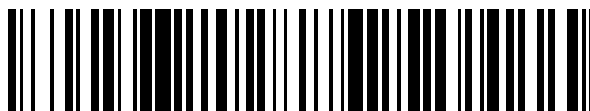


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 104**

51 Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2011** **PCT/US2011/026591**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011** **WO11109333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2011** **E 11707324 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2542236**

54 Título: **Combinaciones que comprenden derivados de 6-bencilfenil-2-sulfurterahidropiran-3,4,5-triol como inhibidores de cotransportadores sodio-glucosa 1 y 2 para su uso en pacientes diabéticos**

30 Prioridad:

02.03.2010 US 309592 P

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

18.04.2017

73 Titular/es:

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381, US

72 Inventor/es:

BROWN, PHILIP MANTON;
FREIMAN, JOEL PHILIP y
POWELL, DAVID REED

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 609 104 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

Combinaciones que comprenden derivados de 6-bencilfenil-2-sulfurterahidropirán-3,4,5-triol como inhibidores de cotransportadores sodio-glucosa 1 y 2 para su uso en pacientes diabéticos

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a combinaciones para su uso en la mejora de la salud cardiovascular y/o metabólica de pacientes, particularmente los que padecen diabetes tipo 2.

2. Antecedentes

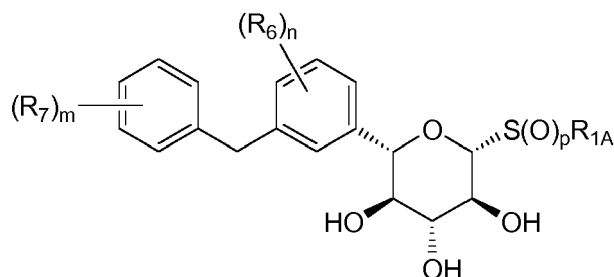
La diabetes *mellitus* tipo 2 (T2DM) es un trastorno caracterizado por glucosa sérica elevada. Una forma de reducir la glucosa sérica en pacientes que padecen la enfermedad es inhibiendo la reabsorción de glucosa en el riñón. El riñón juega un papel importante en el control global de la glucosa, puesto que la glucosa se filtra a través del glomérulo a la velocidad de aproximadamente 8 g/h y se reabsorbe casi completamente en el túbulo proximal a través de cotransportadores sodio-glucosa (SGLT). Komoroski, B., *et al.*, Clin Pharmacol Ther. 85(5):513-9 (2009). El cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) es uno de los 14 SGLT con dominio transmembrana, y es responsable de reabsorber la mayor parte de la glucosa filtrada en el glomérulo. Por tanto, la inhibición de SGLT2 es un enfoque racional para tratar T2DM. Ídem.

Se ha notificado un gran número de inhibidores de SGLT2. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n^{os}. 6.414.126, 6.555.519 y 7.393.836. Uno de ellos, dapagliflozina, se ha administrado a pacientes con T2DM con resultados prometedores. En particular, los pacientes asignados aleatoriamente para recibir el compuesto en un estudio de 14 días presentaron concentraciones plasmáticas en ayunas reducidas y tolerancia a la glucosa mejorada en comparación con el placebo. Komoroski en 513. En un estudio de 12 semanas, los pacientes asignados aleatoriamente para recibir el compuesto presentaron una mejora en la hemoglobina A1c, algo de pérdida de peso, y alguna mejora en la tensión arterial sistólica en comparación con el placebo. List, J.F., *et al.*, Diabetes Care. 32(4):650-7 (2009).

La mayoría de las iniciativas farmacéuticas dirigidas al descubrimiento y desarrollo de inhibidores de SGLT2 “se han centrada en idear inhibidores selectivos para el transportador SGLT2.” Washburn, W.N., Expert Opin. Ther. Patents 19(11):1485,1499, 1486 (2009). Esto se basa aparentemente, al menos en parte, en el hecho de que aunque los humanos a los que les falta un gen SGLT2 funcional parecen vivir vidas normales (aparte de presentar una excreción de glucosa en orina alta), aquellos que tienen una mutación del gen SGLT1 experimentan malabsorción de glucosa-galactosa. Ídem. Al contrario de SGLT2, que se expresa exclusivamente en el riñón humano, SGLT1 también se expresa en el intestino delgado y corazón. Ídem.

3. Sumario de la invención

Esta invención se refiere, en parte, a una dosis de 300 mg/día o menos de un inhibidor de SGLT1/2 dual de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora de la salud cardiovascular o metabólica de un paciente diabético o prediabético que toma actualmente un inhibidor de DPP-4, en la que: cada R_{1A} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heterociclo; cada R₆ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, C≡CR_{6A}, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO₂R_{6A}, C(O)R_{6A}, CO₂R_{6A}, CO₂H, CON(R_{6A})(R_{6A}), CONH(R_{6A}), CONH₂, NHC(O)R_{6A} o NHSO₂R_{6A}; cada R_{6A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo; cada R₇ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, C≡CR_{7A}, OR_{7A}, SR_{7A}, SOR_{7A}, SO₂R_{7A}, C(O)R_{7A}, CO₂R_{7A}, CO₂H, CON(R_{7A})(R_{7A}), CONH(R_{7A}), CONH₂, NHC(O)R_{7A} o NHSO₂R_{7A}; cada R_{7A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo; m es 1-4; n es 1-3; y p es 0-2; en la que cada alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente por uno o más de alcoxilo, amino, ciano, halo, hidroxilo o nitro, y en la que el inhibidor de DPP-4 es sitagliptina.

En una realización de la invención, la administración efectúa una disminución en la glucosa plasmática del paciente.

En una realización, la administración efectúa una tolerancia a la glucosa oral mejorada en el paciente. En una realización, la administración reduce el nivel de glucosa plasmática posprandial del paciente. En una realización, la administración reduce el nivel de fructosamina plasmática del paciente. En una realización, la administración reduce el nivel de HbA1C del paciente. En una realización, la administración reduce la tensión arterial del paciente (por ejemplo, sistólica y diastólica). En una realización, la administración reduce los niveles de triglicéridos del paciente.

La cantidad segura y eficaz es de 300 mg/día o menos (por ejemplo, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/día o menos).

4. Breve descripción de las figuras

Determinados aspectos de esta divulgación pueden entenderse con referencia a las figuras que proporcionan resultados obtenidos a partir de un ensayo clínico de fase 2a controlado con placebo, de doble ciego y aleatorizado, en el que se administraron por vía oral dosis de 150 mg y 300 mg de un compuesto de fórmula (I) una vez al día a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La figura 1 muestra los niveles de glucosa plasmática de pacientes en el grupo de placebo y en los grupos de tratamiento de 150 mg/día y 300 mg/día durante el transcurso del estudio.

La figura 2 muestra los resultados medios de cada grupo en una prueba de tolerancia a glucosa administrada durante el transcurso del estudio.

La figura 3 muestra el área bajo la curva (ABC) del nivel de glucosa plasmática medio de cada grupo durante el transcurso del estudio.

La figura 4 muestra los resultados del valor de evaluación del modelo homeostático (HOMA) medio de cada grupo. Se obtuvieron mediciones antes de que empezara el estudio y de nuevo en el día 27.

La figura 5 proporciona mediciones del nivel de glucosa posprandial medio de cada grupo durante el transcurso del estudio.

La figura 6 proporciona mediciones del nivel de fructosamina plasmática medio de cada grupo durante el transcurso del estudio.

La figura 7 proporciona el cambio en porcentaje medio de cada grupo en el nivel de hemoglobina A1c durante el transcurso del estudio.

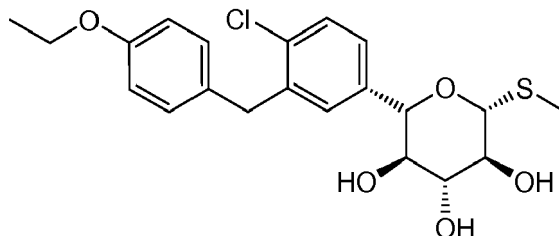
La figura 8 muestra el cambio en la tensión arterial diastólica media de cada grupo tal como se mide en el día 28 del estudio en comparación con el nivel inicial.

La figura 9 muestra el cambio en la tensión arterial sistólica media de cada grupo tal como se mide en el día 28 del estudio en comparación con el nivel inicial.

La figura 10 muestra el cambio en la tensión arterial media de cada grupo tal como se mide en el día 28 del estudio en comparación con el nivel inicial.

5. Descripción detallada

Esta divulgación se basa, en parte, en los hallazgos (proporcionados en el presente documento y dados a conocer parcialmente en un comunicado de prensa el 20/01/2010 "Lexicon Pharmaceuticals reports positive results to its LX4211 Phase 2 trial in type 2 diabetic patients") obtenidos a partir de un ensayo clínico de fase 2a controlado con placebo, de doble ciego y aleatorizado, en el que se administraron dosis de 150 mg/día y 300 mg/día de un inhibidor de SGLT1/2 dual a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El inhibidor de SGLT1/2 dual fue (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, que tiene la estructura:



La naturaleza sorprendente de los hallazgos del estudio clínico (particularmente en comparación con resultados notificados para inhibidores de SGLT2 selectivos tales como dapagliflozina) pueden atribuirse a la capacidad del compuesto para inhibir tanto SGLT2 como SGLT1. La inhibición de SGLT1 se ha vinculado a un aumento en los niveles del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Véase, por ejemplo, Moriya, R., *et al.*, Am J Physiol Endocrinol Metab 297: E1358-E1365 (2009). Se sabe que niveles aumentados de GLP-1 benefician a pacientes diabéticos, y varios fármacos para la diabetes muy conocidos, incluyendo la sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina, actúan inhibiendo la enzima (DPP-4) responsable de la degradación de GLP-1.

5.1. Definiciones

A menos que se indique de otro modo, el término "alquienilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado

y/o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 10 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los restos alqueno representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “alcoxilo” significa un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico (“cicloalquilo”) que tiene desde 1 hasta 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 4) átomos de carbono. Restos alquilo que tienen desde 1 hasta 4 carbonos se denominan “alquilo inferior”. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquilo tienen partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término “alquilo” incluye hidrocarburos saturados así como restos alqueno y alquino.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquilarilo” o “alquil-arilo” significa un resto alquilo unido a un resto arilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquilheteroarilo” o “alquil-heteroarilo” significa un resto alquilo unido a un resto heteroarilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquilheterociclo” o “alquil-heterociclo” significa un resto alquilo unido a un resto heterociclo.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquinilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 20 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los restos alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “arilo” significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos que se compone de átomos de carbono e hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados entre sí. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y tolilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “arilalquilo” o “aril-alquilo” significa un resto arilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “inhibidor de SGLT1/2 dual” se refiere a un compuesto que tiene una relación de CI₅₀ de SGLT1 con respecto a CI₅₀ de SGLT2 de menos de aproximadamente 75, 50 o 25.

A menos que se indique de otro modo, los términos “halógeno” y “halo” engloban flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique de otro modo, el término “heteroalquilo” se refiere a un resto alquilo (por ejemplo, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

A menos que se indique de otro modo, el término “heteroarilo” significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” significa un resto heteroarilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico o policíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático que se compone de carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir, dos o más) condensados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo,

piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un resto heterociclo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique de otro modo, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

A menos que se indique de otro modo, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquil-alquilo” se refiere a un resto heterocicloalquilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique de otro modo, los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” engloban prevenir la recidiva de la enfermedad o el trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o el trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos engloban modular el umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o el trastorno, o cambiar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o el trastorno.

A menos que se indique de otro modo, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por tanto sales de clorhidrato y mesilato. Otras se conocen bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique de otro modo, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o el trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno. En otras palabras, los términos engloban la profilaxis.

A menos que se indique de otro modo, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un estado, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el estado, o prevenir su recidiva. Una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique de otro modo, el término “ Cl_{50} de SGLT1” es la Cl_{50} de un compuesto determinada usando el ensayo de inhibición de SGLT1 humano *in vitro* descrito en los ejemplos, a continuación.

A menos que se indique de otro modo, el término “ Cl_{50} de SGLT2” es la Cl_{50} de un compuesto determinada usando el ensayo de inhibición de SGLT2 humano *in vitro* descrito en los ejemplos, a continuación.

A menos que se indique de otro modo, el término “sustituido”, cuando se usa para describir una estructura o un resto químico, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye por un átomo, resto químico o grupo funcional tal como, pero sin limitarse a, alcohol, aldehído, alcoxilo, alcanoiloxilo, alcoxycarbonilo, alqueno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxilo (-OC(O)-alquilo), amida (-C(O)NH-alquil- o -alquil-NHC(O)-alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquil- o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxilo, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquil-). En una realización particular, el término sustituido se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye por alcohol, alcoxilo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), amida (-C(O)NH-alquil- o -alquil-NHC(O)-alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino,

arilalquilamino), arilo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) o urea (-NHCONH-alquil-).

A menos que se indique de otro modo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un estado, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el estado. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o el estado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o un estado, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique de otro modo, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras que un paciente padece la enfermedad o el trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o el trastorno.

A menos que se indique de otro modo, el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen, pero no se limitan a", y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero no se limita a". De manera similar, el término "tal como" tiene el mismo significado que el término "tal como, pero sin limitarse a".

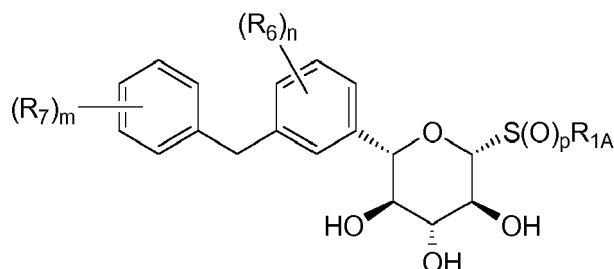
A menos que se indique de otro modo, debe interpretarse que uno o más adjetivos que siguen inmediatamente a una serie de sustantivos se aplican a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

Debe indicarse que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en el presente documento usando un nombre comúnmente otorgado cuando existe como una única molécula o un nombre químico comúnmente otorgado a su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" otorgan el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otras entidades químicas. Por tanto, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" otorgan el mismo significado, y engloban los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

Debe indicarse también que, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o la parte de la estructura engloba todos los estereoisómeros de la misma. Además, se supone que cualquier átomo mostrado en un dibujo con las valencias no completas está unido a suficientes átomos de hidrógeno como para completar las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua engloban enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

5.2. Compuestos

Esta invención se refiere, en parte, a composiciones que comprenden un compuesto de la siguiente fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora de la salud cardiovascular o metabólica de un paciente diabético o prediabético que toma actualmente un inhibidor de DPP-4, en la que: cada R_{1A} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heterociclo; cada R₆ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, C≡CR_{6A}, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO₂R_{6A}, C(O)R_{6A}, CO₂R_{6A}, CO₂H, CON(R_{6A})(R_{6A}), CONH(R_{6A}), CONH₂, NHC(O)R_{6A} o NHSO₂R_{6A}; cada R_{6A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo; cada R₇ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, C≡CR_{7A}, OR_{7A}, SR_{7A}, SOR_{7A}, SO₂R_{7A}, C(O)R_{7A}, CO₂R_{7A}, CO₂H, CON(R_{7A})(R_{7A}), CONH(R_{7A}), CONH₂, NHC(O)R_{7A} o NHSO₂R_{7A}; cada R_{7A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo; m es 1-4; n es 1-3; y p es 0-2; en la que cada alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente por uno o más de alcoxilo, amino, ciano, halo, hidroxilo o nitro, y en la que el inhibidor de la DPP-4 es

sitagliptina. Con respecto a la fórmula (I) dada a conocer en el presente documento, si procede, compuestos particulares relacionados con la invención son tales que:

R_{1A} es hidrógeno. En otros, R_{1A} es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido).

En algunos, R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, OR_{6A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenados). En algunos, R_6 es hidrógeno. En algunos, R_6 es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunos, R_6 es hidroxilo. En algunos, R_6 es OR_{6A} (por ejemplo, metoxilo, etoxilo). En algunos, R_6 es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, CF_3).

En algunos, R_7 es hidrógeno, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} o alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo opcionalmente halogenados). En algunos, R_7 es hidrógeno. En algunos, R_7 es $C\equiv CR_{7A}$ y R_{7A} es, por ejemplo, arilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, por alquilo inferior o halógeno) o heterociclo. En algunos, R_7 es OR_{7A} (por ejemplo, metoxilo, etoxilo). En algunos, R_7 es acetilenilo o metilo o etilo opcionalmente sustituidos.

Los compuestos específicos de la fórmula (I) de la invención y también compuestos de referencia relacionados incluyen:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(metilsulfonil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-2,3,4,5-tetraol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-isopropoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 N-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il]-N-propil-acetamida;
 oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanal;
 oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ona;
 (2S,3R,4R,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-5-fluoro-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4-diol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 éster (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetrahidropiran-3-ílico del ácido acético;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfonil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il]-etanon;
 éster metílico del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico;
 alil amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-metil-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-metoxitetrahidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-1-metil-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (3S,4R,5R,6S)-2-benciloxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-(4'-etoxi-bifenil-3-il)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metoxi-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-propilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-imidazol-1-il-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 éster metílico del ácido [(3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-iloxi]-acético;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(4-metil-piperidin-1-il)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-fenoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 N-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il]-N-metil-acetamida;
 éster (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxi-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2-metoxi-tetrahidro-piran-3-ílico de ácido acético;

- (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-fenoxi)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencenosulfanil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-hidroxi-propoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-mercapto-etoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 [2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-fenil]-(4-etoxi-fenil)-metanona;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(2-metilsulfanil-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 15 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(piridin-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-[(Z)-propilimino]-metil]-fenil)-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(tiazol-2-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(pirimidin-5-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 20 2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilsulfanil]-acetamida;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(furan-2-ilmetilsulfanil)-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-imino-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 éster bencilico del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico;
 25 alil amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico;
 N-(2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ilsulfanil]-etil)-acetamida;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etilsulfanil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-cloro-3-[1-(4-etoxi-fenil)-1-hidroxi-etil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 éster O-[4-[2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-fenilico} de ácido dimetil-
 30 tiocarbámico;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[1-(4-etoxi-fenil)-etil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-ilico de ácido dietil-
 ditiocarbámico;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-cloro-3-[4-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-bencil]-fenil)-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 35 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-etanosulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-((S)-1-metil-pirolidin-3-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-(4-cloro-3-[4-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-alil]-bencil]-fenil)-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 40 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metanosulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4S,5R)-1-bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-[4-(2-benciloxi-etoxi)-bencil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-cloro-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 45 2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il]-acetamida;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidin-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(2-metil-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 ácido (R)-2-amino-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-
 sulfanil]-propiónico;
 50 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-ciclopentilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-ciclohexilsulfanil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-(3-metil-butilsulfanil)-tetrahidropiran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol;
 1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il]-etanona;
 55 éster bencilico de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-carboxílico;
 (2S,3S,4S,5R)-1-bencil-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-piperidin-3,4,5-triol;
 2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-piperidin-1-il]-acetamida;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-isobutil-piperidin-3,4,5-triol;
 (3S,4R,5R)-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidin-3,4,5-triol;
 60

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5.3. Métodos de uso

- 65 Esta descripción se refiere a métodos para mejorar la salud cardiovascular y/o metabólica de un paciente, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad segura y eficaz de un inhibidor de SGLT1/2

dual (es decir, un compuesto dado a conocer en la sección 5.2 anterior que también es un inhibidor de SGLT1/2 dual).

Los pacientes que necesitan tal mejora incluyen los que padecen, o están en riesgo de padecer, diabetes mellitus tipo 2.

Opcionalmente, la administración efectúa una disminución en el nivel de glucosa plasmática en ayunas del paciente (por ejemplo, en más de aproximadamente 50, 55 o 60 mg/dl). La administración puede efectuar una tolerancia a la glucosa oral mejorada en el paciente. La administración puede disminuir el nivel de glucosa plasmática posprandial del paciente. La administración puede disminuir el nivel de fructosamina plasmática del paciente (por ejemplo, en más de aproximadamente 30, 40 o 50 $\mu\text{mol/l}$). La administración puede disminuir el nivel de HbA1C del paciente (por ejemplo, en más de aproximadamente el 1,0, 1,1 o 1,2 por ciento) después de cuatro semanas de tratamiento. La administración puede reducir la tensión arterial del paciente (por ejemplo, sistólica y diastólica). La administración puede reducir los niveles de triglicéridos del paciente.

El paciente puede estar tomando simultáneamente otro agente terapéutico. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente incluyendo: agentes antidiabéticos; agentes antihiperlipidémicos; agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes antiobesidad; agentes antihipertensivos y anorexígenos.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina y sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida, y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Los ejemplos de meglitinidas incluyen nateglinida (Novartis) y KAD1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de tiazolidinedionas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer), darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi).

Los ejemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas de PPAR alfa/gamma duales incluyen muraglitazar, peliglitazar, AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como los dados a conocer por Murakami *et al*, Diabetes 47, 1841-1847 (1998), el documento WO 01/21602 y en la patente estadounidense n.º 6.653.314.

Los ejemplos de inhibidores de aP2 incluyen los dados a conocer en la solicitud estadounidense con n.º de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud estadounidense con n.º de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, que emplean dosis tal como se exponen en el presente documento.

Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), GLP-1(1-36)amida, GLP-1(7-36)amida, GLP-1(7-37) (tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 5.614.492), exenatida (Amilin/Lilly), LY-315902 (Lilly), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), y los compuestos dados a conocer en el documento WO 03/033671.

Los ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos incluyen inhibidores de MTP, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fibríco, inhibidores de ACAT, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na^+ /ácido biliar, reguladores por incremento de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácido biliares, proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tales como CP-529414 (Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), y ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de MTP incluyen los dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.595.872, patente estadounidense n.º 5.739.135, patente estadounidense n.º 5.712.279, patente estadounidense n.º 5.760.246, patente estadounidense n.º 5.827.875, patente estadounidense n.º 5.885.983 y patente estadounidense n.º 5.962.440.

Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen mevastatina y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, tal

como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs. 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.354.772, cerivastatina, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs. 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs. 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina (NK-104) de Nissan/Sankyo), tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 5.011.930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas y derivados del mismo, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.647.576, dicloroacetato SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanodioico 3-sustituido), análogos de imidazol de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, tal como se da a conocer en la patente francesa n.º 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-di-sustituídos, tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.686.237, octahidronaftalenos, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), tal como se da a conocer en la solicitud de patente europea n.º 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs. 5.506.219 y 5.691.322.

Los ejemplos de agentes hipolipídemicos incluyen pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Los ejemplos de compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG-CoA reductasa incluyen los dados a conocer en el documento GB 2205837.

Los ejemplos de inhibidores de la escualeno sintetasa incluyen α -fosfono-sulfonatos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.712.396, los dados a conocer por Biller *et al.*, J. Med. Chem. 1988, vol. 31, n.º 10, págs.1869-1871, incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoides, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs. 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S. A., *et al.*, Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Los ejemplos de inhibidores de la escualeno sintetasa adicionales adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoides dados a conocer por P. Ortiz de Montellano *et al.*, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil difosfato y los análogos de presqualenpirofosfato tal como se da a conocer por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos notificados por McClard, R. W. *et al.*, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos notificados por Capson, T. L., tesis doctoral, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, sinopsis, índice, págs 16, 17, 40-43, 48-51, sumario.

Los ejemplos de derivados de ácido fibríco que pueden emplearse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 3.674.836, siendo preferidos probucol y gemfibrozil, secuestrantes de ácido biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex, Policexide), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados de urea disustituída), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol conocidos.

Los ejemplos de inhibidor de ACAT que pueden emplearse en combinación con compuestos de esta invención incluyen los dados a conocer en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi *et al.*, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; Smith, C., *et al.*, Boorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; Krause *et al.*, editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, editorial: CRC, Boca Raton, Fla.; Sliskovic *et al.*, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; Stout *et al.*, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

Los ejemplos de agentes hipolipídemicos incluyen reguladores por incremento de la actividad del receptor de LD2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores de absorción de colesterol incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los dados a conocer en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Los ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar ileal incluyen compuestos tal como se da a

conocer en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

Los ejemplos de inhibidores de la lipooxigenasa incluyen inhibidores de la 15-lipooxigenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, tal como se da a conocer en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, tal como se da a conocer en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, tal como se da a conocer en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, tal como se da a conocer por Sendobry *et al.*, *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206 y Cornicelli *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con compuestos de esta invención incluyen bloqueantes adrenérgicos beta, bloqueantes de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetamida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos dados a conocer en las patentes estadounidenses n^{os}. 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas de ET/All duales (por ejemplo, compuestos dados a conocer en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE dual) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen las agonistas beta 3 adrenérgicos, inhibidores de la lipasa, inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina), fármacos de receptores tiroideos beta, agonistas de 5HT_{2C}, (tal como APD-356 de Arena); antagonistas de MCHR1 tales como SNAP-7941 de Synaptic y T-226926 de Takeda, agonistas del receptor melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (tal como SNAP-7941 de Synaptic y T-226926 de Takeda), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor liberador de corticotropina, moduladores del receptor de histamina 3 (H3), 11-beta-HSD-1 inhibidores, moduladores del receptor de adipopectina, agentes de liberación o inhibidores de recaptación de monoamina, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE por Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor cannabinoide de tipo 1 (tal como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)) y/o un agente anoréctico.

Los ejemplos de agonistas beta 3 adrenérgicos incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 como, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n^{os}. 5.541.204, 5.770.615, 5.0491.134, 5.776.983 y 5.488.064.

Los ejemplos de inhibidores de la lipasa incluyen orlistat y ATL-962 (Alizyme).

Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de serotonina) incluyen BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) y axoquina (Regeneron).

Los ejemplos de compuestos beta del receptor tiroideo incluyen ligando del receptor tiroideo, tales como los dados a conocer en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio).

Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de monoamina incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

Los ejemplos de agente anorécticos incluyen dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina y mazindol.

5.4. Formulaciones farmacéuticas

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de SGLT1/2 duales de fórmula (I), en combinación con sitagliptina.

Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para la administración por vía oral a un paciente. Las distintas formas de dosificación adecuadas para la administración por vía oral incluyen comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las formas de dosificación por vía oral típicas se preparan combinando el/los principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas para la elaboración de compuestos farmacéuticos convencionales. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación

unitarias por vía oral más ventajosas. Si se desea, pueden recubrirse los comprimidos mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos convencionales de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando íntima y uniformemente los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dar forma al producto para obtener la presentación deseada si es necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en formas sólidas de dosificación para facilitar una rápida disolución. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la fabricación de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos).

6. Ejemplos

6.1. Ensayo de inhibición de SGLT2 humano *in vitro*

Se clonó el cotransportador de sodio/glucosa humano tipo 2 (SGLT2; número de registro P31639; GI:400337) en el vector pIRESpuo2 para determinar la expresión en mamíferos (construcción: HA-SGLT2-pIRESpuo2).

Se transfectaron células HEK293 con el vector HA-SGLT2-pIRESpuo2 humano y se seleccionó la mayor parte de la línea celular estable en presencia de 0,5 µg/ml de puromicina. Se mantuvieron las células HA-SGLT2 humanas en medios DMEM que contienen FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puromicina.

Se sembraron las células HEK293 que expresan el HA-SGLT2 humano en placas de 384 pocillos (30,000 células/pocillo) en medios DMEM que contienen FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puromicina, luego se incubaron durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. Luego se lavaron las células con tampón de captación (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, albúmina sérica bovina (BSA) 1 mg/ml, pH 7,3). Se añadieron 20 microlitros de tampón de captación con o sin compuestos de prueba a las células. Luego se añadieron 20 microlitros de tampón de captación que contiene ¹⁴C-AMG (100 nCi) a las células. Se incubaron las placas de células a 37°C, el 5% de CO₂ durante 1-2 horas. Después de lavar las células con tampón de captación, se añadió líquido de centelleo (40 microlitros/pocillo) y se midió la captación de ¹⁴C-AMG contando la radioactividad usando un contador de centelleo (TopCounter NXT; Packard Instruments).

6.2. Ensayo de inhibición de SGLT1 humano *in vitro*

Se clonó el cotransportador de sodio/glucosa humano tipo 1 (SGLT1; número de registro NP_000334; GI: 4507031) en el vector pIRESpuo2 para determinar la expresión en mamíferos (construcción: HA-SGLT1-pIRESpuo2).

Se transfectaron células HEK293 con el vector HA-SGLT1-pIRESpuo2 humano y se seleccionó la mayor parte de la línea celular estable en presencia de 0,5 µg/ml de puromicina. Se mantuvieron las células HA-SGLT1 humanas en medios DMEM que contienen FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puromicina.

Se sembraron las células HEK293 que expresan el HA-SGLT1 humano en placas de 384 pocillos (30,000 células/pocillo) en medios DMEM que contienen FBS al 10%, GPS al 1% y 0,5 µg/ml de puromicina, luego se incubaron durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. Luego se lavaron las células con tampón de captación (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, albúmina sérica bovina (BSA) 1 mg/ml, pH 7,3). Se añadieron 20 microlitros de tampón de captación con o sin compuestos de prueba a las células. Luego se añadieron también 20 microlitros de tampón de captación que contiene ¹⁴C-AMG (100 nCi) a las células. Se incubaron las placas de células a 37°C, el 5% de CO₂ durante 1-2 horas. Después de lavar las células con tampón de captación, se añadió líquido de centelleo (40 microlitros/pocillo) y se midió la captación de ¹⁴C-AMG contando la radioactividad usando un contador de centelleo (TopCounter NXT; Packard Instruments).

6.3. Farmacología de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

Los pacientes (n = 36) con diabetes mellitus tipo 2 recibieron una de las dos dosis por vía oral de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, administrada como 150 mg o 300 mg una vez al día, o un placebo correspondiente, durante 28 días. Los datos preliminares mostraron glucosuria significativa y sostenida durante el periodo de dosificación de 28 días para ambos niveles de dosificación cuando se compara con el placebo. Los acontecimientos adversos fueron generalmente leves y distribuidos uniformemente a lo largo de todos los grupos de dosificación, incluyendo el placebo, y no se observó evidencia de toxicidades limitantes por la dosis.

En este estudio, a los pacientes que tomaban metformina se les retiró el fármaco 16 días antes del día 0, el día en el que empezó la dosificación. Tal como se muestra en la figura 1, los niveles de glucosa plasmática en ayunas de pacientes en el grupo de placebo y en los grupos de tratamiento de 150 mg/día y 300 mg/día aumentaron durante ese periodo. Tras el tratamiento, los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaron una disminución rápida, estadísticamente significativa, en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, con reducciones en la semana cuatro de 53,4 mg/dl y 65,9 mg/dl en los grupos de dosificación de 150 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con 15,1 mg/dl para el placebo. Especialmente, un porcentaje sustancial (el 42%) de pacientes en el grupo de dosificación de 300 mg consiguió niveles de glucosa plasmática en ayunas de <105 mg/dl en la semana cuatro de la

dosificación en comparación con el placebo ($p=0,037$).

Durante el transcurso del estudio, se sometió a prueba la tolerancia a la glucosa de los pacientes de manera convencional. Tal como se muestra en la figura 2, los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaron mayor tolerancia a la glucosa que los del grupo de placebo.

La figura 3 muestra el área bajo la curva (ABC) del nivel de glucosa plasmática medio de los pacientes. Después de tan solamente un día de tratamiento, tanto el grupo de tratamiento de 150 mg/día como el de 300 mg/día presentaron disminuciones estadísticamente significativas en sus ABC de glucosa plasmática media.

Tal como se muestra en la figura 4, los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento de 150 mg/día y 300 mg/día mostraron sensibilidad a insulina mejorada en comparación con el placebo. Esta figura proporciona un resumen de los valores de evaluación del modelo homeostático (HOMA) de los grupos.

Tal como se muestra en la figura 5, los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaron una disminución rápida, estadísticamente significativa, en los niveles de glucosa posprandial en comparación con el placebo.

Se mide a menudo la fructosamina (albúmina glucosilada) para evaluar el control a corto plazo de la glucemia. La figura 6 muestra el efecto del compuesto en los niveles de fructosamina plasmática medios del paciente.

La figura 7 muestra el cambio en porcentaje medio de los pacientes en los niveles de hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c; HbA1c). La HbA1c es una forma de hemoglobina usada principalmente para identificar la concentración de glucosa plasmática promedio durante periodos de tiempo prolongados. Los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento de 150 mg/día y 300 mg/día presentaron una disminución marcada en sus niveles de HbA1C medios. Después de solamente cuatro semanas de dosificación, se redujo significativamente el porcentaje de HbA1c promedio en 1,15 en el grupo de dosificación de 150 mg ($p=0,036$) y en 1,25 en el grupo de dosificación de 300 mg ($p=0,017$), en comparación con 0,49 en el grupo de placebo. Los niveles de HbA1C se redujeron a menos de o igual al 7% para la mitad de los pacientes en ambos grupos de dosificación; los niveles iniciales fueron del 8,22%, el 8,50% y el 8,20% para los grupos de 150 mg, 300 mg y placebo, respectivamente.

Sorprendentemente, los pacientes en los grupos de tratamiento de 150 mg/día y 300 mg/día también presentaron tensiones arteriales sistólica y diastólica disminuidas después de 28 días de dosificación en comparación con el placebo. Véanse las figuras 8 y 9. Y tal como se muestra en la figura 10, las tensiones arteriales medias de pacientes en ambos grupos de tratamiento también disminuyeron.

Tal como se muestra a continuación en la tabla 1, se halló que la administración del compuesto también redujo los niveles de triglicéridos séricos de los pacientes y tuvieron efecto en la pérdida de peso:

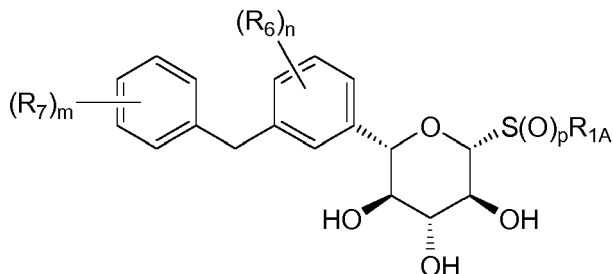
Tabla 1

Cambio desde el nivel inicial	150 mg (n=12)	300 mg (n=12)	Placebo (n=12)
TA sistólica, sentado (mmHg)	-10,3	-13,1	-4,3
TA diastólica, sentado (mmHg)	-5,8	-5,3	-2,9
Triglicéridos séricos (mg/dl)	-66,6	-62,8	-20,2
Cambio en peso (%)	-3,4	-3,7	-2,2

Estos resultados demuestran que, en el plazo de un periodo de tratamiento de cuatro semanas, los pacientes que reciben el compuesto presentaron mejoras en el control de la tensión arterial, reducción de peso y niveles de triglicéridos que se asociaron con mejoras en parámetros glucémicos.

REIVINDICACIONES

1. Dosis de 300 mg/día o menos (por ejemplo, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/día o menos) de un inhibidor de SGLT1/2 dual de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora de la salud cardiovascular o metabólica de un paciente diabético o prediabético que toma actualmente un inhibidor de DPP-4, en la que:

cada R_{1A} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heterociclo;

cada R_6 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, $C\equiv CR_{6A}$, OR_{6A} , SR_{6A} , SOR_{6A} , SO_2R_{6A} , $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A} , CO_2H , $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$ o $NHSO_2R_{6A}$;

cada R_{6A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo;

cada R_7 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, ciano, halógeno, heteroalquilo, heterociclo, nitro, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, o $NHSO_2R_{7A}$;

cada R_{7A} es independientemente alquilo, arilo o heterociclo;

m es 1-4;

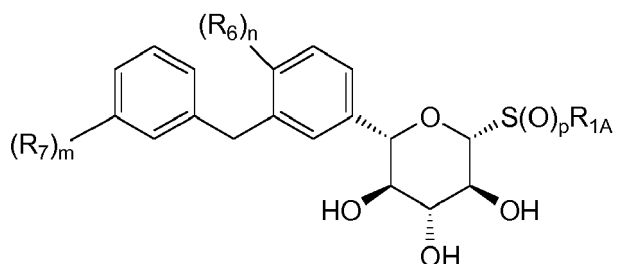
n es 1-3;

p es 0-2; y

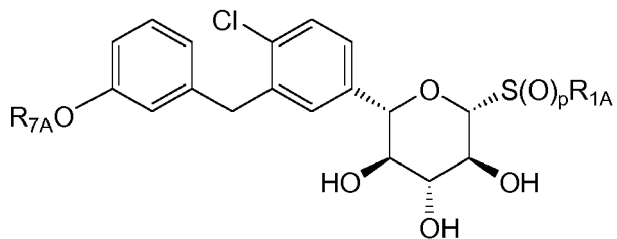
en la que cada alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente por uno o más de alcoxilo, amino, ciano, halo, hidroxilo o nitro, y

en la que el inhibidor de DPP-4 es sitagliptina.

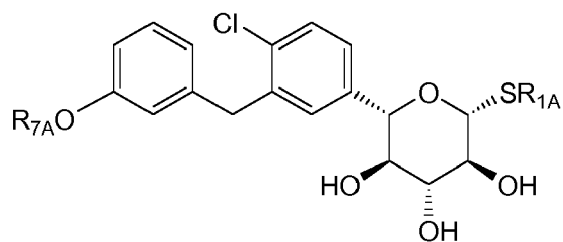
2. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que la mejora es una disminución del nivel de glucosa plasmática en ayunas del paciente en más de aproximadamente 50, 55 o 60 mg/dl.
3. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que la mejora es una disminución del nivel de HbA1C del paciente en más de aproximadamente el 1,0, 1,1 o 1,2 por ciento.
4. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que la mejora es una disminución del nivel de fructosamina plasmática del paciente en más de aproximadamente 30, 40 o 50 $\mu\text{mol/l}$.
5. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que la mejora es una disminución de la tensión arterial del paciente.
6. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que la mejora es una disminución de los niveles de triglicéridos del paciente.
7. Dosis para su uso según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de SGLT1/2 dual es de la fórmula:



8. Dosis para su uso según la reivindicación 7, en la que el inhibidor de SGLT1/2 dual es de la fórmula:



9. Dosis para su uso según la reivindicación 8, en la que el inhibidor de SGLT1/2 dual es de la fórmula:



10. Dosis para su uso según la reivindicación 9, en la que R7A es metilo o etilo.

11. Dosis para su uso según la reivindicación 9, en la que R1A es metilo.

12. Dosis para su uso según la reivindicación 11, en la que el inhibidor de SGLT1/2 dual es (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

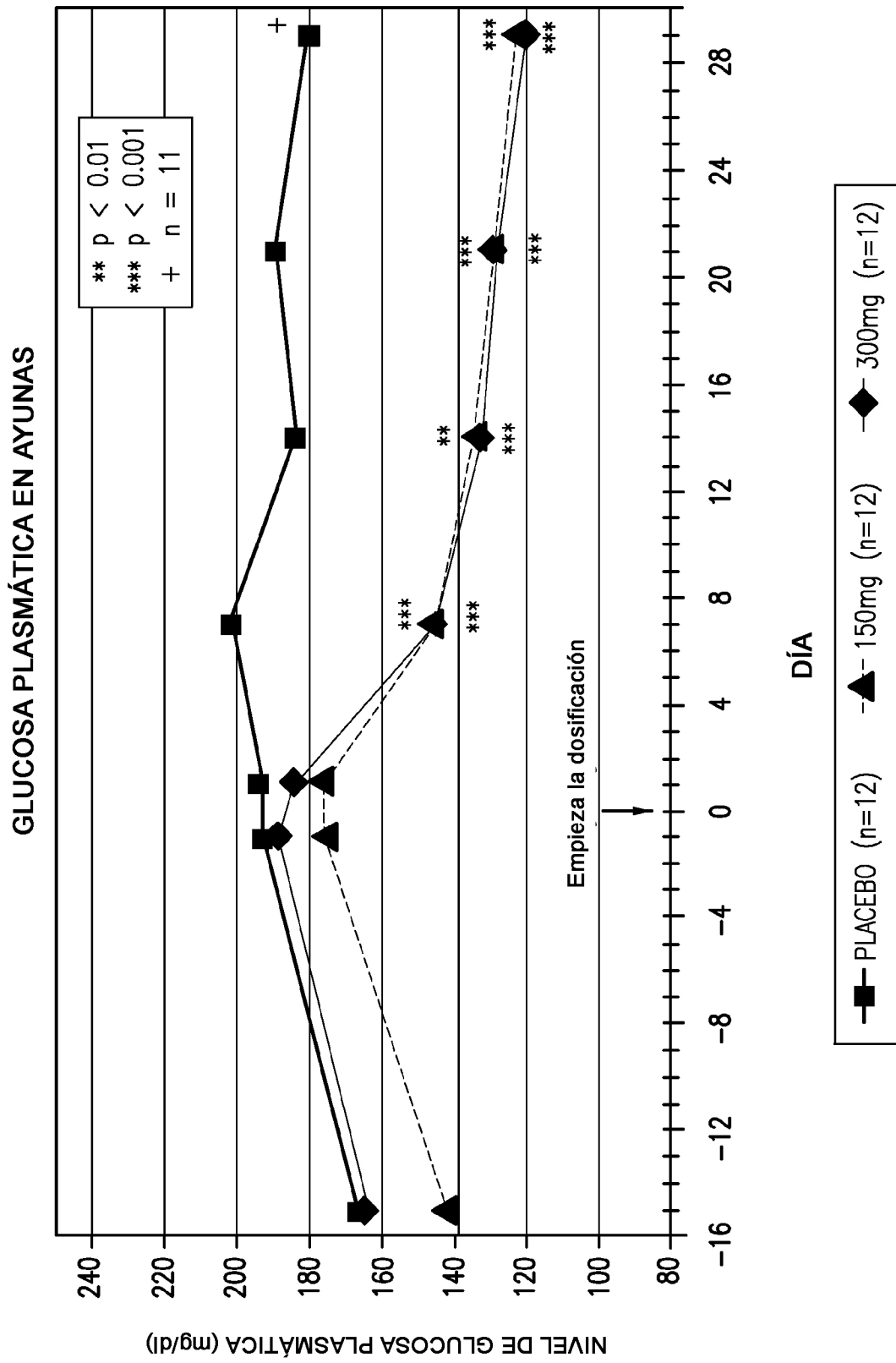


FIG. 1

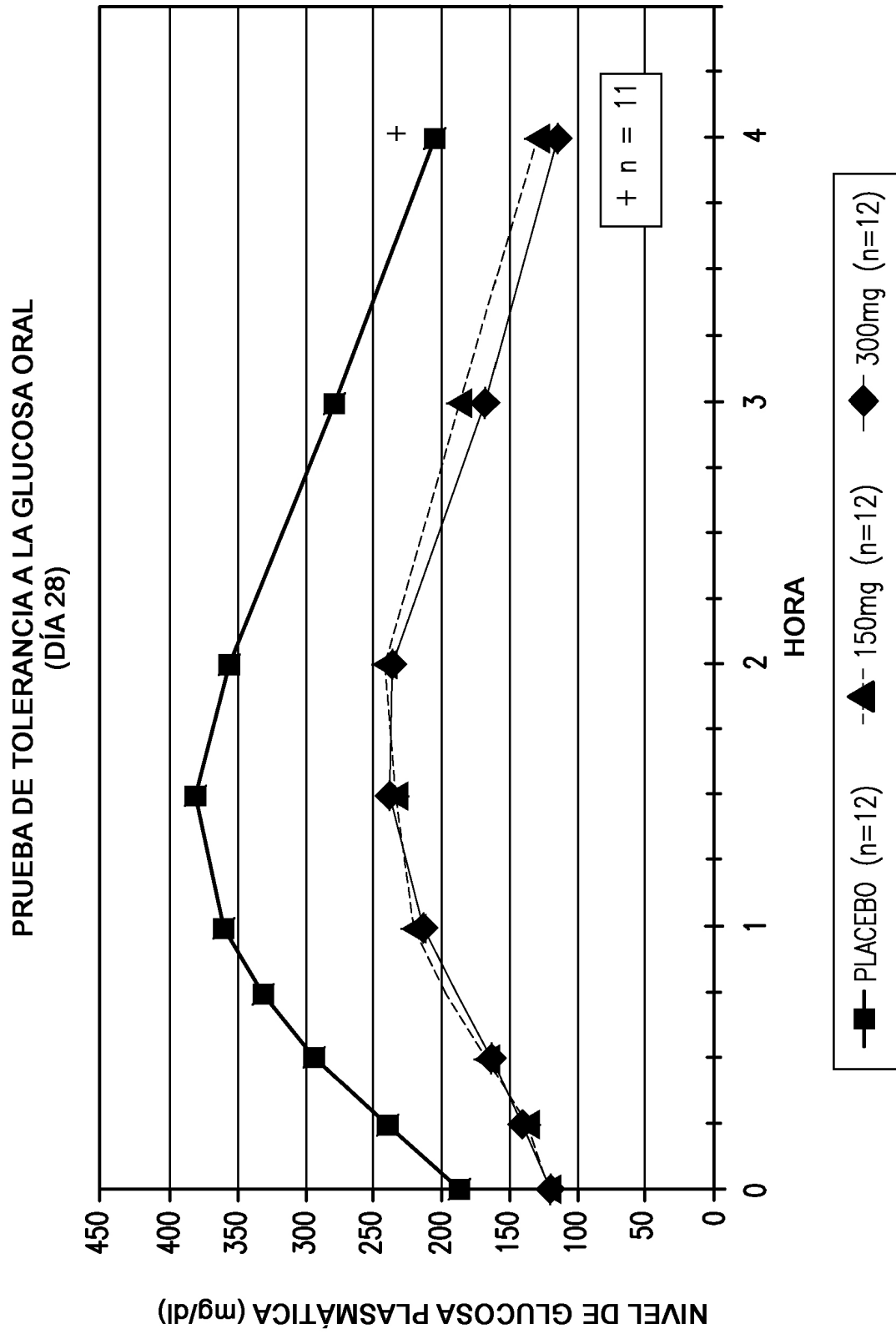


FIG. 2

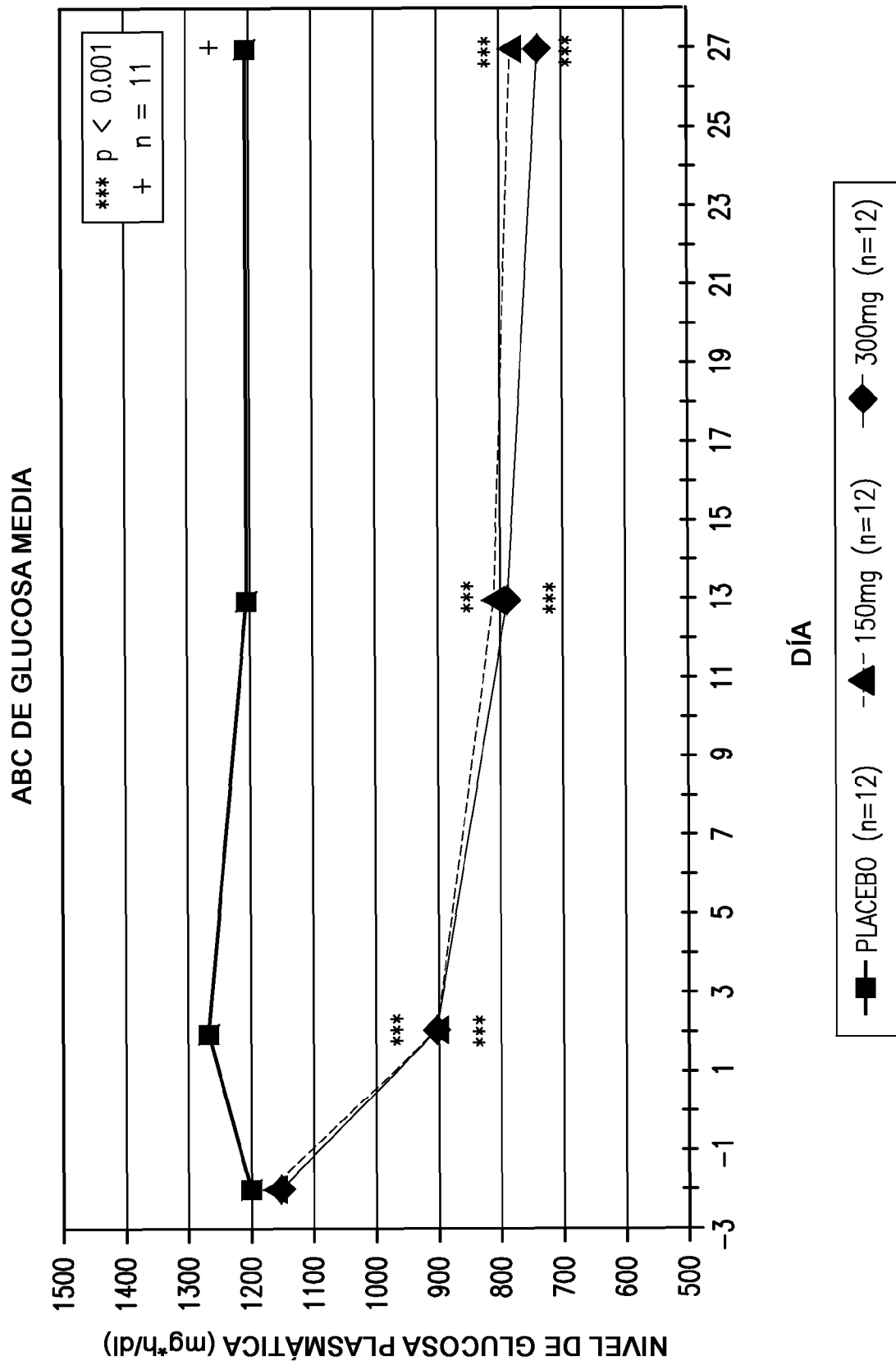


FIG. 3

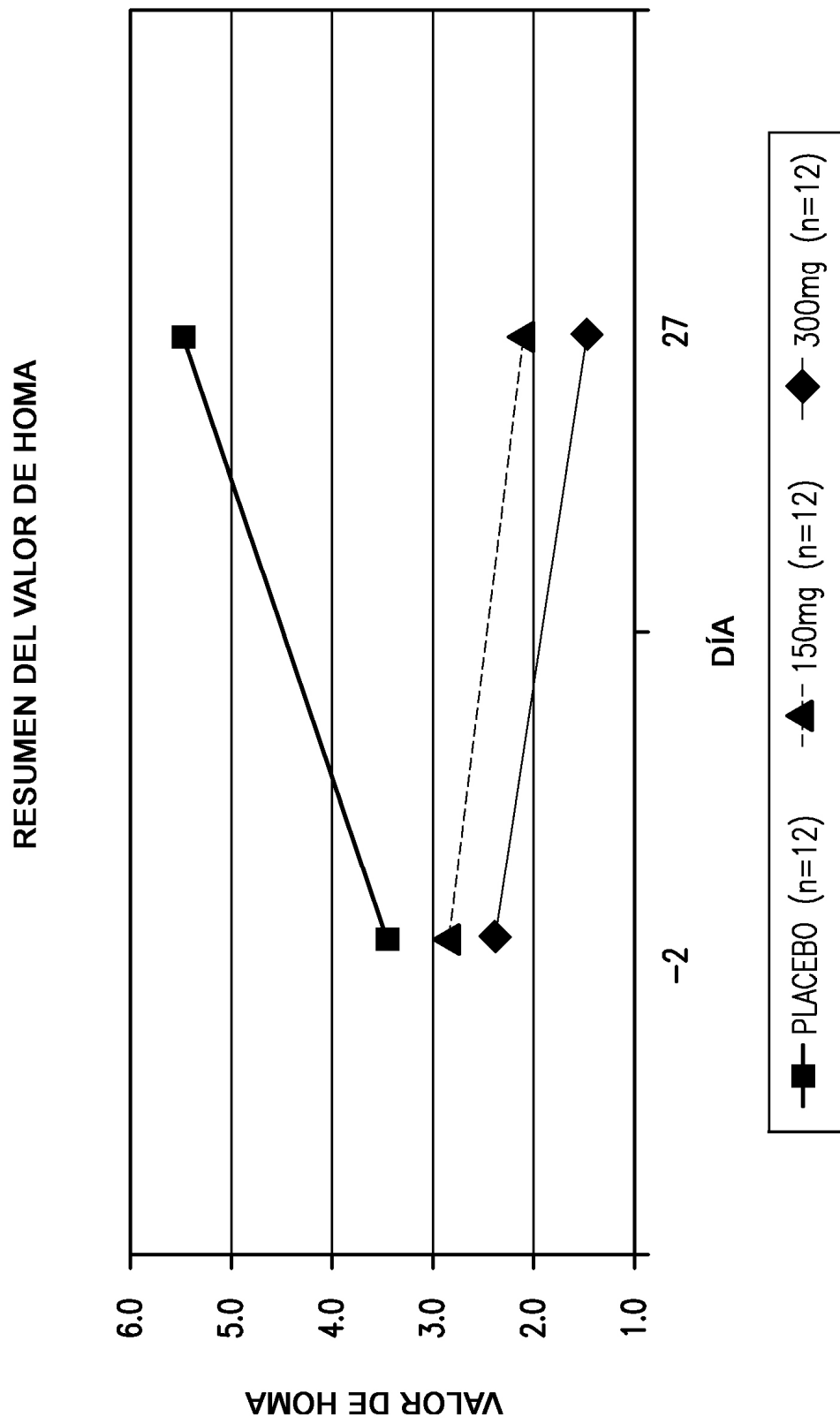


FIG. 4

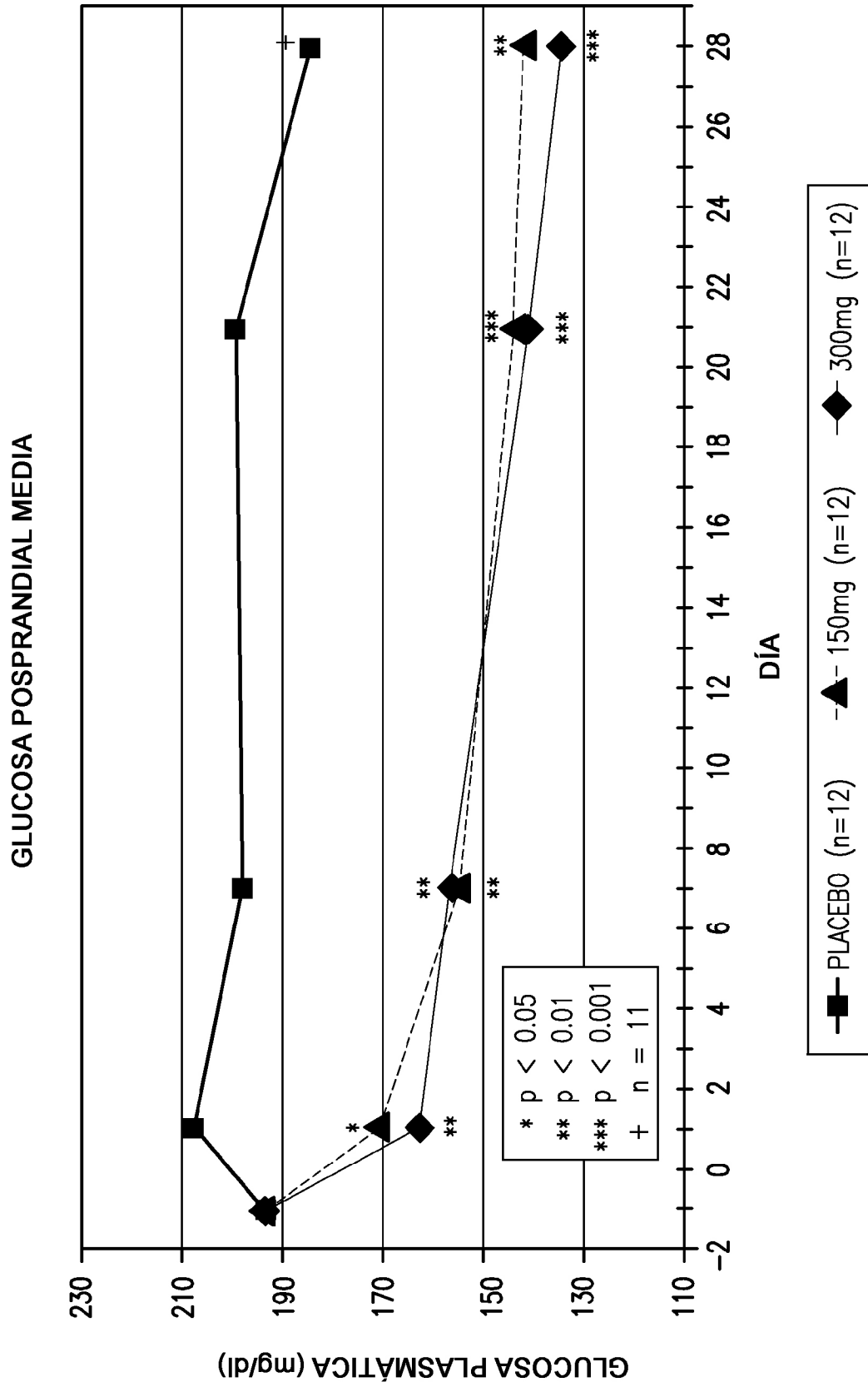


FIG. 5

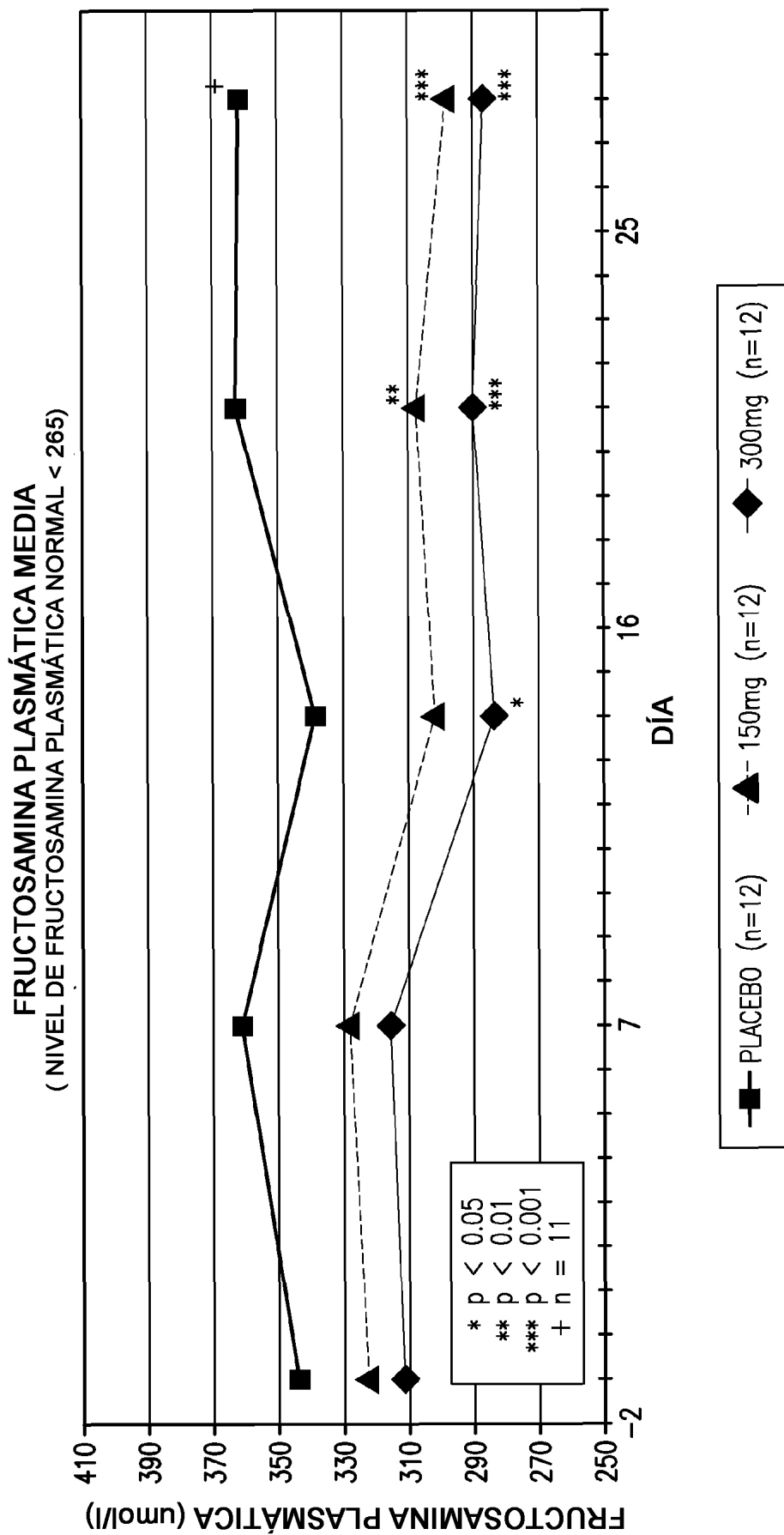


FIG. 6

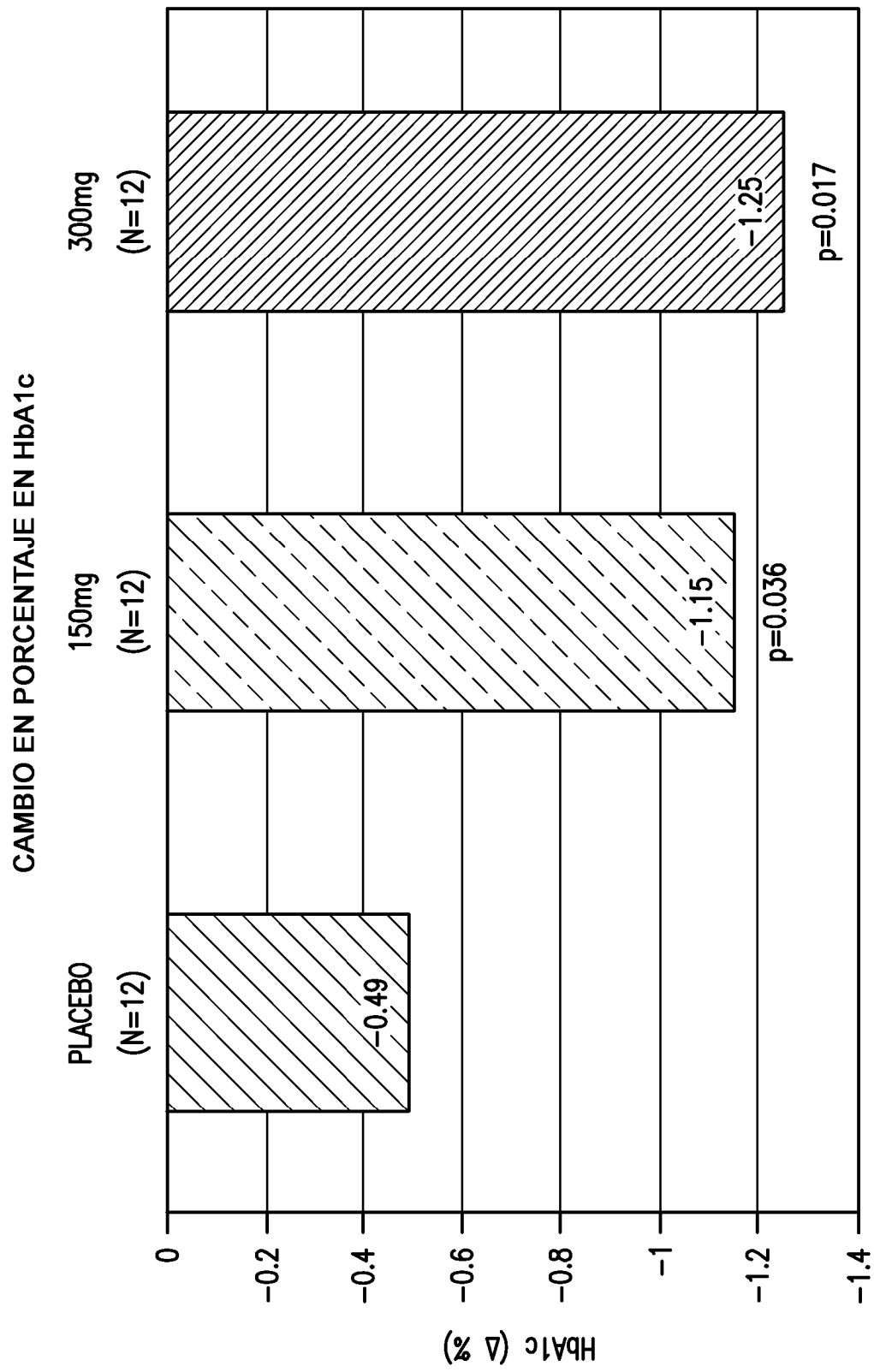


FIG. 7

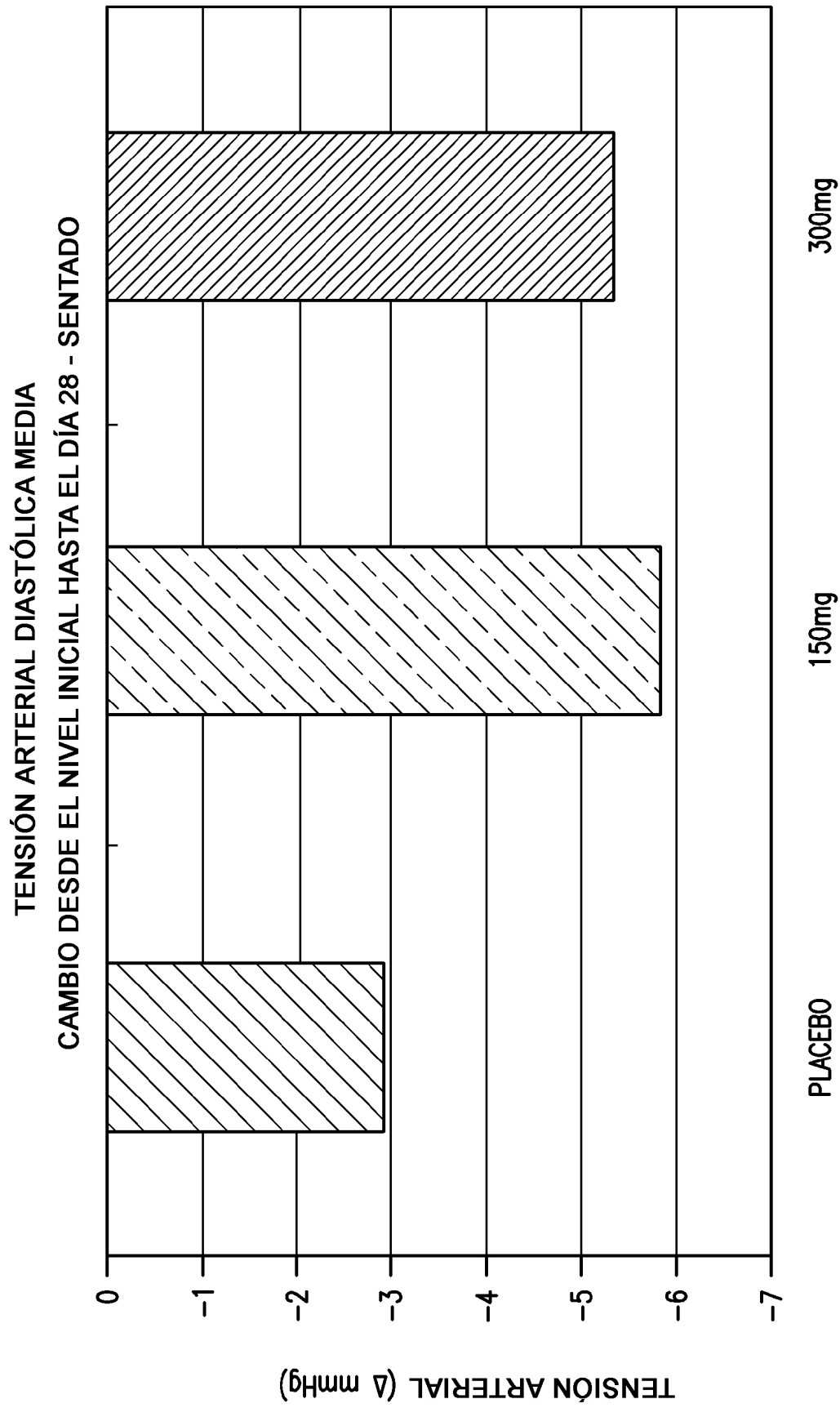


FIG. 8

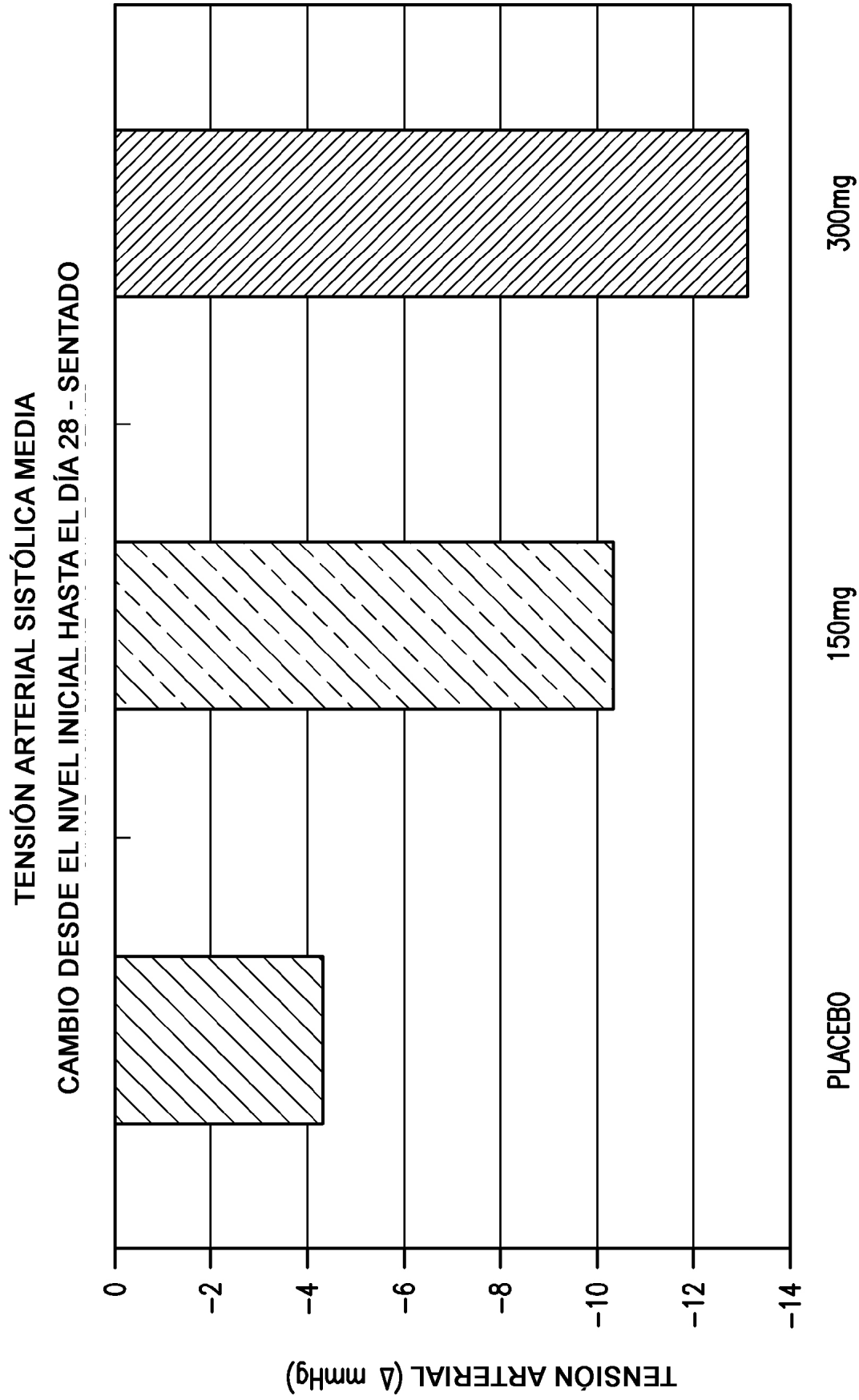


FIG. 9

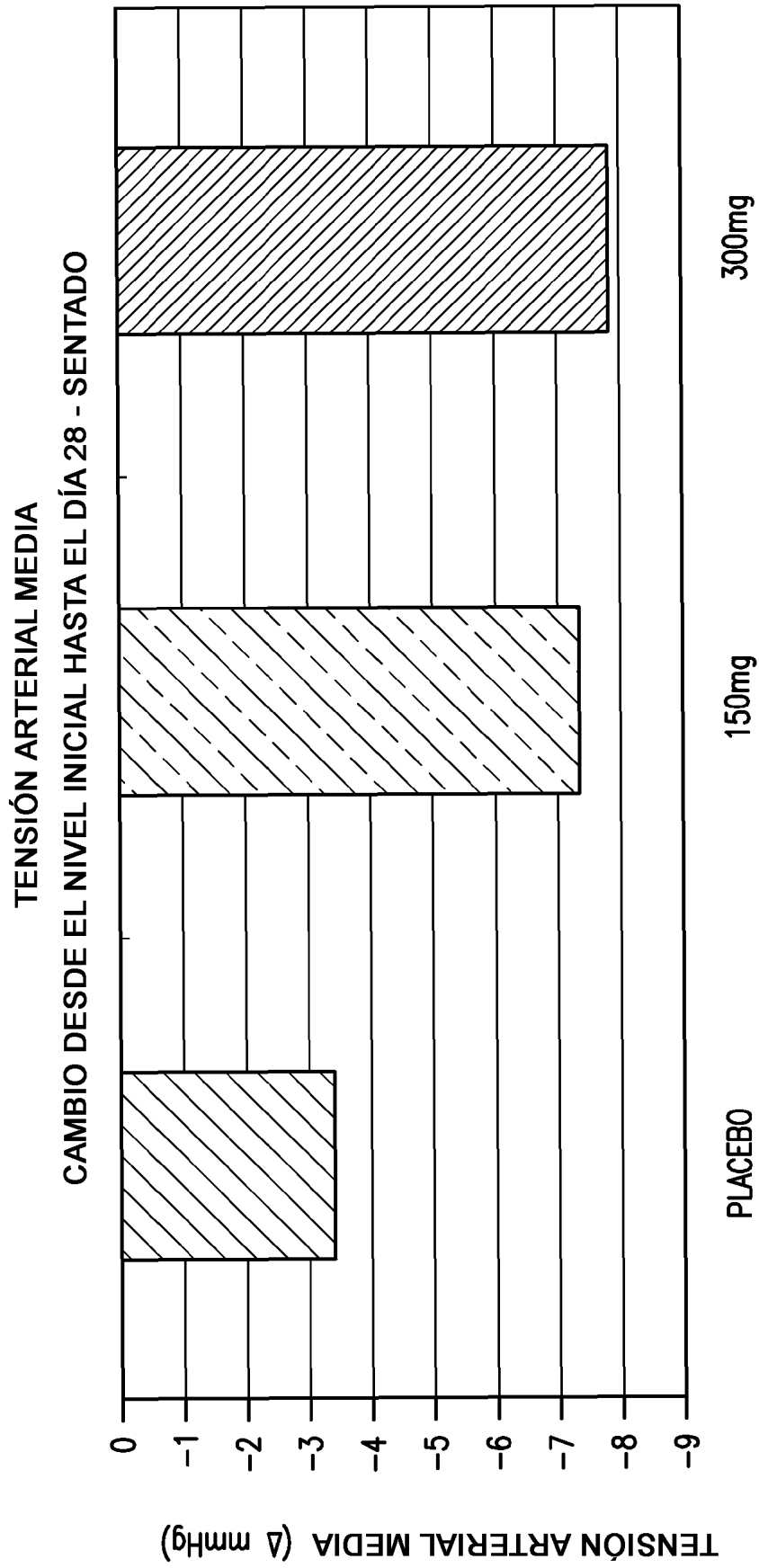


FIG. 10