^{fa}). Se obtiene una muestra antes de la dosificación por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucosa sanguínea con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa sanguínea (n = 5 / grupo). Posteriormente, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5% que contiene HCl 3 mM y Polisorbato 80 al 0,015%) o vehículo que contiene el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV o la combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo con el inhibidor de DPP IV. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa sanguínea en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, 120 min y 180 min después de la

administración de glucosa. Se cuantifica la excursión de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media $\pm$ SEM. La prueba de la t de Student bilateral para datos independientes se usa para una comparación estadística del grupo control y los grupos activos.

El resultado se muestra en la Figura 1. Comp. A es el inhibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina a una dosis de 1 mg/kg. Comp. B es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (9), es decir 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetrahidrofurano-3-ilo)-bencil]-benceno, a una dosis de 3 mg/kg. La combinación A + B es la combinación de dicho inhibidor de DPP IV y dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo a las mismas dosis. Los valores P versus el control se indican con símbolos sobre las barras. Los valores P de la combinación versus las monoterapias se indican debajo de la figura (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$). El inhibidor de DPP IV reduce la excursión de glucosa en 56%, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo reduce la excursión de glucosa en 51%. La combinación redujo la excursión de glucosa en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en 84%, y esta reducción en el valor de AUC de glucosa es estadísticamente significativa frente a cada monoterapia.

Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes ejemplos de formulaciones, que pueden obtenerse de forma análoga a métodos conocidos en la técnica, sirven para ilustrar la presente invención más en profundidad sin restringirla a los contenidos de estos ejemplos. El término "sustancia activa" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la invención, es decir, se refiere a un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención o a un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención o a una combinación de dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo con dicho inhibidor de DPP IV. Formulaciones adicionales adecuadas para el inhibidor de DPP IV pueden ser las formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724.

Ejemplo 1: Ampolla seca que contiene 75 mg de sustancia activa por 10 ml

Composición:

Sustancia activa	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
agua para inyecciones	hasta 10,0 ml

Preparación:

Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza. Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyecciones.

Ejemplo 2: Ampolla seca que contiene 35 mg de sustancia activa por 2 ml

Composición:

Sustancia activa	35,0 mg
Manitol	100,0 mg
agua para inyecciones	hasta 2,0 ml

Preparación:

Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza.

Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyecciones.

Ejemplo 3: Comprimido que contiene 50 mg de sustancia activa

Composición:

(1) Sustancia activa	50,0 mg
(2) Lactosa	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Preparación:

Se mezclan entre sí (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

5 Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 4: Comprimido que contiene 350 mg de sustancia activa

Preparación:

	(1) Sustancia activa	350,0 mg
	(2) Lactosa	36,0 mg
10	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

15 Se mezclan entre sí (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 5: Cápsulas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición:

20	(1) Sustancia activa	50,0 mg
	(2) Almidón de maíz seco	58,0 mg
	(3) Lactosa en polvo	50,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

25 Preparación:

Se tritura (1) con (3). Esta trituration se añade a la mezcla de (2) y (4) con mezcla vigorosa. Esta mezcla en polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 en una máquina de llenado de cápsulas.

Ejemplo 6: Cápsulas que contienen 350 mg de sustancia activa

Composición:

30	(1) Sustancia activa	350,0 mg
	(2) Almidón de maíz seco	46,0 mg
	(3) Lactosa en polvo	30,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

35 Preparación:

Se tritura (1) con (3). Esta trituration se añade a la mezcla de (2) y (4) con mezcla vigorosa. Esta mezcla en polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 en una máquina de llenado de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)bencil]benceno en combinación con el inhibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la composición es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV están presentes en una sola forma de dosificación.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que cada uno del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV están presentes cada uno en una forma de dosificación separada.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cantidad de 5 a 50 mg del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende una cantidad de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 50 mg del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cantidad de 0,5 a 10 mg del inhibidor de DPP IV.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende una cantidad de 1 mg, 2,5 mg o 5 mg del inhibidor de DPP IV.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que comprende una cantidad de 5 a 50 mg del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y una cantidad de 0,5 a 10 mg del inhibidor de DPP IV.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición farmacéutica se formula para administración oral en forma sólida.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en
 - prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
 - mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
 - prevenir, frenar, retrasar o revertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico hasta diabetes mellitus de tipo 2;
 - prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva periférica arterial;
 - reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal;
 - prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la declinación de las células beta pancreáticas y/o recuperar la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
 - prevenir, frenar la progresión, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa en el hígado; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a insulina y/o para tratar o prevenir hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina;
 en un paciente que lo necesita.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.
- 5 13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizada por que el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo se administra en combinación o en alternancia con el inhibidor de DPP IV.
14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, en donde el paciente es un individuo al que se le ha diagnosticado una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.
- 10 15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, en donde el paciente es un individuo que muestra una, dos o más de las siguientes afecciones:
- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
 - (b) una concentración de glucosa en plasma posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
 - (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5%, en particular igual o mayor que 8,0%.
- 15 16. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, donde el paciente es un individuo que muestra una, dos o más de las siguientes afecciones:
- (a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
 - (b) nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dl,
 - (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino, y < 50 mg/dl en pacientes de 20 sexo masculino,
 - (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm de Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm de Hg,
 - (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 110 mg/dl.
- 25 17. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, donde el paciente es un individuo para el que está contraindicada la monoterapia con metformina y/o que tiene una intolerancia contra la metformina a dosis terapéuticas.
18. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, donde el paciente es un individuo con control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con un inhibidor de SGLT2, en particular el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
- 30 19. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, 12 o 13, donde el paciente es un individuo con control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con el inhibidor de DPP IV, en particular un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1.

Figura 1

