

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 239**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61K 31/7004** (2006.01)

**A61K 31/7008** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2009 PCT/JP2009/051023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09091082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009 E 09701670 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2252289**

54 Título: **Terapia de combinación que comprende inhibidores de SGLT e inhibidores de DPP4**

30 Prioridad:

**17.01.2008 US 2177708 P**

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

**27.05.2020**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi  
Osaka 541-8505 , JP**

72 Inventor/es:

**UETA, KIICHIRO;  
ARAKAWA, KENJI y  
MATSUSHITA, YASUAKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 763 239 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**

Terapia de combinación que comprende inhibidores de SGLT e inhibidores de DPP4

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4, así como a un producto que contiene un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

15 El péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) es una hormona incretina que se libera de las células L del intestino delgado inferior tras el consumo de alimentos. Se ha demostrado que GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa desde las células  $\beta$  pancreáticas e incrementa la masa de células  $\beta$  pancreáticas. También se ha demostrado que GLP-1 reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y estimula la saciedad. Sin embargo, GLP-1 se escinde rápidamente mediante la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), lo que conduce a la inactivación de su actividad biológica. Por lo tanto, se considera que los inhibidores de DPP4 son útiles como agentes anti-diabéticos o anti-obesidad.

20 Los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLTs), hallados principalmente en el intestino y el riñón, son una familia de proteínas implicadas en la absorción de glucosa. La glucosa plasmática se filtra en el glomérulo y se reabsorbe mediante los SGLTs en los túbulos proximales. Por lo tanto, la inhibición de los SGLTs provoca la excreción de la glucosa sanguínea en la orina, y conduce a una reducción del nivel plasmático de glucosa. De hecho, se confirma que mediante la administración subcutánea continua de un inhibidor de SGLT, florzina, en modelos de animales diabéticos se puede normalizar el nivel sanguíneo de glucosa de los mismos, y manteniendo el nivel sanguíneo normal de glucosa durante un tiempo prolongado se puede mejorar la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [cf., Journal of Clinical Investigation, vol. 79, pág. 1510 (1987); *ibidem*, vol. 80, pág. 1037 (1987); *ibidem*, vol. 87, pág. 561 (1991)].

25 Además, tratando modelos de animales diabéticos con un inhibidor de SGLT durante un tiempo prolongado, se mejora la respuesta de secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los modelos animales sin provocar ningún efecto adverso en el riñón o desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos y, como resultado, se previene el inicio y la progresión de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [cf., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, pág. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, pág. 578 (2001)].

Los inhibidores de SGLT se han descrito, p.ej., en los documentos WO 2005/012326 y WO 2008/013321.

35 En vista de lo anterior, se espera que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo el nivel sanguíneo de glucosa en pacientes diabéticos, y que prevenga el inicio y la progresión de la diabetes mellitus y las complicaciones diabéticas.

**Descripción de la invención**

40 Los inventores de la presente invención han descubierto que la administración de un inhibidor de SGLT en combinación con un inhibidor de DPP4 puede proporcionar un efecto sinérgico inesperado incrementando del nivel plasmático de GLP-1 activo en un paciente respecto del proporcionado mediante la administración del inhibidor de SGLT o del inhibidor de DPP4 solos.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un agente que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

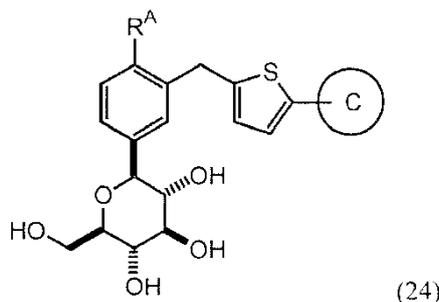
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto que contiene un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 como una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

En particular, la presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Un agente que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo, en el que

el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24):



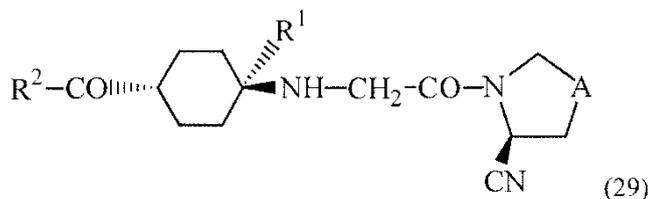
en la que  $R^A$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; y

el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo; o un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en el que el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en

- (i) un compuesto que tiene la Fórmula (29):

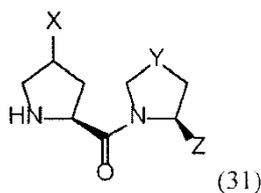


en la que A representa  $-CH_2-$  o  $-S-$ ,

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , y

$R^2$  representa (1) un grupo cíclico que puede estar sustituido, en el que la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (2) un grupo amino que puede estar sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- (ii) un compuesto que tiene la Fórmula (31):



en la que:

X es  $-NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es independientemente cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y el heterociclo es opcionalmente un anillo espiro,

5  $-NR^3COR^4$  en la que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

$-NR^5CONR^6R^7$  o  $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  en las que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o  $R^6$  y  $R^7$  pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes,

10  $-NR^8SO_2R^9$  en la que  $R^8$  y  $R^9$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o

15  $-OR^{10}$  o  $-OCOR^{11}$  en las que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

Y es  $CH_2$ ,  $CH-OH$ , S,  $S=O$  o  $SO_2$ ,

Z es un átomo de hidrógeno o ciano, y

de los grupos anteriormente mencionados, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo tienen cada uno opcionalmente sustituyentes,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(iii) sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. El uso de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para la fabricación de un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo;

30 en el que el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24) como se definió en el punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en un compuesto que tiene la Fórmula (29), un compuesto que tiene la Fórmula (31) y sitagliptina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la Fórmula (29) y la Fórmula (31) se definen como en el punto 1.

3. El agente para el uso según el punto 1 o el uso según el punto 2, en el que el agente se proporciona en una forma seleccionada del grupo que consiste en:

(i) una composición farmacéutica que contiene el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4; y

(ii) un producto que contiene el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada, en el que el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se van a administrar de manera simultánea, separada o secuencial.

40 4. Un producto que contiene un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada, en el que el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se van a administrar de manera simultánea, separada o secuencial para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo,

50 en el que el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24) como se definió en el punto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en un compuesto que tiene la Fórmula (29), un compuesto

que tiene la Fórmula (31) y sitagliptina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la Fórmula (29) y la Fórmula (31) se definen como en el punto 1.

5. El agente para el uso según el punto 1 o 3, el uso según el punto 2 o 3 o el producto para el uso según el punto 4, en el que la diabetes es diabetes tipo 2.
- 5 6. El agente para el uso según el punto 1 o 3, el uso según el punto 2 o 3, o el producto para el uso según el punto 4, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona de daño cerebral excitotóxico provocado por convulsiones epilépticas graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada a priones, enfermedad de las neuronas motoras, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica.
- 10 7. El agente para el uso según el punto 1, 3, 5 o 6, el uso según el punto 2, 3, 5 o 6, o el producto para el uso según cualquiera de los puntos 4 a 6, en el que el inhibidor de SGLT se selecciona de:
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilbenceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- y en el que el inhibidor de DPP4 se selecciona de:
- 20 3-[[2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)]piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

### Descripción detallada de la invención

- 25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "diabetes" abarca la diabetes mellitus insulino dependiente (también conocida como diabetes tipo 1) y la diabetes mellitus no insulino dependiente (también conocida como diabetes tipo 2).
- La expresión "enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo" incluye la diabetes, una afección relacionada con la diabetes, obesidad, infarto de miocardio, ictus, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria,
- 30 y un trastorno neurodegenerativo.
- La expresión "afección relacionada con la diabetes" incluye hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, ictus, hipertensión, y obesidad.
- 35 El término "halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, y son preferibles cloro y flúor.
- El término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente saturada lineal o ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera. Es preferible el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquilo de cadena lineal o de
- 40 cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como los enumerados más adelante, si es necesario.
- El término "alquileo" significa una cadena de hidrocarburo saturada divalente lineal o ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera. Es preferible el grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquileo de cadena lineal o de
- 45 cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, y trimetileno. Si es necesario, el grupo alquileo puede estar sustituido opcionalmente de forma similar al "alquilo", como se mencionó anteriormente.
- 50 Cuando el alquileo está unido en dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forma un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los que está unido, y puede estar sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes definidos más adelante.

El término "alquenilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble, a menos que se indique de otra manera. Un "alquenilo" preferible es un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, y 4,8,12-tetradecatrienilo. El grupo alquenilo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

El término "alquenileno" significa una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que tiene 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble, a menos que se indique de otra manera. Es preferible el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenileno incluyen vinileno, propenileno, butadienileno. Si es necesario, el grupo alquenileno puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

Cuando un grupo alquenileno está unido en dos átomos de carbono diferentes de un anillo de benceno, forma un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros (p.ej., un anillo de benceno condensado) junto con los átomos de carbono a los que está unido, y puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes definidos más adelante.

El término "alquinilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple, a menos que se indique de otra manera. El grupo alquinilo preferible es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y es más preferible el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquinilo" incluyen 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, y 4-dodecinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

El término "cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 3 a 12 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera, y es más preferible el grupo de hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen alquilos monocíclicos y bicíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclodecilo. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

El término "cicloalquilideno" significa un anillo de hidrocarburo saturado divalente monocíclico o bicíclico que tiene 3 a 12 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera, y es preferible el grupo de hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "cicloalquilideno" incluyen alquilidenos monocíclicos y bicíclicos tales como ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilidina, y ciclohexilideno. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

El término "cicloalquenilo" significa un anillo de hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble, a menos que se indique de otra manera. El grupo cicloalquenilo preferible es un grupo de hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene 4 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de "cicloalquenilo" incluyen alquenilos monocíclicos tales como ciclopentenilo, ciclopentadienilo, y ciclohexenilo. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado y el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

El término "cicloalquinilo" significa un anillo de hidrocarburo insaturado monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace triple, a menos que se indique de otra manera. El grupo cicloalquinilo preferible es un grupo de hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene 6 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "cicloalquinilo" incluyen alquinilos monocíclicos tales como ciclooctinilo y ciclodecino. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar condensado opcionalmente e independientemente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

El término "arilo" o "Arido" significa un grupo de hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo (que incluyen el grupo 1-naftilo y el grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario. Además, el grupo arilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarburo saturado o un anillo de hidrocarburo insaturado (dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario), y el anillo de hidrocarburo saturado condensado o el anillo de hidrocarburo insaturado condensado pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

La expresión "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" significa un anillo de hidrocarburo insaturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferible es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, a menos que se indique de otra manera. Los ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazolilo, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, y tetrazol. Entre ellos, se puede usar preferiblemente piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol, y tiazol. El anillo heterocíclico monocíclico insaturado puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con 1-4 sustituyentes como se menciona más adelante, si es necesario.

La expresión "anillo heterobicíclico condensado insaturado" significa un anillo de hidrocarburo compuesto de un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado anteriormente mencionado, en el que dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO<sub>2</sub> dentro del anillo, si es necesario. Los ejemplos del anillo heterobicíclico condensado insaturado incluyen benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, y dihidroisoquinolina. Además, el "anillo heterocíclico" también incluye los posibles N- o S-óxidos del mismo.

El término "heterociclilo" significa un grupo monovalente del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o del anillo heterobicíclico condensado insaturado anteriormente mencionado y un grupo monovalente de la versión saturada del anillo heterocíclico monocíclico insaturado o del anillo heterobicíclico condensado insaturado anteriormente mencionado. Si es necesario, el heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con 1 a 4 sustituyentes como se menciona más adelante.

El término "alcanoilo" incluye formilo y alquilo unidos a carbonilo, a menos que se indique de otra manera.

El término "alcoxi" incluye alquilo unido a oxígeno, a menos que se indique de otra manera.

Los ejemplos del sustituyente para cada grupo anterior incluyen halógeno (p.ej., flúor, cloro, bromo, y yodo), nitro, ciano, oxo, hidroxilo, mercapto, carboxilo, sulfo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilidenmetilo, cicloalquenoilo, cicloalquinilo, arilo, heterociclilo, alcoxi, alquenoiloxi, alquinoxilo, cicloalquinoxilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquinoxilo, ariloxi, heterocicliloxi, alcanoilo, alquenoilcarbonilo, alquinoxilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenoilcarbonilo, cicloalquinoxilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenoiloxycarbonilo, alquinoxiloxycarbonilo, cicloalquinoxiloxycarbonilo, cicloalquinoxiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, alcanoiloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoxilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquenoilcarboniloxi, cicloalquinoxilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, alquiltio, alquenoiltio, alquinoxiltio, cicloalquiltio, cicloalquenoiltio, cicloalquinoxiltio, ariltio, heterocicliltio, amino, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alcanoilamino, mono- o di-alcoxycarbonilamino, mono- o di-arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo, mono- o di-arilcarbamoilo, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoxilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenoilsulfonilo, cicloalquinoxilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoxilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenoilsulfonilo, cicloalquinoxilsulfonilo, arilsulfonilo, y heterociclilsulfonilo. Cada grupo mencionado anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con estos sustituyentes.

Además, las expresiones tales como haloalquilo, halo-alquilo inferior, haloalcoxi, halo-alcoxi inferior, halofenilo, y haloheterociclilo significan alquilo, alquilo inferior, alcoxi, alcoxi inferior, grupo fenilo o heterociclilo (más adelante en la presente memoria, denominados "alquilo, etc.") que están sustituidos con uno o más halógenos, respectivamente. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 7 halógenos, y los ejemplos más preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 5 halógenos. De forma similar, las expresiones tales como hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxifenilo significan alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos hidroxilo, y los ejemplos más preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos hidroxilo. Además, las expresiones tales como alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxifenilo, y alcoxifenilo significan alquilo, etc., que están sustituidos con uno o más grupos alcoxi. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 4 grupos alcoxi, y los ejemplos más preferibles incluyen alquilo, etc., que están sustituidos con 1 a 2 grupos alcoxi.

Las expresiones "arilalquilo" y "arilalcoxi", tal como se usan solas o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alquilo y alcoxi como se describió anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

El término "inferior", usado en las definiciones para las fórmulas de la presente memoria descriptiva, significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina de otra manera. Más preferiblemente, significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

El término "profármaco" significa un éster o carbonato, que se puede formar haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto usado en la terapia de combinación de la presente invención con un agente acilante mediante un método convencional. Los ejemplos del éster incluyen acetato, pivalato, metil-carbonato, y benzoato. Además, el término "profármaco" también significa un éster o amida, que se puede formar de manera similar haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto usado en la terapia de combinación de la presente invención con un  $\alpha$ -aminoácido o un  $\beta$ -aminoácido usando un agente de condensación mediante un método convencional.

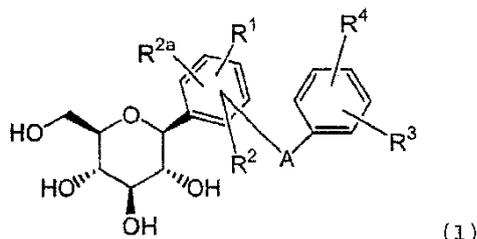
Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable de inhibidores de SGLT o inhibidores de DPP4 incluyen una sal con un metal alcalino (p.ej., litio, sodio y potasio); una sal con un metal alcalinotérreo (p.ej., calcio y magnesio); una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica (p.ej., amoniaco, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metil-glucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina); una sal con un ácido inorgánico (p.ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico); una sal con un ácido orgánico (p.ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, y ácido bencenosulfónico); y una sal con un aminoácido (p.ej., ácido aspártico y ácido glutámico).

Además, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" usada en la presente memoria abarca los solvatos y los hidratos de la misma.

Es evidente que algunos compuestos usados en las composiciones o la combinación de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos, así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante métodos muy conocidos para los expertos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activas o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar de manera sintética a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros adecuados, o mediante el uso de reacciones estereoespecíficas.

Los expertos en la técnica conocen bien los inhibidores de SGLT, y se describen ejemplos de los inhibidores de SGLT en muchas publicaciones o bibliografías de patentes.

Los ejemplos de inhibidores de SGLT son los C-aril glucósidos descritos en el documento WO 01/27128, que se representan mediante la fórmula (1):



en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente hidrógeno, OH, OR<sup>5</sup>, alquilo, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>5i</sup> o halógeno, o dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar un carbociclo o heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO<sub>2</sub>;

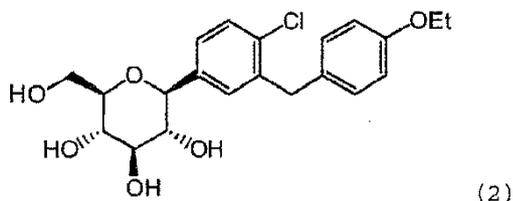
5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, OH, OR<sup>5a</sup>, O-Arilo, OCH<sub>2</sub>-Arilo, alquilo, cicloalquilo, CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, halógeno, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>, -CONR<sup>6a</sup>, -NHCOR<sup>5c</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-Arilo, Arilo, -SR<sup>5e</sup>, -SOR<sup>5f</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>, -SO<sub>2</sub>-Arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO<sub>2</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los carbonos a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO<sub>2</sub>;

10 R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup> y R<sup>5i</sup> son independientemente alquilo;

R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> y R<sup>6d</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o SO<sub>2</sub>;

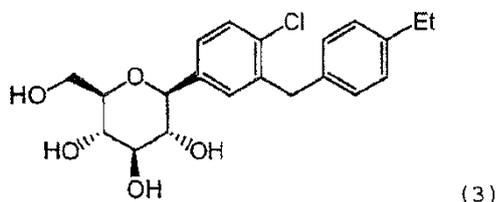
15 A es O, S, NH, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en la que n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, todos los estereoisómeros de los mismos, y todos los ésteres de profármacos de los mismos.

Otro ejemplo de inhibidor de SGLT es Dapagliflozina, representada mediante la fórmula (2):



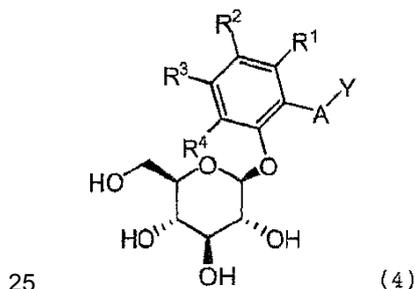
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, o un éster de profármaco del mismo.

20 Un ejemplo adicional de inhibidor de SGLT es el compuesto de C-aril glucósido descrito en el documento WO 2006/034489, que se representa mediante la fórmula (3):

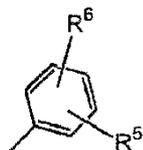


una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, o un éster de profármaco del mismo.

Otros inhibidores de SGLT son compuestos de O-aril glucósidos descritos en el documento WO 01/74834, que se representan mediante la fórmula (4):



en la que Y es



o heteroarilo;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno, OH,  $OR^7$ , alquilo inferior, o halógeno, o dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar un carbociclo o heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o  $SO_2$ ;

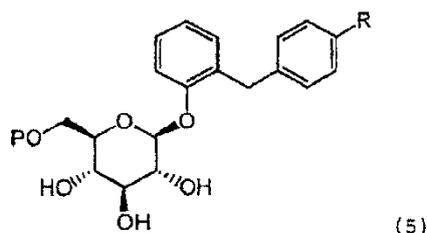
$R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno, OH,  $OR^{7a}$ , -O-Arilo, - $OCH_2$ -Arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, Arilo, arilalquilo,  $CF_3$ , arilalquenilo, - $OCHF_2$ , - $OCF_3$ , halógeno, -CN, - $CO_2R^{7b}$ , - $CO_2H$ ,  $COR^{8f}$ ,  $CHOHR^{8g}$ ,  $CH(OR^{7h})R^{8h}$ , - $CONR^{8a}$ , - $NHCOR^{7c}$ , - $NHSO_2R^{7d}$ , - $NHSO_2$ -Arilo, - $SR^{7e}$ , - $SOR^{7f}$ , - $SO_2R^{7g}$ , - $SO_2$ -Arilo, - $OCH_2CO_2R^{7i}$ , - $OCH_2CO_2H$ , - $OCH_2CONR^{8b}$ , - $OCH_2CH_2NR^{8d}$ , o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o  $SO_2$ , o  $R^5$  y  $R^6$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o  $SO_2$ ;

$R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7e}$ ,  $R^{7f}$ ,  $R^{7g}$ ,  $R^{7h}$ , y  $R^{7i}$  son independientemente alquilo inferior;

$R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{8e}$ ,  $R^{8f}$ ,  $R^{8g}$ , y  $R^{8h}$  son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo anelado de cinco, seis o siete miembros que puede contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo que son N, O, S, SO, y/o  $SO_2$ ;

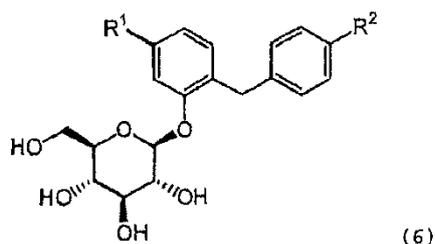
A es  $O(CH_2)_m$ , S,  $NH(CH_2)_m$ , o  $(CH_2)_n$  en las que n es 0-3 y m es 0-2, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, todos los estereoisómeros de los mismos, y todos los ésteres de profármacos de los mismos.

Los inhibidores de SGLT adicionales son los derivados de glucopiranosiloxibencilbenceno descritos en el documento WO 02/028872, que se representan mediante la fórmula (5):



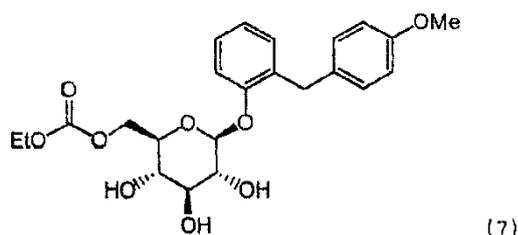
en la que P representa un grupo que forma un profármaco; y R representa alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior-alcoxi inferior sustituido o alcoxi inferior-alquiltio inferior sustituido.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de glucopiranosiloxibencil-benceno descritos en el documento WO 01/68660, que se representan mediante la fórmula (6):

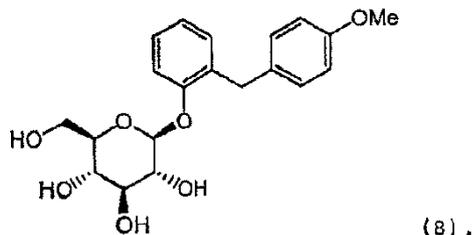


en la que  $R^1$  representa hidrógeno o hidroxialquilo inferior; y  $R^2$  representa alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, hidroxialquilo inferior, hidroxialcoxi inferior, hidroxialquiltio inferior, alcoxi inferior-(alquilo inferior) sustituido, alcoxi inferior-(alcoxi inferior) sustituido o alcoxi inferior-(alquiltio inferior) sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

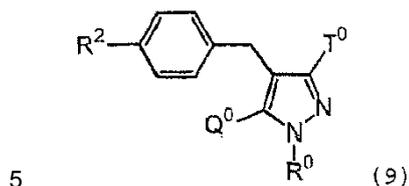
Otro ejemplo de inhibidor de SGLT es Sergliflozina, representada mediante la fórmula (7):



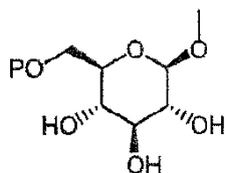
o Sergliflozina-A, representada mediante la fórmula (8):



Los ejemplos adicionales de inhibidores de SGLT son los derivados de glucopiranosiloxipirazol descritos en el documento WO 02/053573, que se representan mediante la fórmula (9):



en la que R<sup>0</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior o un grupo que forma un profármaco; uno de Q<sup>0</sup> y T<sup>0</sup> representa un grupo representado mediante la fórmula:

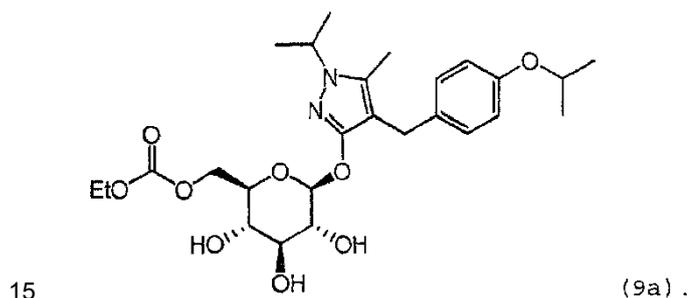


10 (en la que P representa hidrógeno o un grupo que forma un profármaco), mientras el otro representa alquilo inferior o halo(alquilo inferior);

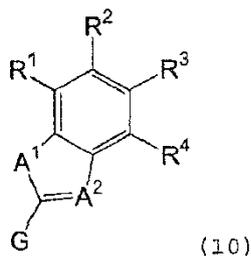
R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halo(alquilo inferior) o halógeno;

con la condición de que P no representa hidrógeno cuando R representa hidrógeno o alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

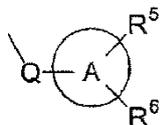
Un ejemplo de tal inhibidor de SGLT es Remogliflozina, representada mediante la fórmula (9a):



Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en el documento WO 2005/085265, que se representan mediante la fórmula (10):



en la que uno de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula:



5 en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniil C<sub>2-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alqueniil C<sub>2-6</sub>-tio, halo (alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), halo (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alqueniilo C<sub>2-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), carboxi, carboxi (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi (alqueniilo C<sub>2-6</sub>), carboxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), carboxi (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>, alcoxycarbonil C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonil C<sub>2-7</sub> (alqueniilo C<sub>2-6</sub>), alcoxycarbonil C<sub>2-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonil C<sub>2-7</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, -U-V-W-N (R<sup>7</sup>)-Z, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α en el anillo;

10 (i) arilo C<sub>6-10</sub>, (ii) aril C<sub>6-10</sub>-O-, (iii) aril C<sub>6-10</sub>-S-, (iv) aril C<sub>6-10</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), (v) aril C<sub>6-10</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (vi) aril C<sub>6-10</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (vii) heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) heteroaril (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xi) heteroaril (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xii) heteroaril (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xiii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, (xiv) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-O-, (xv) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-S-, (xvi) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xvii) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xviii) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xix) heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) heterocicloalquil (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xxiii) heterocicloalquil (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xxiv) heterocicloalquil (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xxv) amino cíclico aromático, (xxvi) amino cíclico aromático (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xxvii) amino cíclico aromático (alcoxi C<sub>1-6</sub>), o (xxviii) amino cíclico aromático (alquil C<sub>1-6</sub>-tio),

J representa alquilenilo C<sub>1-6</sub> que puede tener hidroxilo, o alqueniilo C<sub>2-6</sub>;

U representa -O-, -S- o un enlace simple, y con la condición de que al menos uno de V y W no es un enlace simple cuando U es -O- o -S-;

20 V representa alquilenilo C<sub>1-6</sub> que puede tener hidroxilo, alqueniilo C<sub>2-6</sub> o un enlace simple;

W representa -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=NH)- o un enlace simple;

Z representa independientemente hidrógeno, alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub> (alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>), formilo, -R<sup>A</sup>, -COR<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, -CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>, -CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup> o -C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>;

25 R<sup>7</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

(xxix) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxx) heteroarilo, (xxxi) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o (xxxii) heterocicloalquilo, o Z y R<sup>7</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

30 o R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

R<sup>B</sup> representa alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino, alquilo C<sub>1-6</sub> que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

35 (xxxiii) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxxiv) heteroarilo, (xxxv) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o (xxxvi) heterocicloalquilo,

R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup> y R<sup>G</sup> representan independientemente hidrógeno, ciano, carbamoilo, acilo C<sub>2-7</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub> (alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>), nitro, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamida, carbamimidoilo o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β;

o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> están unidos para formar etileno;

40 o R<sup>F</sup> y R<sup>G</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener cualquier sustituyente seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes α;

Q representa -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-, -alqueniilo C<sub>2-6</sub>-, -alquiniilo C<sub>2-6</sub>-, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-O-, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-S-, -O-alquilenilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilenilo C<sub>1-6</sub>-, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilenilo C<sub>1-6</sub>-, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-S-alquilenilo C<sub>1-6</sub>-, -CON(R<sup>8</sup>)-, -N(R<sup>8</sup>) CO-, -alquilenilo C<sub>1-6</sub>-CON(R<sup>8</sup>)- o -CON(R<sup>8</sup>)-alquilenilo C<sub>1-6</sub>;

45 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

el anillo A representa arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>, carbamoilo, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, halo (alquilo C<sub>1-</sub>

6), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), ciano (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), grupo carbamoilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), un amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), carboxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), o cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>);

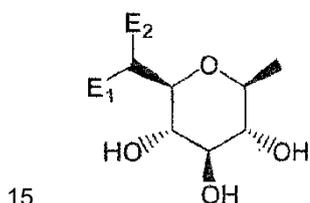
- 5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, carbamoilo, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, halo (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), ciano (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), carboxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), carbamoilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), o cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>);

A<sup>1</sup> representa O, S o NR<sup>9</sup>;

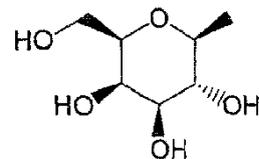
A<sup>2</sup> representa CH o N;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

G representa un grupo representado mediante una fórmula:



o una fórmula:



E<sub>1</sub> representa hidrógeno, flúor o hidroxilo;

E<sub>2</sub> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroximetilo;

- 20 [grupo de sustituyentes α]

halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo (alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, sulfamoilo y -CON(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>;

- 25 [grupo de sustituyentes β]

átomo de halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), halo (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, ureido, sulfamida, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) ureido, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] ureido, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamida, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] sulfamida, acil C<sub>2-7</sub>-amino, amino (acil C<sub>2-7</sub>-amino), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, carbamoilo (alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino), carboxi, grupo alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, -CON(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>, y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a (xxxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior grupo de sustituyentes α;

- 35 (xxxvii) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxxviii) aril C<sub>6-10</sub>-O-, (xxxix) aril C<sub>6-10</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xxxx) aril C<sub>6-10</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xxxxi) heteroarilo, (xxxvii) heteroaril-O-, (xxxviii) cicloalquil C<sub>3-7</sub>, (xxxviii) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-O-, (xxxv) heterocicloalquilo, (xxxvi) heterocicloalquil-O-, (xxxvii) amino cíclico alifático o (xxxviii) amino cíclico aromático;

R<sup>H</sup> y R<sup>I</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes γ;

o R<sup>H</sup> y R<sup>I</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes δ;

- 40

[grupo de sustituyentes  $\gamma$ ]

halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di[hidroxilo(alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, ureido, sulfamida, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) ureido, mono o di-[hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] ureido, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamida, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] sulfamida, acil C<sub>2-7</sub>-amino, amino (acil C<sub>2-7</sub>-amino), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, carbamoilo (alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino), carboxilo, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, sulfamoilo y -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>;

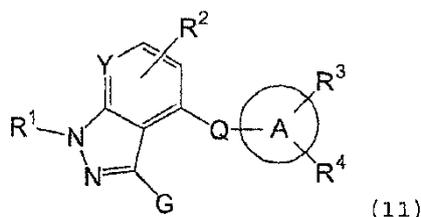
[grupo de sustituyentes  $\delta$ ]

halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di [hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxilo, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, sulfamoilo y -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>;

R<sup>J</sup> y R<sup>K</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> y carbamoilo;

o R<sup>J</sup> y R<sup>K</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>) y carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en el documento WO 2005/085267, que se representan mediante la fórmula (11):



20 (11)

en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), dihidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquenilo C<sub>2-6</sub>, -J-N(R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>, -J-CON(R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (a) a (d) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes  $\alpha$  en el anillo;

(a) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, (b) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), (c) arilo C<sub>6-10</sub> o (d) aril C<sub>1-6</sub>-(alquilo C<sub>6-10</sub>),

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenil C<sub>2-6</sub>-oxi, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquenil C<sub>2-6</sub>-tio, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>), halo(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), hidroxilo (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo(alquenilo C<sub>2-6</sub>), hidroxilo(alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), carboxilo, carboxilo(alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxilo(alquenilo C<sub>2-6</sub>), carboxilo(alcoxi C<sub>1-6</sub>), carboxilo(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, alcóxicarbonil C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonil C<sub>2-7</sub> (alquenilo C<sub>2-6</sub>), alcóxicarbonil C<sub>2-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonil C<sub>2-7</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, -U-V-W-N(R<sup>6</sup>)-Z<sup>2</sup>, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes  $\alpha$  en el anillo;

(i) arilo C<sub>6-10</sub>, (ii) aril C<sub>6-10</sub>-O-, (iii) aril C<sub>6-10</sub>-S-, (iv) aril C<sub>6-10</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), (v) aril C<sub>6-10</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (vi) aril C<sub>6-10</sub>(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (vii) heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) heteroaril (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xi) heteroaril (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xii) heteroaril (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xiii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, (xiv) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-O-, (xv) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-S-, (xvi) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xvii) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xviii) cicloalquil C<sub>3-7</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xix) heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) heterocicloalquil (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xxiii) heterocicloalquil (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xxiv) heterocicloalquil (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xxv) amino cíclico aromático, (xxvi) amino cíclico aromático (alquilo C<sub>1-6</sub>), (xxvii) amino cíclico aromático (alcoxi C<sub>1-6</sub>), o (xxviii) amino cíclico aromático (alquil C<sub>1-6</sub>-tio),

J representa alquilenilo C<sub>1-6</sub> que puede tener hidroxilo, o alquenileno C<sub>2-6</sub>;

U representa -O-, -S- o un enlace simple, y con la condición de que al menos uno de V y W no es un enlace simple cuando U es -O- o -S-;

45 V representa alquilenilo C<sub>1-6</sub> que puede tener hidroxilo, alquenileno C<sub>2-6</sub> o un enlace simple;

W representa -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=NH)- o un enlace simple;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan independientemente hidrógeno, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub> (alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>), formilo, -R<sup>A</sup>, -COR<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, -CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>, -CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup> o -C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>;

- 5 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

(xxix) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxx) heteroarilo, (xxxi) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o (xxxii) heterocicloalquilo,

o Z<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> o Z<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

- 10 o R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

R<sup>B</sup> representa alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino, alquilo C<sub>1-6</sub> que pueden tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes α;

- 15 (xxxiii) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxxiv) heteroarilo, (xxxv) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o (xxxvi) heterocicloalquilo,

R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup> y R<sup>G</sup> representan independientemente hidrógeno, ciano, carbamoilo, grupo acilo C<sub>2-7</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub> (alcóxicarbonilo C<sub>2-7</sub>), nitro, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, sulfamoilo, carbamimidoilo o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes β;

o R<sup>E</sup> y R<sup>F</sup> están unidos para formar etileno;

- 20 o R<sup>F</sup> y R<sup>G</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener un sustituyente seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes α;

Y representa CH o N;

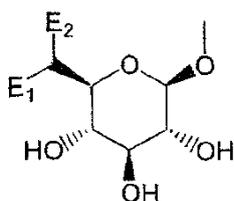
Q representa -alquileo C<sub>1-6</sub>-, -alquenileno C<sub>2-6</sub>-, -alquinileno C<sub>2-6</sub>-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-O-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-S-, -O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-O-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-S-alquileo C<sub>1-6</sub>-, -CON(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)CO-, -alquileo C<sub>1-6</sub>-CON(R<sup>7</sup>)- o -CON(R<sup>7</sup>)-alquileo C<sub>1-6</sub>-;

- 25

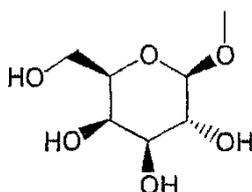
R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

el anillo A representa arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo;

G representa un grupo representado mediante una fórmula:



- 30 o una fórmula:



E<sub>1</sub> representa hidrógeno, flúor o hidroxilo;

E<sub>2</sub> representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroximetilo;

[grupo de sustituyentes α]

- 35 halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), un halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alquil C<sub>1-6</sub>), alcóxicarbonil C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxilo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>)

amino, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, sulfamoilo y -CON(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>

[grupo de sustituyentes β]

5 halógeno, hidroxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>), halo(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), hidroxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), amino(alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino(alquil C<sub>1-6</sub>-tio), mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di[hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, ureido, sulfamida, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) ureido, mono o di[hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub>)]ureido, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamida, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)]-sulfamida, acil C<sub>2-7</sub>-amino, amino (acil C<sub>2-7</sub>-amino), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, carbamoil (alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino), carboxi, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, -CON(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>, y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a (xxxviii) que pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior grupo de sustituyentes α en el anillo;

10 (xxxvii) arilo C<sub>6-10</sub>, (xxxviii) aril C<sub>6-10</sub>-O-, (xxxix) aril C<sub>6-10</sub> (alcoxi C<sub>1-6</sub>), (xxxx) aril C<sub>6-10</sub> (alquil C<sub>1-6</sub>-tio), (xxxxi) heteroarilo, (xxxii) heteroaril-O-, (xxxiii) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, (xxxiv) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-O-, (xxxv) heterocicloalquilo, (xxxvi) heterocicloalquil-O-, (xxxvii) amino cíclico alifático o (xxxviii) amino cíclico aromático;

15 R<sup>H</sup> y R<sup>I</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes γ;

o R<sup>H</sup> y R<sup>I</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes δ;

[grupo de sustituyentes γ]

20 halógeno, hidroxi, amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, ureido, sulfamida, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) ureido, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] ureido, mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamida, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] sulfamida, acil C<sub>2-7</sub>-amino, amino (acil C<sub>2-7</sub>-amino), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, carbamoil (alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino), carboxi, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub> y -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>;

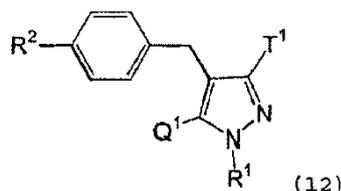
[grupo de sustituyentes δ]

25 halógeno, hidroxi, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo (alcoxi C<sub>1-6</sub>), hidroxi(alquilo C<sub>1-6</sub>), alcocarbonil C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>), hidroxi (alcoxi C<sub>1-6</sub>), amino (alquilo C<sub>1-6</sub>), amino (alcoxi C<sub>1-6</sub>), mono o di (alquil C<sub>1-6</sub>) amino, mono o di [hidroxi (alquil C<sub>1-6</sub>)] amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (alquilo C<sub>1-6</sub>), carboxi, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, sulfamoilo y -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>;

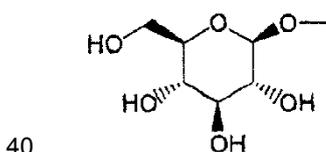
30 R<sup>J</sup> y R<sup>K</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub> y carbamoilo;

o R<sup>J</sup> y R<sup>K</sup> están unidos al nitrógeno adyacente para formar un amino cíclico alifático que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino, mono o di(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi (alquilo C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, alcocarbonil C<sub>2-7</sub> (alquilo C<sub>1-6</sub>) y carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

35 Los ejemplos adicionales de inhibidores de SGLT son los derivados de glucopiranosiloxipirazol descritos en el documento WO 01/16147, que se representan mediante la fórmula (12):

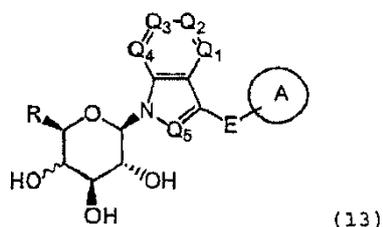


en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior; uno de Q<sup>1</sup> y T<sup>1</sup> representa un grupo representado mediante la fórmula:



mientras el otro representa alquilo inferior o halo(alquilo inferior); y R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halo(alquilo inferior) o halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

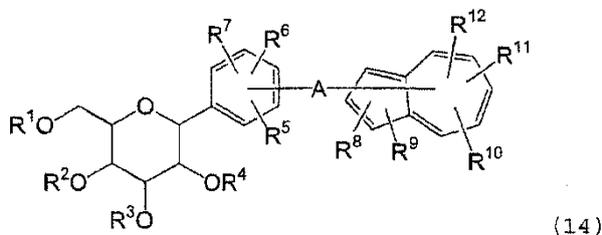
Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en el documento WO 2006/035796, que se representan mediante la fórmula (13):



5 en la que el Anillo A representa arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener un/varios sustituyente(s), Q<sub>1</sub> a Q<sub>5</sub> son cada uno independientemente carbono al que hay conectado hidrógeno o un sustituyente, o nitrógeno, E representa un enlace simple, alquileo, -O-, -S- o -NH-, y R representa metilo, etilo, fluorometilo o hidroximetilo,

o un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

10 Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de azuleno descritos en el documento WO 2004/013118, que se representan mediante la fórmula (14):

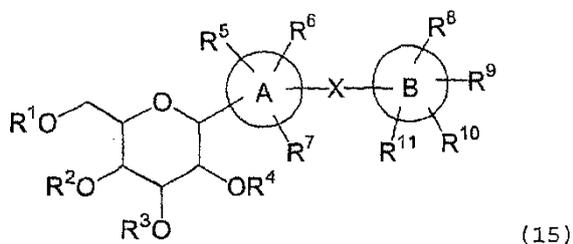


en la que R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, -C(=O)-alquilo inferior sustituido opcionalmente, o -alquileo inferior sustituido opcionalmente-arilo sustituido opcionalmente,

15 R<sup>5</sup> a R<sup>12</sup> representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior sustituido opcionalmente, -alquileo inferior sustituido opcionalmente-OH, -alquileo inferior sustituido opcionalmente-O-alquilo inferior sustituido opcionalmente, -O-alquileo inferior sustituido opcionalmente-O-alquilo inferior sustituido opcionalmente, -O-alquileo inferior sustituido opcionalmente-arilo sustituido opcionalmente, -alquileo inferior sustituido opcionalmente-O-C(=O)-alquilo inferior sustituido opcionalmente, -COOH, nitro, ciano, amino, amino sustituido, o -C(=O)-O-alquilo inferior sustituido opcionalmente, y

20 A representa un enlace o alquileo inferior sustituido opcionalmente, en el que -A- puede estar unido en cualquiera de las posiciones 1-8 del anillo de azuleno, y dos cualquiera de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> pueden formar un anillo de benceno junto con los átomos de carbono adyacentes.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en el documento WO 2004/080990, que se representan mediante la fórmula (15):



25 en la que el Anillo A representa (1) benceno, (2) heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O, o (3) heterobicíclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O;

30 el anillo B representa (1) heterobicíclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O, (2) heteromonocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O, (3) un hidrocarburo bicíclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros, o (4) benceno;

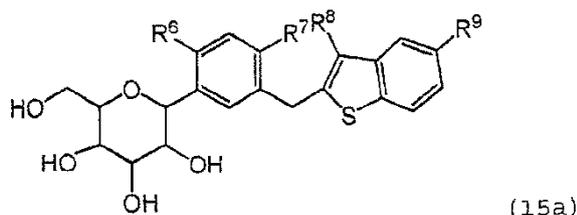
X representa un enlace o alquileo inferior;

5 en la que el Anillo A, el Anillo B, y X tienen una correlación tal que (1) cuando el Anillo A es benceno, el Anillo B es un anillo distinto de benceno, o que (2) cuando el Anillo A es benceno, y el Anillo B es heterobíciclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O que incluye benceno, o hidrocarburo bíciclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros que incluye benceno, X está unido al Anillo B en una parte distinta del anillo de benceno incluido en el Anillo B: incidentalmente, esta correlación significa de manera específica que el Anillo A y el Anillo B no pueden ser benceno simultáneamente, y que cuando el Anillo A es benceno y el Anillo B es benzofurano o indano, X no es el benceno que constituye una parte del Anillo B, sino que está unido a furano o ciclopentano;

R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior, o -alquileo inferior-arilo; y

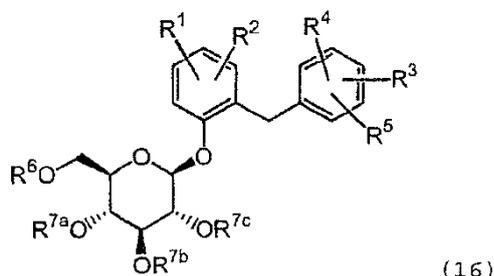
10 R<sup>5</sup> a R<sup>11</sup> representan individualmente hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alquilo inferior sustituido, -OH, =O, -NH<sub>2</sub>, alquilo inferior-sulfonil-, halógeno-alquilo inferior sustituido-sulfonil-, aril sulfonil-, arilo, heteromonocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que tiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) de N, S, y O, -alquileo inferior-OH, -alquileo inferior-O-alquilo inferior, -alquileo inferior-O-C(=O)-alquilo inferior, -alquileo inferior-O-alquileo inferior-COOH, -alquileo inferior-O-alquileo inferior-C(=O)-O-alquilo inferior, -alquileo inferior-NH<sub>2</sub>, -alquileo inferior-NH-alquilo inferior; -alquileo inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -alquileo inferior-NH-C(=O)-alquilo inferior, -COOH, -CN, -C(=O)-O-alquilo inferior, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo inferior, -C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquileo inferior-OH, -O-alquileo inferior-O-alquilo inferior, -O-alquileo inferior-COOH, -O-alquileo inferior-C(=O)-O-alquilo inferior, -O-alquileo inferior-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -O-alquileo inferior-C(=O)-NH-alquilo inferior, -O-alquileo inferior-C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquileo inferior-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH), -O-alquileo inferior-NH<sub>2</sub>, -O-alquileo inferior-NH-alquilo inferior, -O-alquileo inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquileo inferior-NH-C(=O)-alquilo inferior, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo inferior, -NH-SO<sub>2</sub>-halógeno-alquilo inferior sustituido, -NH-alquileo inferior-OH, -NH-C(=O)-alquilo inferior, -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo inferior, -NH-C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o -NH-C(=O)-O-alquilo inferior.

Los ejemplos de tales inhibidores de SGLT se representan mediante la Fórmula (15a):



en la que: R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -OH, -OMe, -CH<sub>2</sub>-OH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOEt, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, o -O-CH<sub>2</sub>-COOEt, R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o -Me, y R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, -Me, átomo de halógeno o -OMe.

30 Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de glucopiranosil-benceno sustituidos descritos en el documento WO 2005/092877, que se representan mediante la Fórmula (16):



35 en la que R<sup>1</sup> se selecciona de las definiciones del grupo A, y si R<sup>3</sup> se selecciona de las definiciones del grupo B, R<sup>1</sup> se puede seleccionar además de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquienil C<sub>2-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquienil C<sub>2-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquienil C<sub>2-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquienil C<sub>2-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquienil C<sub>5-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-4</sub>, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>2-4</sub> sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub> o hidroxilo, mientras en los anillos cicloalquilo y cicloalquienilo anteriormente mencionados uno o dos grupos metileno se pueden sustituir independientemente entre sí con O o CO;

R<sup>2</sup> indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano o nitro, mientras el grupo alquilo o alcoxi puede estar mono- o polisustituido con flúor;

R<sup>3</sup> se selecciona de las definiciones del grupo B, y si R<sup>1</sup> se selecciona de las definiciones del grupo A, R<sup>3</sup> se puede seleccionar además de los significados de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueniil C<sub>2-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiniil C<sub>2-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueniil C<sub>2-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiniil C<sub>2-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilideno C<sub>3-6</sub>-metilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1-3</sub>, ariloxi, aril-alquilo C<sub>1-3</sub>-oxi, metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, alquilo C<sub>2-4</sub> o alcoxi C<sub>2-4</sub> sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1-3</sub>-oxi, ciano, carboxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, aminocarbonilo, (alquilo C<sub>1-3</sub>-amino) carbonilo, di- (alquilo C<sub>1-3</sub>) aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo C<sub>1-3</sub>)-piperazin-1-ilcarbonilo, (alquilo C<sub>1-4</sub>) carbonilamino, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilamino, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfanilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, arilsulfonilamino, aril-alquilo C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino o arilsulfonilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> indican independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, o metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

A indica alquilo C<sub>2-6</sub>-1-ilo, alqueno C<sub>2-6</sub>-1-ilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, di-(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo C<sub>1-4</sub>)piperazin-1-ilcarbonilo, arilamino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, aril-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, heteroaril-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, amino, alquilo C<sub>1-4</sub>-amino, di-(alquilo C<sub>1-3</sub>) amino, pirrolidin-2-en-1-ilo, piperidin-2-en-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-en-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-en-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C<sub>1-3</sub>)piperazin-1-ilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-oxi, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>-oxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-sulfanilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-sulfinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-sulfonilo, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>-sulfanilo, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>-sulfinilo, cicloalqueniil C<sub>5-7</sub>-sulfonilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, ciano o nitro, mientras los grupos alqueniil y alqueniil anteriormente mencionados pueden estar mono- o polisustituidos con flúor o cloro, y los grupos alqueniil y alqueniil anteriormente mencionados pueden estar mono- o di-sustituidos con grupos L<sup>1</sup> idénticos o diferentes, y los anillos cicloalquilo y cicloalqueniil anteriormente mencionados pueden estar independientemente entre sí pueden estar mono- o di-sustituidos con sustituyentes seleccionados de flúor y alquilo C<sub>1-3</sub>, y en los anillos cicloalquilo y cicloalqueniil anteriormente mencionados uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos independientemente entre sí con O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>N</sup>;

B indica tri-(alquilo C<sub>1-4</sub>) silil-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>2-6</sub>-1-ilo, alqueno C<sub>2-6</sub>-1-ilo, amino, alquilo C<sub>1-3</sub>-amino, di-(alquilo C<sub>1-3</sub>)amino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-en-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-en-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-en-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo C<sub>1-3</sub>)piperazin-1-ilo, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, nitro, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-oxi, cicloalqueniil C<sub>5-10</sub>-oxi, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-sulfanilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-sulfinilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-sulfonilo, cicloalqueniil C<sub>5-10</sub>-sulfanilo, cicloalqueniil C<sub>5-10</sub>-sulfinilo, cicloalqueniil C<sub>5-10</sub>-sulfonilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfanilo o heteroarilsulfinilo, mientras los grupos alqueniil y alqueniil anteriormente mencionados pueden estar mono- o polisustituidos con flúor o cloro, y los grupos alqueniil y alqueniil anteriormente mencionados pueden estar mono- o di-sustituidos con grupos L<sup>1</sup> idénticos o diferentes; mientras los anillos cicloalquilo y cicloalqueniil anteriormente mencionados pueden estar mono- o di-sustituidos independientemente entre sí con sustituyentes seleccionados de flúor y alquilo C<sub>1-3</sub>, y en los anillos cicloalquilo y cicloalqueniil anteriormente mencionados uno o dos grupos metileno se pueden sustituir independientemente entre sí con O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>N</sup>;

R<sup>N</sup> indica H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo,

L<sup>1</sup> independientemente entre sí se seleccionan de hidroxilo, ciano, nitro, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, di-(alquilo C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, aril-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, heteroaril-alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-oxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfanilo, arilsulfanilo, heteroarilsulfanilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

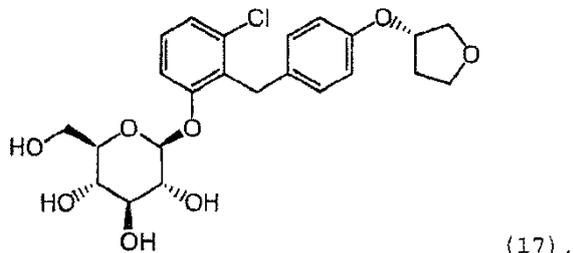
L<sup>2</sup> independientemente entre sí se seleccionan de flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-3</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano;

R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>7c</sup> independientemente entre sí tienen un significado seleccionado de hidrógeno, (alquilo C<sub>1-18</sub>) carbonilo, (alquilo C<sub>1-18</sub>) oxycarbonilo, arilcarbonilo y aril (alquilo C<sub>1-3</sub>) carbonilo, mientras el grupo arilo mencionado en la definición de los grupos anteriores significa grupo fenilo o nafilo que pueden estar mono- o di-sustituidos independientemente entre sí con grupos L<sup>2</sup> idénticos o diferentes;

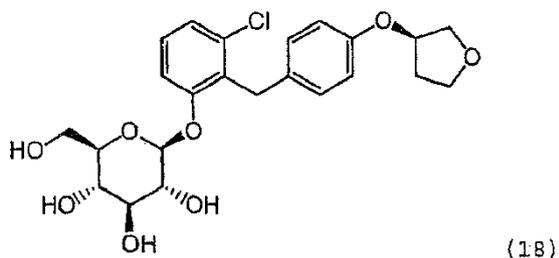
y el grupo heteroarilo mencionado en la definición de los grupos anteriores significa un grupo pirrolilo, furanoilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tetrazolilo, o significa pirrolilo, furanoilo, tienilo o piridilo, en los que uno o dos grupos metileno están sustituidos con nitrógeno, o significa indolilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en los que uno a tres grupos metileno están sustituidos con nitrógeno, mientras los grupos heteroarilo anteriormente mencionados independientemente entre sí pueden estar mono- o di-sustituidos con grupos L<sup>2</sup> idénticos o diferentes; mientras, a menos que se indique de otra manera, el grupo alquilo anteriormente mencionado puede ser de cadena lineal o ramificada, los tautómeros, los estereoisómeros de los mismos, las mezclas

de los mismos y las sales de los mismos.

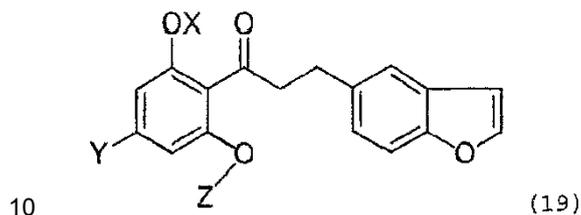
Un ejemplo de inhibidor de SGLT es el compuesto descrito en el documento WO 2006/117359, que se representa mediante la Fórmula (17):



- 5 En otro ejemplo, el inhibidor de SGLT es el compuesto descrito en el documento WO 2006/117360, que se representa mediante la Fórmula (18):

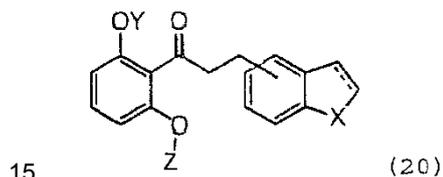


Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de propiofenona descritos en la pat. de EE.UU. nº 6.048.842, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se representan mediante la Fórmula (19):



en la que OX es un grupo hidroxilo que puede estar protegido opcionalmente, Y es un grupo alquilo inferior, y Z es un grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo en el que uno o más grupos hidroxilo pueden estar protegidos opcionalmente.

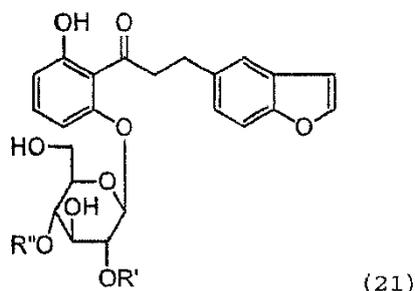
Los ejemplos adicionales de inhibidores de SGLT son los derivados de propiofenona descritos en la pat. de EE.UU. nº 5.830.873, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se representan mediante la Fórmula (20):



en la que X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo metileno, OY es un grupo hidroxilo protegido o sin proteger, Z es un grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo o un grupo 4-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\beta$ -D-glucopiranosilo en los que uno o más grupos hidroxilo de estos grupos pueden estar acilados opcionalmente, y la línea de puntos significa la presencia o ausencia de un enlace doble.

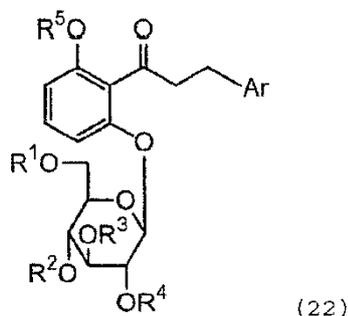
20

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de propiofenona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en la pat. de EE.UU. nº 5.767.094, que se representan mediante la Fórmula (21):



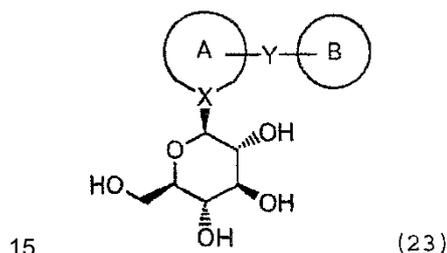
5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo alcanoilo inferior, y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, o R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>2</sup> es un grupo alcoxicarbonilo inferior.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de propiofenona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos descritos en las pat. de EE.UU. nºs 5.424.406 y 5.731.292, que se representan mediante la Fórmula (22):



10 en la que Ar es un grupo arilo, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo α-D-glucopiranosilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden combinar entre sí para formar un grupo metileno sustituido, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, y OR<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo protegido o sin proteger o un grupo alcoxi inferior.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2005/0233988, que se representan mediante la Fórmula (23):



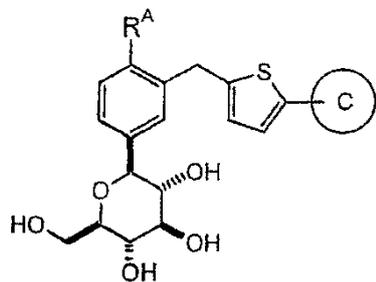
20 en la que el Anillo A y el Anillo B son uno de lo siguiente: (1) el Anillo A es heteromonocíclico insaturado sustituido opcionalmente, y el Anillo B es heteromonocíclico insaturado sustituido opcionalmente, heterobícíclico condensado insaturado sustituido opcionalmente, o benceno sustituido opcionalmente, (2) el Anillo A es benceno sustituido opcionalmente, y el Anillo B es heteromonocíclico insaturado sustituido opcionalmente, o heterobícíclico condensado insaturado sustituido opcionalmente, en la que Y está unido al anillo heterocíclico de dicho heterobícíclico condensado, o (3) el Anillo A es heterobícíclico condensado insaturado sustituido opcionalmente, en la que el resto de carbohidrato X-(carbohidrato) y el resto -Y-(Anillo B) están ambos en el mismo anillo heterocíclico de dicho heterobícíclico condensado, y el Anillo B es heteromonocíclico insaturado sustituido opcionalmente, heterobícíclico condensado insaturado sustituido opcionalmente, o benceno sustituido opcionalmente;

25 X es carbono o nitrógeno; y

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (en la que n es 1 o 2);

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, los inhibidores de SGLT son los compuestos de Fórmula (24):



(24)

en la que R<sup>A</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>);

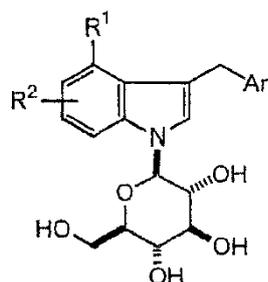
- 5 el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo halo-alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo alcoxi inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo halo-alcoxi inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>); o un grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo halo-
- 10 alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo alcoxi inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo halo-alcoxi inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo mono- o di-alquilamino inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de esos compuestos incluyen:

- 15 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-(β5D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno;  
 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno; y
- 20 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil]benceno.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los derivados de indol descritos en el documento WO 2006/080577, que se representan mediante la Fórmula (25):

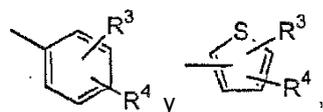


(25)

en la que R<sup>1</sup> es halógeno o alquilo,

- 25 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno, y

Ar es uno de los siguientes grupos:



en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, hidroxilo, fenilo, halofenilo, cianofenilo, piridilo, halo-piridilo, tienilo, o halotienilo, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos

de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado de benceno, furano o dihidrofurano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

4-cloro-3-(4-etilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-indol;

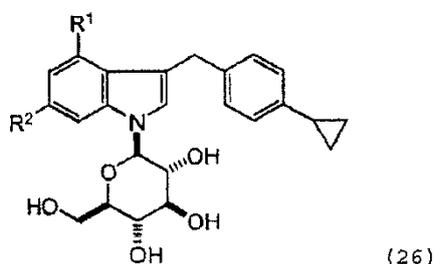
5 4-cloro-3-(4-etoxifenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-indol;

3-(5-bromotiofen-2-ilmetil)-4-cloro-1-(β-D-glucopiranosil)indol;

3-(4-etilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)-indol; y

4-metil-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)indol.

10 Los ejemplos adicionales de inhibidores de SGLT son los derivados de indol descritos en el documento PCT/JP2007/065213, que se representan mediante la Fórmula (26):



en la que R<sup>1</sup> es flúor o cloro, y R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)indol,

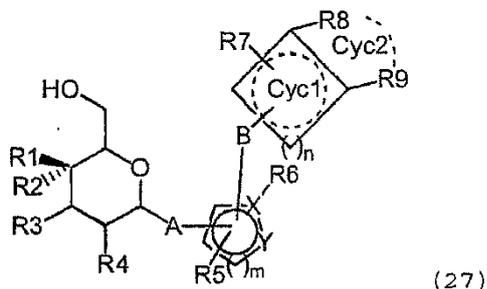
15 3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol,

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-6-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol, y

3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4,6-difluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol; y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n° 2004/0259819, que se representan mediante la Fórmula (27):



en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente F o H, o uno de dichos radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser OH;

R<sub>3</sub> es OH o F, con la condición de que al menos uno de los radicales R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> debe ser F;

25 R<sub>4</sub> es OH;

A es O, NH, CH<sub>2</sub>, S o un enlace;

X es C, O, S o N, con la condición de que X es C cuando Y es O o S;

Y es N, O o S;

m es 1 o 2;

R5 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(alquilo C<sub>1-6</sub>), COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), fenilo, bencilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

- 5 en la que dichos radicales CO(alquilo C<sub>1-6</sub>), COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

- 10 en la que dichos radicales SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor, y en la que el anillo fenilo de dichos radicales S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo y SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono- o di-sustituido opcionalmente con F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub>, y en la que o es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6,

NH<sub>2</sub>, NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NH(acilo C<sub>1-7</sub>), fenilo o O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

- 15 en la que el anillo fenilo de dichos radicales fenilo y O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono-, di-, o tri-sustituido opcionalmente con F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o CONH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria;

o, cuando Y es S, R5 y R6 en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo fenilo;

- 20 R6 es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o fenilo en la que dicho radical fenilo está sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

B es alcanodiilo C<sub>0-15</sub>, en el que uno o más de los átomos de carbono de dicho radical alcanodiilo pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, con -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -N(alquil C<sub>1-6</sub>-fenilo)- o -NH-;

- 25 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Cyc1 es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, en el que un átomo de carbono de dicho anillo puede estar sustituido con O, N o S;

- 30 R7, R8, y R9 son cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquilo C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>),

en la que dichos radicales COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor,

- 35 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SCF<sub>3</sub>, SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

- 40 en la que dichos radicales SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor, y en la que el anillo fenilo de dichos radicales S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo y SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono- o di-sustituido opcionalmente con F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria,

NH<sub>2</sub>, NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NH(acilo C<sub>1-7</sub>), fenilo o O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

en la que el anillo fenilo de dichos radicales fenilo y O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono-, di-, o tri-sustituido opcionalmente con F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o CONH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria;

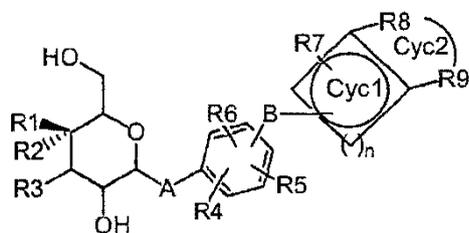
- 45 o R8 y R9 en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 5, 6 o 7 miembros, denominado en la presente memoria Cyc2,

en la que uno o dos átomo(s) de carbono en dicho anillo Cyc2 están sustituidos opcionalmente con N, O o S, y en la que dicho anillo Cyc2 está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> o alquino C<sub>2-5</sub>,

- 50 en la que dichos radicales alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> y alquino C<sub>2-5</sub> están sustituidos opcionalmente con F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o OCF<sub>3</sub>, y en la que un grupo -CH<sub>2</sub>- contenido en dichos

radicales alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> y alquino C<sub>2-5</sub> está sustituido opcionalmente con -O-;  
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de SGLT son los compuestos de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2005/0014704, que se representan mediante la Fórmula (28):



(28)

en la que: R1, R2 son cada uno independientemente OH, F o H, con la condición de que

cuando R1 es F, R2 no puede ser OH;

cuando R1 es OH, R2 no puede ser F; y

cuando R1 es OH, R2 no puede ser OH;

10 R3 es OH o F,

con la condición de que al menos uno de dichos radicales R1, R2, R3 debe ser F;

A es O, NH, CH<sub>2</sub>, S o un enlace;

15 R4, R5, y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(alquilo C<sub>1-6</sub>), COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, HO(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), fenilo o bencilo,

en la que dichos radicales CO(alquilo C<sub>1-6</sub>), COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, HO(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor,

20 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>K(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

en la que el anillo fenilo de dichos radicales S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo y SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo puede estar mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub>, y en la que o es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

NH<sub>2</sub>, NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NH(acilo C<sub>1-7</sub>), fenilo, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

25 en la que el anillo fenilo de dichos radicales fenilo y O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo puede estar mono-, di-, o trisustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o CONH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria;

B es alcanodiilo C<sub>0-15</sub>,

30 en la que uno o más átomos de carbono de dicho radical alcanodiilo C<sub>0-15</sub> están sustituidos opcionalmente, independientemente entre sí, con -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C=C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -N(alquil C<sub>1-6</sub>-fenilo)- o -NH-;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Cyc1 es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, en el que un átomo de carbono de dicho anillo puede estar sustituido con O, N o S;

35 R7, R8, y R9 son cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>),

en la que dichos radicales COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, HO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y (alquil C<sub>1-6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor,

40

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

5 en la que dichos radicales SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), SO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>) están sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de flúor, y en la que el anillo fenilo de dichos radicales S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo y SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono- o disustituido opcionalmente con F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria,

NH<sub>2</sub>, NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NH(acilo C<sub>1-7</sub>), fenilo o O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo,

10 en la que el anillo fenilo de dichos radicales fenilo y O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-fenilo está mono-, di-, o trisustituido opcionalmente con F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(alquilo C<sub>1-6</sub>) o CONH<sub>2</sub>, y en la que o es como se definió anteriormente en la presente memoria;

o R8 y R9 en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros, denominado en la presente memoria Cyc2,

en la que uno o dos átomo(s) de carbono de dicho anillo Cyc2 están sustituidos opcionalmente con N, O o S,

15 y en la que dicho anillo Cyc2 está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> o alquino C<sub>2-5</sub>,

en la que dichos radicales alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> y alquino C<sub>2-5</sub> están sustituidos opcionalmente con F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o OCF<sub>3</sub>, y en la que un grupo -CH<sub>2</sub>- contenido en dichos radicales alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> y alquino C<sub>2-5</sub> está sustituido opcionalmente con -O-;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los inhibidores de DPP4 son muy conocidos para los expertos en la técnica, y se pueden hallar ejemplos de inhibidores de DPP4 en las siguientes publicaciones:

(1) TANABE SEIYAKU Co., Ltd.: documento WO 02/30891 o la patente de EE.UU. correspondiente (nº 6.849.622); y documento WO 02/30890 o la patente de EE.UU. correspondiente (nº 7.138.397);

25 (2) Ferring BV: documentos WO 95/15309, WO 01/40180, WO 01/81304, WO 01/81337, WO 03/000250, y WO 03/035057;

(3) Probiodrug: documentos WO 97/40832, EP1082314, WO 99/61431, WO 03/015775;

(4) Novartis AG: documentos WO 98/19998, WO 00/34241, WO 01/96295, US 6.107.317, US 6.110.949, y US 6.172.081;

(5) GlaxoSmithKline: documentos WO 03/002531, WO 03/002530, y WO 03/002553;

30 (6) Bristol Myers Squibb: documentos WO 01/68603, WO 02/83128, y WO 2005/012249;

(7) Merck & Co.: documentos WO 02/76450, y WO 03/004498;

(8) Stryx Inc.: documentos WO 2005/026148, WO 2005/030751, WO 2005/095381, WO 2004/087053, y WO 2004/103993;

35 (9) Mitsubishi Pharma Corp.: documentos WO 02/14271, US 7.060.722, US 7.074.794, WO 2003/24942, publicación de patente japonesa nº 2002-265439, publicación de patente japonesa nº 2005-170792, y documento WO 2006/088129;

(10) Taisho Pharma Co., Ltd.: documento WO 2004/020407;

(12) Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.: documento WO 2004/009544;

(13) Kyowa Hakko Kogyo: documento WO 02/051836;

40 (14) Kyorin Seiyaku: documentos WO 2005/075421, WO 2005/077900, y WO 2005/082847;

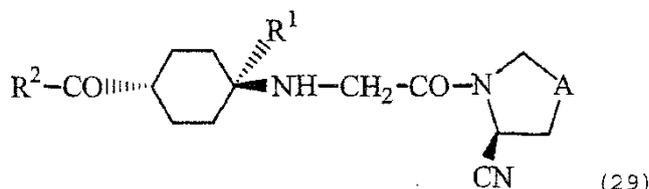
(15) Alantos Pharmaceuticals: documento WO 2006/116157;

(16) Glenmark Pharmaceuticals: documentos WO 2006/090244, y WO 2005/075426;

(17) Sanwa Kagaku Kenkyusho: documento WO 2004/067509; y

(18) LG lifescience: documentos WO 2005/037828, y WO 2006/104356.

En una realización de la presente invención, los inhibidores de DPP4 son los compuestos de anillos alifáticos de 5 miembros que contienen nitrógeno descritos en el documento US 6.849.622, que se representan mediante la Fórmula (29):



5 en la que A representa -CH<sub>2</sub>- o -S-, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), un grupo hidroxil alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>) o un grupo alcoxi inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>) alquilo inferior (es decir, C<sub>1-6</sub>), y R<sup>2</sup> representa (1) un grupo cíclico que puede estar sustituido, en el que la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (2) un grupo amino que puede estar sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

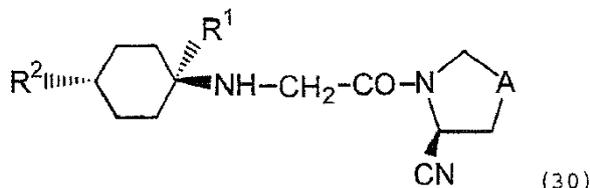
(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil) ciclohexil-amino]acetilpirrolidina;

(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil) ciclohexil-amino]acetilpirrolidina; y

(2S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-acetilpiperazin-1-ilcarbonil) ciclohexil-amino]acetilpirrolidina;

y una sal farmacéuticamente aceptable (p.ej., besilato) de los compuestos anteriores.

15 Otros ejemplos de inhibidores de DPP4 son los compuestos de anillos alifáticos de 5 miembros que contienen nitrógeno descritos en el documento US 7.138.397, que se representan mediante la Fórmula (30):



20 en la que A es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>1</sup> es H, un grupo de alquilo inferior, un grupo hidroxil alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, y R<sup>2</sup> es un grupo piperazinilo que puede estar sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

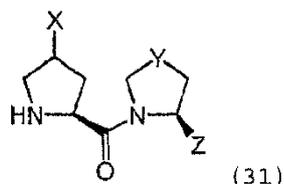
Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

(S)-2-ciano-1-[t-4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-metil-r-1-ciclohexil-amino]acetilpirrolidina; y

(S)-2-ciano-1-[t-4-(4-propionil-1-piperazinil)-1-metil-r-1-ciclohexil-amino]acetilpirrolidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En otra realización de la presente invención, los inhibidores de DPP4 son los compuestos descritos en el documento US 7.074.794, que se representan mediante la Fórmula (31):



en la que:

30 X es -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es independientemente cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y el heterociclo es opcionalmente un anillo espiral,

-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup> en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno,

alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

-NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -NR<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> en las que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes,

-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o

-OR<sup>10</sup> o -OCOR<sup>11</sup> en las que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

Y es CH<sub>2</sub>, CH-OH, S, S=O o SO<sub>2</sub>,

Z es un átomo de hidrógeno o ciano, y

de los grupos anteriormente mencionados, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo tienen cada uno opcionalmente sustituyentes,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto preferible es 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-il]tiazolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., hidrobromuro).

En otra realización de la presente invención, el inhibidor de DPP4 es Sitagliptina [código de desarrollo: MK-0431; nombre comercial: Januvia; nombre químico: (3R)-3-amino-1-[9-(trifluorometil)-1,4,7,8-tetraza-biciclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona], o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., fosfato).

Otro ejemplo de inhibidor de DPP4 es Vildagliptina [código de desarrollo: LAF237; nombre comercial: Galvus; nombre químico: (2S)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo], o un equivalente del mismo tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro ejemplo de inhibidor de DPP4 es Saxagliptina (código de desarrollo: BMS-477118; nombre químico: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo), o un equivalente del mismo tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro ejemplo de inhibidor de DPP4 es Alogliptina (código de desarrollo: SYR-322; nombre químico: 6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-1-(2-cianobencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona), o un equivalente del mismo tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p.ej., benzoato).

Otro ejemplo de inhibidor de DPP4 es L-treo-isoleucil pirrolidida, L-alo-isoleucil tiazolidida, o L-alo-isoleucil pirrolidida, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a un inhibidor de SGLT en combinación con un inhibidor de DPP4 para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

En una realización de la presente invención, el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se administran en cantidades suficientes para reducir un nivel sanguíneo de glucosa en el paciente.

En una realización de la presente invención, el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se administran en cantidades suficientes para incrementar el nivel plasmático de GLP-1 activo en el paciente.

Una terapia de combinación de la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad que está asociada con el GLP-1 activo plasmático (como se definió adicionalmente anteriormente) en un mamífero, tal como un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT, un inhibidor de DPP4 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para el uso como agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que está asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

La enfermedad que está asociada con un nivel plasmático de GLP-1 activo y que se va a tratar o prevenir de acuerdo con la presente invención es una enfermedad seleccionada de diabetes, una afección relacionada con la diabetes, obesidad, infarto de miocardio, ictus, deterioro del aprendizaje o de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo, en el que la afección relacionada con la diabetes se selecciona de hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa

alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células  $\beta$  pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, y obesidad. Los ejemplos de un trastorno neurodegenerativo incluyen daño cerebral excitotóxico provocado por convulsiones epilépticas graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada a priones, enfermedad de las neuronas motoras, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica. La diabetes incluye la diabetes tipo 1 o tipo 2.

Los inhibidores de SGLT y los inhibidores de DPP4 se pueden administrar a un paciente mediante cualquier vía de administración convencional, que incluye la administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Los inhibidores de SGLT y los inhibidores de DPP4 se pueden administrar de manera simultánea, secuencial, o en intervalos separados. Cuando se administran de manera simultánea, el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se pueden incorporar en una única composición farmacéutica o en composiciones diferentes. Cuando se administran por separado, las cantidades terapéuticamente eficaces del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 se pueden administrar en un calendario diferente. Cada composición se puede formular con excipientes, diluyentes o vehículos habituales, y se puede comprimir en comprimidos, o se puede formular en elixires o soluciones; y como formas farmacéuticas de alivio sostenido, y similares. El inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se pueden administrar a través de vías diferentes.

El inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se proporcionan en cantidades para generar un efecto sinérgico para incrementar el nivel plasmático de GLP-1 activo en un paciente. La dosis óptima del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 variará con la edad, el peso, el sexo del paciente, el compuesto particular usado, la vía de administración, y la gravedad de la afección.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de SGLT y de un inhibidor de DPP4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de la diabetes, como se define adicionalmente anteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones.

La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la presente invención está preferiblemente en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles, y supositorios.

La composición farmacéutica se puede formular con vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados están disponibles para los expertos en la técnica [véase, p.ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro et al., eds.), 20<sup>a</sup> edición, 2000]. Los ejemplos de los vehículos y diluyentes adecuados pueden incluir ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, carbonato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, dextrán sulfato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato sódico, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, almidón, manteca de cacao, polivinil-pirrolidona, poli(alcohol vinílico), polietilén glicoles, propilén glicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante métodos muy conocidos para los expertos en la técnica, p.ej., por medio de mezcla convencional, disolución, granulación, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, liofilización o secado por pulverización.

De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de SGLT es un compuesto de Fórmula (24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito anteriormente.

En una realización de la presente invención, el inhibidor de DPP4 es un compuesto de Fórmula (29) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito anteriormente.

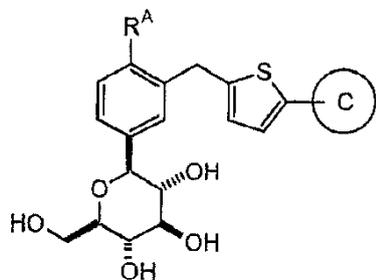
En otra realización de la presente invención, el inhibidor de DPP4 es un compuesto de Fórmula (31) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito anteriormente.

En otra realización de la presente invención, el inhibidor de DPP4 es Sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Una combinación del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 de la presente invención es:

5 (a) El inhibidor de SGLT de Fórmula (24):



en la que  $R^A$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ );

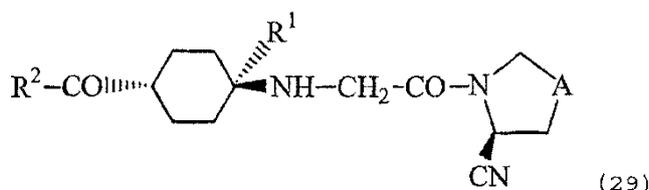
10 el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo halo-alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo halo-alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo halo-alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquilamino inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ); o un grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ),

15 un grupo halo-alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo halo-alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo mono- o di-alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ) amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ) carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

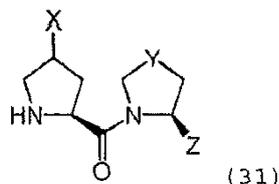
y

el inhibidor de DPP4 de fórmula (29):



20 en la que A representa  $-CH_2-$  o  $-S-$ ,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), un grupo hidroxi alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ) o un grupo alcoxi inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ) alquilo inferior (es decir,  $C_{1-6}$ ), y  $R^2$  representa (1) un grupo cíclico que puede estar sustituido, en el que la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (2) un grupo amino que puede estar sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

25 el inhibidor de DPP4 de Fórmula (31):



en la que:

30 X es  $-NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es independientemente cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y el heterociclo es opcionalmente un anillo espiri,

-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup> en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

5 -NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o -NR<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> en las que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes,

-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o

10 -OR<sup>10</sup> o -OCOR<sup>11</sup> en las que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

Y es CH<sub>2</sub>, CH-OH, S, S=O o SO<sub>2</sub>,

Z es un átomo de hidrógeno o ciano, y

15 de los grupos anteriormente mencionados, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo tienen cada uno opcionalmente sustituyentes,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

el inhibidor de DPP4 Sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o

(b) el inhibidor de SGLT se selecciona de:

20 (i) 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) 3-(5-(4-Fluorofenil)-2-tienilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilbenceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

25 el inhibidor de DPP4 se selecciona de:

(i) 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., hidrobromuro);

(ii) Sitagliptina (es decir, (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., fosfato); y

30 (iii) (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p.ej., besilato).

35 Cuando el inhibidor de SGLT se va a administrar de manera oral o parenteral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,01 a 30 mg/kg/día. Cuando el inhibidor de SGLT se va a administrar de manera oral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,03 a 100 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,03 a 30 mg/kg/día, más preferiblemente alrededor de 0,03 a 10 mg/kg/día. Cuando el inhibidor de SGLT se va a administrar de manera parenteral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,01 a 30 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,01 a 10 mg/kg/día, más preferiblemente alrededor de 0,01 a 3 mg/kg/día.

40 Cuando el inhibidor de DPP4 se va a administrar de manera oral o parenteral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,01 a 30 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,01 a 10 mg/kg/día. Cuando el inhibidor de DPP4 se va a administrar de manera oral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,03 a 30 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,03 a 10 mg/kg/día, más preferiblemente alrededor de 0,03 a 3 mg/kg/día. Cuando el inhibidor de DPP4 se va a administrar de manera parenteral, la dosis se puede seleccionar en general de un intervalo de alrededor de 0,01 a 10 mg/kg/día, preferiblemente alrededor de 0,01 a 3 mg/kg/día, más preferiblemente alrededor de 0,01 a 1 mg/kg/día.

45 La proporción de dosis entre los inhibidores respectivos se puede seleccionar de manera adecuada, basándose en la edad, el peso, el sexo del paciente, la gravedad de las afecciones, y la vía de administración. Por ejemplo, la proporción de dosis peso:peso entre el inhibidor de DPP4 y el inhibidor de SGLT (inhibidor de DPP4 : inhibidor de SGLT) puede hallarse en general dentro de un intervalo de 1:0,01 a 1:600, preferiblemente 1:0,1 a 1:300, más preferiblemente 1:0,5 a 1:30.

50

Según la presente invención, tanto el inhibidor de SGLT como el inhibidor de DPP4 se pueden administrar una vez o varias veces a la dosis diaria descrita anteriormente.

**Ejemplos**

Ejemplo 1:

5 Efecto del inhibidor de SGLT sobre el nivel plasmático de GLP-1 activo en ratas deficientes de DPP4 con carga de glucosa

(a) Animales:

Ratas Fisher macho deficientes de DPP4 (adquiridas de Charles River Japan, Inc.)

(b) Métodos:

10 (b-1) Preparación y Administración del Compuesto de Ensayo

El compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a las dosis indicadas en la Tabla 1, y se administró al grupo de ensayo de manera oral a un volumen de 5 mL/kg. Al grupo de control de vehículo se le administró de manera oral una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a un volumen de 5 mL/kg. Justo después de la administración del compuesto o del vehículo, se administró de manera oral una disolución de glucosa (2 g/kg/5 ml).

(b-2) Procedimiento de Recogida de Sangre y Determinación del Nivel Plasmático de GLP-1 Activo

Se recogió sangre de la vena caudal de una rata sin anestesiar justo antes y 0,5, 1, y 3 horas después de la carga con glucosa. Se determinó el nivel plasmático de GLP-1 activo usando el kit RAT ENDOCRINE LINCOplex (LINCO Research).

20 (b-3) Compuesto de Ensayo

Se usó el siguiente compuesto:

Compuesto A:

1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno (véase: publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2005/0233988).

25 (c) Resultados:

Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 en cada punto temporal (hr) tras la administración oral (pM)			
		0	0,5	1	3
Control		5,8 ± 1,1	10,9 ± 1,6	5,3 ± 1,8	7,6 ± 1,9
Compuesto A	10	6,2 ± 1,3	24,5 ± 4,7*	31,3 ± 7,0**	21,9 ± 2,4**
Compuesto A	30	5,3 ± 0,7	24,9 ± 3,8**	34,1 ± 5,7**	27,1 ± 2,1**

30 Los resultados se expresan como medias ± EEM (n=6). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante el método de Dunnett. \*, P<0,05, \*\*, P<0,01 frente al grupo de control.

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, el Compuesto A incrementó notablemente el nivel plasmático de GLP-1 activo en las ratas deficientes de DPP4. Este resultado sugiere que el aumento del GLP-1 activo plasmático mediante el compuesto A es independiente de DPP4. La explicación más probable para el hallazgo es que el Compuesto A incrementa la secreción de GLP-1.

35 Ejemplo 2:

Efecto sinérgico del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 sobre el nivel plasmático de GLP-1 activo en ratas normales cargadas con glucosa

(a) Animales:

Ratas Fisher macho positivas para DPP4 (adquiridas de Japan SLC, Inc.)

(b) Métodos:

(b-1) Preparación y Administración de los Compuestos de Ensayo

5 Cada compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a las dosis indicadas en la Tabla 2, y se administró de manera oral al grupo de ensayo a un volumen de 5 mL/kg. Al grupo de control de vehículo se le administró de manera oral una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a un volumen de 5 mL/kg. Justo después de la administración del compuesto o del vehículo, se administró de manera oral una disolución de glucosa (2 g/kg/5 mL).

10 (b-2) Procedimiento de Recogida de Sangre y Determinación del Nivel Plasmático de GLP-1 Activo

Se recogió sangre de la vena caudal de una rata sin anestesiarse justo antes y 0,2, 0,5, 1, y 2 horas después de la carga con glucosa. Se determinó el nivel plasmático de GLP-1 activo usando el kit RAT ENDOCRINE LINCoplex (LINCO Research).

(b-3) Compuestos de Ensayo

15 Se usaron los siguientes compuestos:

Compuesto A:

1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno; y

Compuesto B:

20 (2S)-2-Ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)ciclo-hexilamino]acetilpirrolidina (véase: patente de Estados Unidos nº 6.849.622).

(c) Resultados:

Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 en cada punto temporal (hr) tras la administración oral (pM)				
		0	0,2	0,5	1	2
Control		6,7 ± 0,3	5,9 ± 0,6	7,3 ± 0,3	6,8 ± 0,5	6,6 ± 0,4
Compuesto A	10	7,7 ± 0,4	7,9 ± 0,2	10,2 ± 1,0	9,5 ± 0,6	9,6 ± 0,8
Compuesto A	30	5,9 ± 0,3	7,1 ± 0,3	6,7 ± 0,4	7,5 ± 0,9	9,0 ± 0,9
Compuesto B	3	7,2 ± 0,6	9,8 ± 0,7*	9,4 ± 0,4	8,3 ± 0,3	7,9 ± 0,5
Compuesto A + Compuesto B	10 + 3	7,4 ± 0,3	10,1 ± 1,2**	13,6 ± 1,0**	12,6 ± 1,1**	16,8 ± 3,5**
Compuesto A + Compuesto B	30 + 3	6,4 ± 0,3	10,4 ± 1,3**	14,0 ± 1,6**	14,4 ± 1,4**	21,8 ± 3,1**

25 Los resultados se expresan como medias ± EEM (n=6). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante el método de Dunnett. \*, P<0,05, \*\*, P<0,01 frente al grupo de control.

30 Como se muestra en la Tabla 2, cuando se proporcionó por separado el inhibidor de SGLT, no hubo un incremento de los niveles de GLP-1 activo. El tratamiento con el inhibidor de DPP4 incrementó el GLP-1 activo plasmático solamente a las 0,2 hr. Por otra parte, el tratamiento de combinación de Compuesto A y Compuesto B produjo un incremento notable y prolongado del nivel plasmático de GLP-1 activo en las ratas positivas para DPP4.

Ejemplo 3:

Efecto del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 sobre el nivel plasmático de GLP-1 activo en ratones diabéticos cargados con glucosa.

(a) Animales:

Ratones macho BKS.Cg-+ Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>/Jcl; un modelo animal de diabetes tipo 2 (adquirido de CLEA Japan, Inc.)

(b) Métodos:

(b-1) Preparación y Administración de los Compuestos de Ensayo

5 Cada compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a las dosis indicadas en la Tabla 3, y se administró de manera oral al grupo de ensayo a un volumen de 5 mL/kg. Al grupo de control de vehículo se le administró de manera oral una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a un volumen de 5 mL/kg. Justo después de la administración del compuesto o del vehículo, se administró de manera oral una disolución de glucosa (2 g/kg/5 mL).

10 (b-2) Procedimiento de Recogida de Sangre y Determinación del Nivel Plasmático de GLP-1 Activo

Se recogió sangre de la vena caudal de un ratón sin anestesiarse justo antes y 0,5, 1, y 2 horas después de la carga con glucosa. Se determinó el nivel plasmático de GLP-1 activo usando el kit RAT ENDOCRINE LINCOPlex (LINCO Research).

(b-3) Compuestos de Ensayo

15 Se usaron los siguientes compuestos:

Compuesto A:

1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno; y

Compuesto B:

(2S)-2-Ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina.

20 (c) Resultados:

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 en cada punto temporal (hr) tras la administración oral (pM)			
		0	0,5	1	2
Control		37,2 ± 11,6	37,0 ± 11,7	33,9 ± 11,1	40,8 ± 13,5
Compuesto A	10	20,3 ± 9,6	42,6 ± 13,4	49,4 ± 12,0	30,9 ± 8,2
Compuesto B	3	18,4 ± 5,1	30,0 ± 5,5	46,5 ± 10,1	25,0 ± 4,1
Compuesto A + Compuesto B	10 + 3	22,8 ± 3,5	109,2 ± 20,4**	82,4 ± 11,6*	55,2 ± 4,6

25 Los resultados se expresan como medias ± EEM (n=8). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante el método de Dunnett. \*, P<0,05, \*\*, P<0,01 frente al grupo de control.

Como se muestra en la Tabla 3, no solamente en los animales normales, sino también en el modelo animal de diabetes tipo 2, la combinación de Compuesto A y de Compuesto B incrementó significativamente el nivel plasmático de GLP-1 activo.

Ejemplo 4:

30 Efecto sinérgico del inhibidor de SGLT y del inhibidor de DPP4 sobre el nivel plasmático de GLP-1 activo en ratas normales cargadas con glucosa

(a) Animales:

Ratas Fisher macho positivas para DPP4 (adquiridas de Japan SLC, Inc.)

(b) Métodos:

35 (b-1) Preparación y Administración de los Compuestos de Ensayo

5 Cada compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a las dosis indicadas en las Tablas 4, 5 o 6, y se administró de manera oral al grupo de ensayo a un volumen de 5 mL/kg. Al grupo de control de vehículo se le administró de manera oral una disolución de carboximetil celulosa del 0,5% que contenía un 0,2% de Tween 80 a un volumen de 5 mL/kg. Justo después de la administración del compuesto o del vehículo, se administró de manera oral una disolución de glucosa (2 g/kg/5 mL).

(b-2) Procedimiento de Recogida de Sangre y Determinación del Nivel Plasmático de GLP-1 Activo

Se recogió sangre de la vena caudal de una rata sin anestesiar en el momento adecuado descrito en la tabla. Se determinó el nivel plasmático de GLP-1 activo usando el kit RAT ENDOCRINE LINCOPlex (LINCO Research).

(b-3) Compuestos de Ensayo

10 Se usaron los siguientes compuestos para los ensayos:

Compuesto C:

3-(5-(4-Fluorofenil)-2-tienilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilbenceno (véase: publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2005/0233988);

Compuesto D:

15 1-(β-D-Glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno (véase: publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 2005/0233988);

Compuesto E (referencia):

3-(4-Ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol (véase: documento WO 2008/013322);

Compuesto F (referencia):

20 3-(4-Ciclopropilfenilmetil)-4,6-difluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol (véase: documento WO 2008/013322);

Compuesto G:

Hidrobromuro de 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina (véase la patente de Estados Unidos nº 7.074.794);

Compuesto H:

25 Fosfato de Sitagliptina; y

Compuesto I:

Besilato de (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina (véase: patente de Estados Unidos nº 6.849.622).

(c) Resultados:

30 Los resultados se muestran en las Tablas 4-6:

Tabla 4

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 en cada punto temporal (hr) tras la administración oral (pM)				
		0	0,2	0,5	1	2
Control		4,4 ± 1,3	10,1 ± 2,3	6,8 ± 1,9	6,0 ± 0,9	5,4 ± 1,3
Compuesto G	5	5,4 ± 1,8	231 ± 3,8*	9,3 ± 2,0	6,2 ± 1,5	7,0 ± 1,7
Compuesto C + Compuesto G	30 + 5	5,4 ± 1,1	25,8 ± 5,1**	24,0 ± 3,2**	22,6 ± 7,2*	24,3 ± 6,2 **
Compuesto E + Compuesto G	30 + 5	9,0 ± 1,4	26,0 ± 4,5 **	28,0 ± 3,6**	28,6 ± 2,4**	37,7 ± 4,3 **
Compuesto D + Compuesto G	30 + 5	5,2 ± 0,9	22,6 ± 2,6*	25,7 ± 3,2**	32,6 ± 3,0**	31,7 ± 1,4 **

Los resultados se expresan como medias ± EEM (n = 5 o 6). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron

mediante el método de Dunnett. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 frente al grupo de control.

Tabla 5

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 a las 2 hr tras la administración oral (pM)
Control		3,8 ± 0,4
Compuesto H	10	4,1 ± 0,5
Compuesto C + Compuesto H	30 + 10	15,9 ± 1,0**
Compuesto E + Compuesto H	30 + 10	19,1 ± 2,0**
Compuesto F + Compuesto H	30 + 10	16,7 ± 1,5**

5 Los resultados se expresan como medias ± EEM (n = 6). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante el método de Dunnett. \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 frente al grupo de control.

Tabla 6:

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentración de GLP-1 a las 2 hr tras la administración oral (pM)
Control		5,5 ± 2,5
Compuesto I	10	4,0 ± 0,6
Compuesto C + Compuesto I	30 + 10	21,4 ± 2,3**
Compuesto E + Compuesto I	30 + 10	26,1 ± 3,1**

Los resultados se expresan como medias ± EEM (n = 5 o 6). Las diferencias estadísticas entre los grupos se analizaron mediante el método de Dunnett.

10 \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 frente al grupo de control.

Como se muestra en las Tablas 4-6, el tratamiento de combinación de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 produjo un incremento notable y prolongado del nivel plasmático de GLP-1 activo en las ratas positivas para DPP4.

Estos resultados sugieren que la combinación de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 proporcionó una elevación sustancial del nivel plasmático de GLP-1 activo.

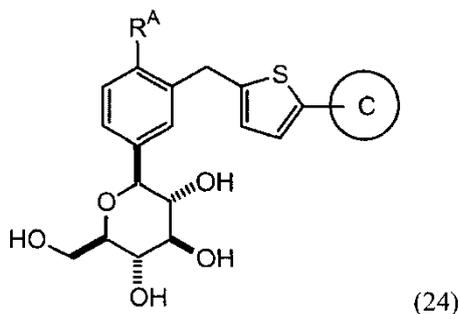
15 Según la presente invención, se puede usar una combinación de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para prevenir o tratar cierta clase de enfermedades que están asociadas con el nivel plasmático de GLP-1 activo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones, con una dosis de un inhibidor de DPP4 sustancialmente inferior a la contemplada actualmente para el uso en la monoterapia para dicha afección, y de ese modo se reduce la probabilidad de efectos secundarios indeseados asociados a la inhibición de la actividad de DPP4.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un agente que comprende un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo, en el que

el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24):



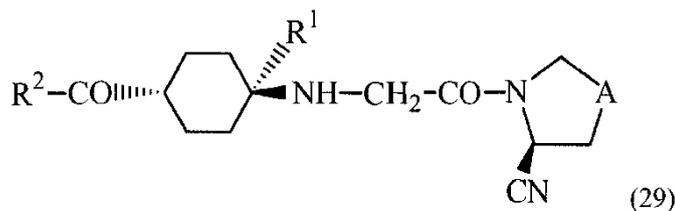
en la que  $R^A$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; y

el Anillo C es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo; o un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo halo-alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, un grupo carbamoilo, y un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en el que el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en

- (i) un compuesto que tiene la Fórmula (29):

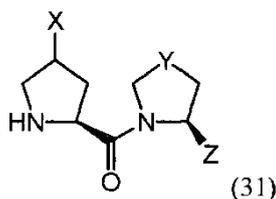


en la que A representa  $-CH_2-$  o  $-S-$ ,

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxi-alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  alquilo  $C_{1-6}$ , y

$R^2$  representa (1) un grupo cíclico que puede estar sustituido, en el que la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o (2) un grupo amino que puede estar sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- (ii) un compuesto que tiene la Fórmula (31):



en la que:

X es  $-NR^1R^2$ , en la que  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es independientemente cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes, y el heterociclo es opcionalmente un anillo espiro,

5  $-NR^3COR^4$  en la que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

$-NR^5CONR^6R^7$  o  $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$  en las que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o  $R^6$  y  $R^7$  pueden estar unidos entre sí para formar un heterociclo que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, y el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo aromático que opcionalmente tiene sustituyentes,

10  $-NR^8SO_2R^9$  en la que  $R^8$  y  $R^9$  son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, o

15  $-OR^{10}$  o  $-OCOR^{11}$  en las que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo,

Y es  $CH_2$ ,  $CH-OH$ , S,  $S=O$  o  $SO_2$ ,

Z es un átomo de hidrógeno o ciano, y

de los grupos anteriormente mencionados, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo tienen cada uno opcionalmente sustituyentes,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(iii) sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. El uso de un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 para la fabricación de un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo;

30 en el que el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24) como se definió en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en un compuesto que tiene la Fórmula (29), un compuesto que tiene la Fórmula (31) y sitagliptina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la Fórmula (29) y la Fórmula (31) se definen como en la reivindicación 1.

3. El agente para el uso según la reivindicación 1 o el uso según la reivindicación 2, en el que el agente se proporciona en una forma seleccionada del grupo que consiste en:

(i) una composición farmacéutica que contiene el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4; y

(ii) un producto que contiene el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada, en el que el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se van a administrar de manera simultánea, separada o secuencial.

40 4. Un producto que contiene un inhibidor de SGLT y un inhibidor de DPP4 en forma de una preparación combinada, en el que el inhibidor de SGLT y el inhibidor de DPP4 se van a administrar de manera simultánea, separada o secuencial para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas, resistencia a la insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, arteriopatía coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, obesidad, infarto de miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, ictus y un trastorno neurodegenerativo,

50 en el que el inhibidor de SGLT es un compuesto que tiene la Fórmula (24) como se definió en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en un compuesto que tiene la Fórmula (29), un compuesto

que tiene la Fórmula (31) y sitagliptina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que la Fórmula (29) y la Fórmula (31) se definen como en la reivindicación 1.

5. El agente para el uso según la reivindicación 1 o 3, el uso según la reivindicación 2 o 3 o el producto para el uso según la reivindicación 4, en el que la diabetes es diabetes tipo 2.
- 5 6. El agente para el uso según la reivindicación 1 o 3, el uso según la reivindicación 2 o 3, o el producto para el uso según la reivindicación 4, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona de daño cerebral excitotóxico provocado por convulsiones epilépticas graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada a priones, enfermedad de las neuronas motoras, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica.
- 10 7. El agente para el uso según la reivindicación 1, 3, 5 o 6, el uso según la reivindicación 2, 3, 5 o 6, o el producto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el inhibidor de SGLT se selecciona de:
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 3-(5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)-4-metilbenceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- y en el que el inhibidor de DPP4 se selecciona de:
- 20 3-[(2S,4S)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil]tiazolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- sitagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (2S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.