



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 570**

51 Int. Cl.:
C07H 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05814242 .3**

96 Fecha de presentación : **23.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1791852**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

54 Título: **Inhibidores de C-aril glucósidos SGLT2 y procedimiento para su producción.**

30 Prioridad: **23.09.2004 US 612599 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 05843-4000, US

72 Inventor/es: **Washburn, William y**
Meng, Wei

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 318 570 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

Inhibidores de C-aril glucósidos SGLT2 y procedimiento para su producción.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a C-aril glucósidos que son inhibidores selectivos de transportadores de glucosa dependientes de sodio hallados en el riñón y a un procedimiento para tratar diabetes o trastornos mediante el empleo de tales C-aril glucósidos solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos de otro tipo.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo sufren de diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por hiperglucemia debida a la excesiva producción hepática de glucosa y a la resistencia periférica a la insulina, por causas que no se conocen hasta el momento. El control constante de los niveles plasmáticos de glucosa en pacientes con diabetes puede contrarrestar el desarrollo de las complicaciones diabéticas y el fallo de células beta se puede observar en la enfermedad avanzada.

20 La glucosa plasmática se filtra normalmente en el glomérulo del riñón y se reabsorbe activamente en el túbulo proximal. El noventa por ciento de la recaptación de glucosa en el riñón se produce en las células epiteliales del segmento temprano S1 del túbulo proximal cortical renal. SGLT2, una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos transmembrana, que se expresa predominantemente en el segmento temprano S1 de los túbulos proximales renales, probablemente sea el principal transportador responsable de esta recaptación. La especificidad de sustrato, dependencia de sodio y localización de SGLT2 concuerdan con las propiedades del transportador de glucosa dependiente de sodio de alta capacidad y baja afinidad caracterizado previamente en los túbulos proximales corticales de riñón humano. Además, estudios de depleción híbrida implican a SGLT2 como el cotransportador de Na⁺/glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, ya que virtualmente toda la actividad de transporte de glucosa dependiente de sodio codificada en un ARNm de córtex de riñón de rata se inhibe por medio de un oligonucleótido de polaridad opuesta específico de SGLT2 de rata. En humanos, las mutaciones en SGLT2 han estado relacionadas con formas familiares de glucosuria renal, proporcionando una prueba adicional de la función primaria de SGLT2 en la reabsorción de glucosa renal. En tales pacientes, la morfología renal y la función renal es por lo demás normal. Se podría predecir que la inhibición de SGLT2 reduciría los niveles de glucosa plasmática a través de un aumento de la excreción de glucosa en pacientes diabéticos.

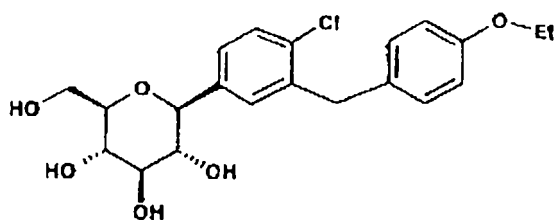
35 SGLT1, otro cotransportador de glucosa dependiente de Na que es idéntico al 60% a SGLT2 a nivel de aminoácidos, se expresa en el intestino delgado y en el segmento más distal S3 del túbulo proximal renal. A pesar de sus similitudes de secuencia, SGLT1 y SGLT2 humanos se pueden distinguir bioquímicamente.

40 La administración de floricina, un inhibidor específico de la actividad SGLT, proporcionó una prueba del concepto *in vivo* al promover la excreción de glucosa, disminuyendo la glucosa plasmática en ayunas y en alimentación, y promoviendo el uso de la glucosa sin efectos secundarios por hipoglucemia en diversos modelos de roedores diabéticos y en un modelo de diabetes canina. No se han observado efectos adversos en el equilibrio de iones plasmáticos, en la función renal o en la morfología renal como consecuencia del tratamiento con floricina con una duración de hasta dos semanas. Además, no se han observado efectos hipoglucémicos u otros efectos adversos cuando se administra floricina a animales normales, a pesar de la presencia de glucosuria. Se ha reseñado que la administración de un inhibidor de SGLT renal durante un periodo de 6 meses (Tanabe Seiyaku) mejora la glucosa plasmática en ayunas y en alimentación, mejora la secreción y la utilización de insulina en modelos de ratas NIDDM obesas, y contrarresta el desarrollo de nefropatía y neuropatía en ausencia de efectos secundarios renales o por hipoglucemia.

50 Los inhibidores generales de la actividad de SGLT 1&2 no son terapéuticamente atractivos ya que la inhibición de SGLT1 podría tener también consecuencias adversas serias como se ilustra en el síndrome hereditario de malabsorción de glucosa/galactosa (GGM), en el que mutaciones en el cotransportador SGLT1 dan como resultado una captación afectada de glucosa en el intestino, y diarrea y deshidratación con riesgo para la vida. Se espera que la inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos normalice la glucosa plasmática al aumentar la excreción de glucosa en la orina, mejorando por tanto la sensibilidad a la insulina, y retrasando el desarrollo de complicaciones diabéticas, en ausencia de efectos secundarios gastrointestinales significativos.

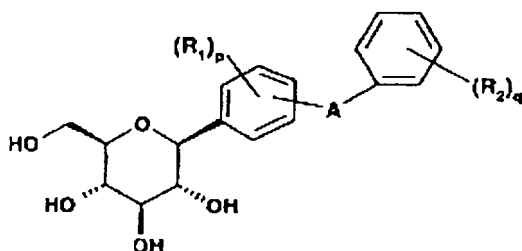
60 Por consiguiente, el descubrimiento de compuestos que son selectivos del transportador SGLT2 puede demostrar una utilidad para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados al control de niveles plasmáticos de glucosa, tales como diabetes. El documento WO 03/099836 divulga un compuesto de C-aril glucósido con la siguiente estructura:

65

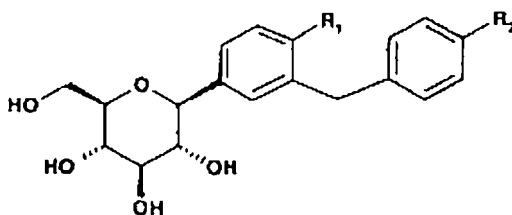


Se reseña que este compuesto es un inhibidor de SGLT2 y por lo tanto se puede aplicar en el tratamiento de diabetes, complicaciones de la misma y enfermedades relacionadas con la diabetes.

El documento WO 2004/063209 divulga procedimientos para producir inhibidores de C-aryl glucósidos SGLT2 que tienen la siguiente estructura:



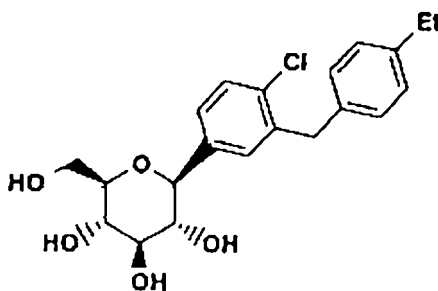
En una realización preferida, los procedimientos del documento WO 2004/063209 permiten la síntesis de compuestos que tienen la siguiente estructura:



en la que 1) R₁ es hidrógeno y R₂ es etilo; 2) R₁ es cloro y R₂ es etoxi, ó 3) R₁ es metilo y R₂ es metiltilio.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto C-aryl glucósido que tiene la estructura



I

El compuesto de la fórmula I incluye sales, complejos, estereoisómeros y ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto de la fórmula I tiene actividad como inhibidor selectivo de SGLT2 y por lo tanto puede ser útil en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el control de niveles plasmáticos de glucosa. Los ejemplos de tales enfermedades o trastornos incluyen la diabetes y las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

ES 2 318 570 T3

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, composiciones farmacéuticas que usan un compuesto como tal y los procedimientos para usar un compuesto como tal. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I en la preparación de un medicamento para tratar o retrasar la evolución o el comienzo de enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria descriptiva en un paciente humano.

10

El compuesto de la invención se puede usar solo, o en combinación con uno o más agentes activos de otro tipo en las áreas terapéuticas descritas en la presente memoria descriptiva.

15

La presente invención también está dirigida al uso de tanto un compuesto de la fórmula I como a otro tipo de agente antidiabético y/u otro tipo de agente terapéutico, tal como un agente hipolipidémico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades como las que se definen anteriormente y en lo sucesivo en un paciente humano.

Descripción detallada de la invención

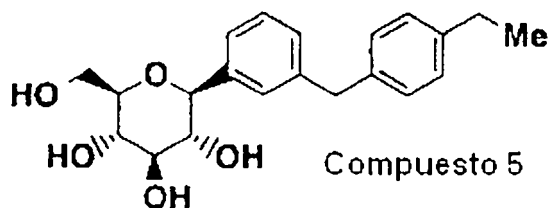
20

La siguiente tabla contiene una comparación matriz del compuesto de la invención (compuesto 1, columna 4) a compuestos de estructura similar, considerando diversas características que se refieren a la utilidad del compuesto y a la viabilidad comercial. Las estructuras de los compuestos 1 (el compuesto de la invención) y 3 - 5, se ilustran a continuación.

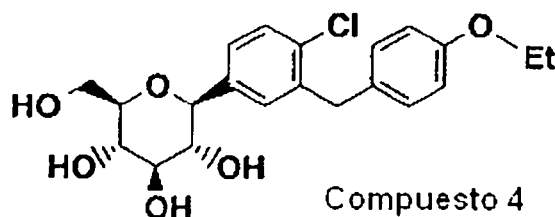
25

| Protocolo | Propiedad | Compuesto Número | | | |
|-----------|---|------------------|-----|-----|-------|
| | | 5 | 4 | 3 | 1 (I) |
| A | % Disminución de glucosa plasmática en ratas STZ diabéticas a 5 horas después de una dosis oral de 0,1 mg/kg frente a controles tratados con vehículo | 34% | 60% | 59% | 62% |
| B | Estabilidad en una formulación prototípica | Sí | Sí | No | Sí |
| C | Actividad clastogénica in vitro | Sí | Sí | - | No |

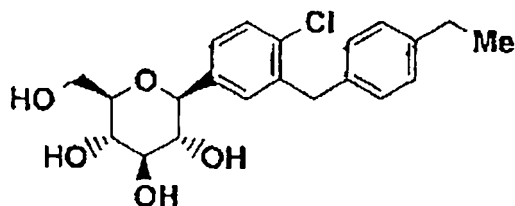
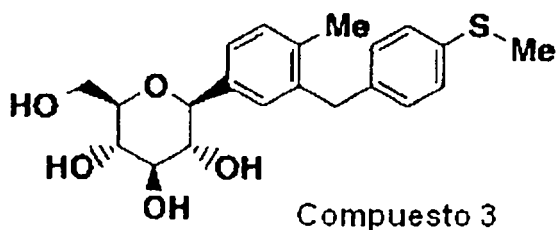
50



55



65



25

Como se ilustra en la tabla anterior, sólo los compuestos de la fórmula I muestran características favorables en todas las categorías analizadas. Esto es, sólo los compuestos de la fórmula I muestran una reducción favorable de glucosa plasmática en ratas diabéticas (potencia), estabilidad en formulación prototípica (indicación de vida útil) y resultados negativos en los estudios de actividad clastogénica *in vitro* (potencial oncogénico reducido).

30

35

Protocolo individual para estudios de comparación

I. *Protocolo para Estudio A: Determinación del efecto de glucosa en sangre en ratas diabéticas tratadas con estreptozotocina*

El siguiente análisis se utilizó para predecir de forma razonable el impacto sobre glucosa plasmática en los compuestos analizados en la matriz anterior.

40 Las ratas macho Sprague Dawley (Charles River) que pesaban 250 g - 275 g se hicieron diabéticas por medio de una sola inyección intraperitoneal de estreptozotocina (Sigma) a 65 mg/kg, preparada en tampón citrato 0,01 M frío (4°C) recién preparado. Cuatro días después, se extrajo sangre a los animales en estado de alimentación. Se recogió la totalidad de la sangre a través de la punta de la cola y se analizó para detectar la presencia de glucosa por medio del procedimiento de oxidación de glucosa con un Glucómetro Elite (Bayer). Los niveles de glucosa plasmática medios variaban entre 450 mg/dl y 550 mg/dl.

45

El día del experimento, el compuesto se disolvió en el vehículo constituido por m-pirol al 5%, PEG 400 al 20% y difosfato sódico 20 mM. Se pesaron las ratas, se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos con 6 ratas en cada grupo, y se les administró oralmente la dosis del vehículo o 0,1 mg/kg del compuesto. El volumen total para la sonda nasogátrica oral era de 1 ml/kg de peso corporal. Después de la administración de la dosis, se retiró el alimento de las jaulas y las ratas tuvieron acceso a agua *ad libitum* durante el experimento. Se obtuvieron muestras de sangre de la punta de la cola en 0, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos después de la administración del fármaco. Se analizó la glucosa en sangre por medio del procedimiento de oxidación de glucosa con un Glucómetro Elite (Bayer).

50

55 A. *Análisis de los datos estadísticos*

El cálculo de los valores medios de glucosa en sangre y cambios en porcentaje frente al vehículo en cada momento se realizó usando Microsoft Excel. Los análisis estadísticos (Test T, o ANOVA seguido del test de Fisher) que comparan los grupos tratados con fármaco frente a los controles de vehículo, se realizaron usando Microsoft Excel o el programa estadístico Stat View. Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

60

65 II: *Protocolo para Estudio B: Determinación de estabilidad de agentes terapéuticos oxidativamente lábiles en presencia de excipientes sólidos comúnmente usados, en condiciones de envejecimiento acelerado*

El siguiente procedimiento se utilizó para acceder a la estabilidad química del compuesto 3 en presencia de excipientes comúnmente usados y antioxidantes típicos.

ES 2 318 570 T3

Se trituró la sustancia del fármaco en una mano de almirez con el antioxidante respectivo, y después se mezcló en estado seco con otros excipientes enumerados en la tabla siguiente. Se usaron metabisulfito de sodio y butil hidroxil anisol (BHA) como antioxidantes en este estudio. Se usó BHA en dos niveles, al 0,01% p/p y al 0,5% p/p, y se usó metabisulfito de sodio al 0,01% en peso. Para las muestras almacenadas a 40°C/RH al 73% y HIL/uv, se purgó gas oxígeno en los viales y se taparon fuertemente. Las mezclas fármaco - excipiente (A - D) se colocaron bajo las diferentes condiciones de envejecimiento acelerado enumeradas en la segunda tabla durante 1 y 3 semanas antes del análisis por HPLC. Los compuestos que no tenían emisiones de inestabilidad oxidativa aparente (compuestos 1, 4 y 5) resultaron ser químicamente estables en presencia de excipientes que se usan comúnmente en formas farmacéuticas sólidas.

TABLA 1

| Excipientes comunes en presencia y en ausencia de antioxidantes empleados durante evaluaciones de estabilidad de mezclas fármaco – excipiente prototípicas | | | | |
|--|-----------------------------------|------|------|------|
| Ingrediente | Mezcla fármaco excipiente (% p/p) | | | |
| | A | B | C | D |
| Compuesto 3 | 12,9 | 12,9 | 12,9 | 12,9 |
| Lactosa hídrica | 59,6 | 21,4 | 59,6 | 21,4 |
| Celulosa microcristalina | 20,0 | 42,7 | 20,0 | 42,7 |
| PVP | 5,0 | - | 5,0 | - |
| Almidón pregelatinizado | - | 20,0 | - | 20,0 |
| Crospovidona XL-10 | 2,0 | - | 2,0 | - |
| Glicolato sódico de almidón | - | 2,0 | - | 2,0 |
| Estearato de magnesio | 0,5 | - | 0,5 | - |
| Dióxido de silicio | - | 0,5 | - | 0,5 |
| Fumarato estearilo sódico | - | 0,5 | - | 0,5 |
| Antioxidante | 0,01 | 0,01 | - | - |

ES 2 318 570 T3

TABLA 2

| Condiciones para estudios de estabilidad de mezclas fármaco excipiente en condiciones de envejecimiento acelerado | |
|---|-------------------|
| Condición | Tiempo en semanas |
| | |
| 5°C (cerrado) | 1 |
| | 3 |
| 25°C / RH al 60% (cerrado) | 1 |
| | 3 |
| 40°C / RH-O ₂ - al 75% (cerrado) | 1 |
| | 3 |
| 25°C- O ₂ -HIL/uv (cerrado) | 1 |
| | 3 |

III. Protocolo para el Estudio C: Estudio de citogénesis en células de ovario de hámster chino

Sería muy deseable la identificación temprana de agentes terapéuticos potenciales que pudieran ser oncogénicos en hombres. Los estudios de clastogenicidad *in vitro* proporcionan una indicación temprana de la carcinogenicidad potencial de un compuesto¹. El siguiente protocolo se utilizó para predecir la actividad de clastogenicidad *in vitro* de compuestos de interés terapéutico.

Se predijo la clastogenicidad determinando el potencial de compuestos de interés para inducir lesiones cromosómicas estructurales en células de ovario de hámster chino (CHO). Si la lesión del cromosoma es significativamente elevada más allá del nivel de fondo, es evidente que el compuesto tiene potencial clastogénico. La detección de un nivel significativamente elevado de lesión cromosómica en este ensayo se considera un indicador de lesión genética.

A. Vehículo del artículo de la prueba y artículos de control

El control del vehículo es dimetilsulfóxido (DMSO). Los controles positivos eran Mitomicina C durante la exposición de 3 horas y 20 horas sin activación S9 y ciclofosfamida durante la exposición de 3 horas con enzimas de hígado de rata S9. Tanto la Mitomicina C como la ciclofosfamida se diluyeron con agua estéril.

B. Administración del compuesto de interés

Selección de la concentración

Se prepararon dos soluciones madre en DMSO del compuesto de interés: uno siendo una concentración elevada, el otro baja. Se recogieron las alícuotas del control del vehículo, soluciones farmacéuticas altas y bajas, siguiendo el tratamiento de las células CHO y posteriormente se analizaron para determinar la concentración del compuesto de interés. Las concentraciones seleccionadas estaban basadas en los resultados de un ensayo de citotoxicidad (ATP) de búsqueda del intervalo de solubilidad/miscibilidad no GLP con el compuesto de interés. Después de que el límite superior de solubilidad del compuesto de interés se determinó en DMSO, dicha solución en DMSO se añade al medio de cultivo para determinar los efectos en PH u osmolaridad. Se analizaron once concentraciones del compuesto de interés en el ensayo de citotoxicidad de búsqueda de intervalo tanto en presencia (3 horas) como en ausencia (20 horas) de enzimas de hígado de rata (S9). La concentración más elevada analizada fue de 10 mM, 5.000 µg/ml, o los límites de solubilidad. En base a los resultados del ensayo de citotoxicidad (ATP) de búsqueda del intervalo de solubilidad/miscibilidad, se seleccionaron seis concentraciones para analizar en el estudio completo de citogenética.

Concentraciones del artículo de la prueba

La solución madre en DMSO del compuesto de interés era 100X concentración de la concentración del artículo de la prueba más elevada para usar en la totalidad del ensayo. Se analizaron seis concentraciones. La respuesta de la dosis de citotoxicidad observada en el estudio de búsqueda de intervalo determinó el factor de dilución en serie para las cinco dosis más bajas. Se añade un volumen de dosificación total de 50 µl (solución madre más DMSO) a 5 ml de medio de cultivo para todos los grupos de tratamiento.

ES 2 318 570 T3

Diseño experimental

Se usarán cultivos duplicados para cada grupo de tratamiento. El diseño experimental es como sigue:

| Grupo de tratamiento | Matraz I.D. | | | Concentración de solución farmacéutica (mg/ml) | Concentración nominal final (µg/ml) |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---|---|
| | 3 horas con S9 | 3 horas sin S9 | 20 horas sin S9 | | |
| DMSO | 1 – 2 | 17 – 18 | 33 – 34 | - | - |
| Conc. A de Compuesto de Interés | 3 – 4 | 19 – 20 | 35 – 36 | - | - |
| Conc. B de Compuesto de Interés | 5 – 6 | 21 – 22 | 37 – 38 | - | - |
| Conc. C de Compuesto de Interés | 7 – 8 | 23 – 24 | 39 – 40 | - | - |
| Conc. D de Compuesto de Interés | 9 – 10 | 25 – 26 | 41 – 42 | - | - |
| Conc. E de Compuesto de Interés | 11 – 12 | 27 – 28 | 43 – 44 | - | - |
| Conc. F de Compuesto de Interés | 13 – 14 | 29 – 30 | 45 – 46 | - | - |
| Mitomicina C | - | 31 – 32 | - | 0,01 | 0,1 |
| Mitomicina C | - | - | 47 – 48 | 0,005 | 0,05 |
| Ciclofosfamida | 15 – 16 | - | - | 1 | 10 |

D. Sistema de la prueba

La línea celular CHO se derivó de una biopsia de ovario de un hámster chino hembra. Las células usadas en este análisis (CHO - WBL) se obtuvieron originalmente en el laboratorio del Dr. S. Wolff, Universidad de California, San Francisco. Desde entonces las células se han subclonado para mantener la estabilidad cariotípica. Esta línea celular tiene un tiempo de ciclo medio de 12 a 14 horas con un número de cromosomas modal de 21. Las células se controlan de forma rutinaria para detectar la estabilidad cariotípica y contaminación micoplásmica potencial.

ES 2 318 570 T3

E. Identificación

Todos los matraces y/o tubos de cultivo usados en el estudio se marcaron numéricamente. Los tubos de centrifugado para la recolección de células, tratamiento hipotónico, y fijación se marcaron con el mismo número que el matraz correspondiente. De forma adicional, los portaobjetos de microscopio preparados a partir de las células fijadas llevaban el mismo número que el tubo de centrifugado. Los portaobjetos de microscopio se codificaron por medio de un observador independiente para un análisis citogenético - imparcial para detectar las aberraciones cromosómicas. Las marcas permanentes se fijaron a los portaobjetos codificados.

F. Metodología experimental

El ensayo de aberración cromosómica se llevó a cabo usando procedimientos convencionales²⁻⁶ poniendo a exposición cultivos de células CHO a un mínimo de cuatro concentraciones del artículo de la prueba así como a los controles positivos y de vehículo. En el sistema de la prueba no activado, el tratamiento fue durante aproximadamente 3 horas y durante 20 horas y en el sistema de la prueba activado S9, la exposición fue durante 3 horas⁷⁻⁸.

Activación metabólica S9

El sistema de activación metabólica (S9) exógeno está constituido por una fracción (postmitocondrial) de hígado de rata S9 inducido por Aroclor 1254, así como sales y cofactores. La concentración final de S9, sales, y cofactores en el sistema de activación metabólica (S9) exógeno era de una fracción (postmitocondrial) de hígado de rata S9 inducido por Aroclor 1254 DE 10 $\mu\text{l/ml}$ (1% v/v), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2,5 mM, glucosa-6-fosfatol, 25 mM, KCl 10,3 mM, NADP 1 mM, y Na_2BPO_4 12,8 mM.

Preparación de células diana

Se sembraron células CHO-WBL con crecimiento exponencial en medio McCoy's 5A suplementado con suero fetal bovino al 10%, L-glutamina (2 mM), penicilina G (100 unidades/ml), y estreptomina (100 $\mu\text{g/ml}$) en aproximadamente un matraz de $0,5 \times 10^6$ células/25 cm^2 . Los matraces se incubaron a aproximadamente 37°C en una atmósfera humidificada de aproximadamente CO_2 al 5% en aire durante 16 - 24 horas.

Tratamiento de células diana

El día después de la iniciación del cultivo, el medio de cultivo se sustituyó por un medio recién preparado. Durante las exposiciones de 3 y 20 horas sin activación metabólica, la dosificación se realiza en el medio completo descrito anteriormente. Durante las exposiciones de 3 y 20 horas, en presencia de activación metabólica S9, el medio es idéntico al que se divulga anteriormente, salvo que carece de suero fetal bovino y contiene el S9, sales y cofactores. Después del tratamiento de 3 horas con y sin activación metabólica, el medio se aspiró, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato, se rellenaron con medio completo y se devolvieron al incubador.

Recolecta de células en metafase

Se usó un solo tiempo de recolección de aproximadamente 20 horas desde el tratamiento inicial. Este tiempo de recolección corresponde a aproximadamente 1,5 veces un ciclo celular de aproximadamente 13 horas⁸. Se añade Colcemid[®] a los cultivos en una concentración final de 0,1 $\mu\text{g/ml}$, 2 - 3 horas antes de la recolecta de células.

Las células se recolectaron por tripsinización, se recogieron por centrifugación y se retiró una alícuota para determinar los recuentos de células y las células en porcentaje viable. El recuento celular y la viabilidad porcentual se usó para determinar la inhibición del crecimiento celular relativa al control del vehículo (citotoxicidad). Las demás células se hincharon con KCl 0,075 M, se lavaron con tres cambios consecutivos de fijador (metanol:ácido acético glaciar, 3:1 v/v), se taparon y se almacenaron durante toda la noche o más a aproximadamente 2°C - 8°C. Para preparar los portaobjetos, las células se recogieron por centrifugación y se volvieron a suspender en fijador recién preparado. La suspensión de las células fijadas se aplicó a los portaobjetos de vidrio del microscopio y se secaron al aire. Los portaobjetos se tiñeron con Glemsa y se montaron de forma permanente.

G. Análisis de aberración cromosómica

En base a la citotoxicidad observada, se seleccionó un mínimo de tres concentraciones para el análisis de aberración cromosómica. Por lo general, las concentraciones que reducen el recuento celular o índice mitótico en >50% no se evaluaron para detectar las aberraciones cromosómicas, ya que se puede demostrar que la citotoxicidad excesiva puede inducir a aberraciones cromosómicas que no están relacionadas con un efecto clastogénico directo del artículo de la prueba⁹⁻¹⁰. Se evaluó un mínimo de 500 células de cada portaobjetos y dos portaobjetos por matraz para detectar la frecuencia de células en mitosis (índice mitótico) y se evaluó un mínimo de 100 células mitóticas para detectar la frecuencia de aberraciones numéricas (poliploides y endoreduplicación). De cada matraz duplicado, se anotaron 50 metafases de portaobjetos distintos para detectar la presencia de aberraciones cromosómicas estructurales en dos evaluaciones independientes. Solamente se evaluaron las metafases que contienen 21 ± 2 cromosomas.

ES 2 318 570 T3

Las dos evaluaciones independientes se combinaron para proporcionar 100 metafases por matraz y 200 metafases por concentración para detectar la presencia de aberraciones cromosómicas estructurales. Los solicitantes observaron si dichos números no se pudieron conseguir debido a la citotoxicidad o metafases aberrantes de $\geq 50\%$ observados en el primer portaobjetos / 25 metafases.

5

H. Análisis de datos estadísticos

Se calcularon el número y tipos de aberraciones encontrados, el porcentaje de células dañadas estructuralmente (porcentaje de células aberrantes) en la población total de células examinadas, y las aberraciones medias por célula, y se reseñaron para cada grupo de tratamiento. Los huecos cromatídicos e isocromatídicos se presentaron en los datos, pero no están incluidos en el porcentaje total de células con una o más aberraciones o en la frecuencia de aberraciones estructurales por célula. El análisis estadístico de la frecuencia de células aberrantes (estructurales o numéricas) se realizó usando el test exacto de Fisher. El test de Fisher se usó para comparar pareja a pareja la frecuencia de células aberrantes de cada grupo de tratamiento con la del control del disolvente. En caso de un test exacto de Fisher positivo en cualquier nivel de dosis del artículo de la prueba, se usó el test de Cochran - Armitage para medir la respuesta a la dosis. Como guía para la interpretación de los datos, se consideró que el artículo de la prueba inducía una respuesta positiva cuando se aumentaba el porcentaje de células con aberraciones en una forma de respuesta a la dosis con una o más concentraciones que son estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Sin embargo, los valores que eran estadísticamente significativos pero que no superaban el intervalo de controles negativos y de vehículo históricos se pueden considerar como biológicamente no importantes. Los artículos de la prueba que no demuestran un aumento estadísticamente significativo en aberraciones resultaron ser negativos.

I. Criterios para un ensayo aceptable

El ensayo de aberración cromosómica completo se consideró aceptable si se reunían los siguientes criterios:

1) Los cultivos de control positivo deben presentar un aumento en la frecuencia de aberración cromosómica que es estadísticamente significativa al nivel del 5%.

2) El porcentaje de metafases dañadas en los cultivos de control de vehículo no debe superar el 6% (como media).

3) El artículo de la prueba, al menos en la dosis más elevada, debería presentar algo de citotoxicidad (es decir, reducida en el recuento celular o índice mitótico). Si no se observa citotoxicidad alguna en la concentración más elevada, pero el artículo de la prueba está al límite de solubilidad, o su límite de concentración de dosificación (es decir, 10 mM ó 5.000 $\mu\text{g/ml}$), o su límite de volumen (20%), el ensayo se considera aceptable.

J. Criterios para una respuesta positiva

La respuesta al artículo de la prueba se considera positiva si se reúnen los siguientes criterios:

1) El aumento estadísticamente significativo ($p < 5\%$) en el porcentaje de células aberrantes se demuestra usando el test exacto de Fisher.

2) Un aumento estadísticamente significativo ($p < 5\%$) en la frecuencia de aberración cromosómica se demuestra en el test de Cochran - Armitage usado para medir la respuesta a la dosis.

3) El porcentaje medio de metafases dañadas supera el límite superior de los niveles históricos de control negativo (es decir, media + 2 desviaciones convencionales de los grupos de control de vehículo).

Referencias para la sección citogénica

55

1. **Snyder RD, and Green JW.** A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals, *Mutation Research*. 2001; 488: 151 - 169

2. **Evans HJ.** Cytological methods for detecting chemical mutagens. In: A. Hollaender editor. Chemical mutagens, principals and methods for their detection. New York and London, *Plenum Press*. 1976; vol. 4: 1-29.

3. **Preston RJ, Au W, Bender MA, Brewen JG, Carrano AV, Heddle JA, McFee AF, Wolff S and Wassom JS.** Mammalian *in-vivo* and *in-vitro* cytogenetic assays: a report of the U.S. EPA's Gene-Tox Program. *Mutation Res.* 1981; 87: 143 - 188.

65

4. **Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F, Archer P, and Zeiger E.** Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing in Chinese hamster ovary cells: Comparison of 22 compounds in two laboratories. *Environ Mutagen.* 1985; 7: 1 - 51.

ES 2 318 570 T3

5. **Scott, D., Danford, N., Dean, B., Kirkland, D., and Richardson, C.** *In-vitro* chromosome aberration assays. In B.J. Dean (ed.), Report of the UKEMS Subcommittee on Guidelines for Mutagenicity Testing, The United Kingdom *Environmental Mutagen Society*. 1983; 41 - 64.

5 6. **OECD.** Guidelines for testing chemicals: No. 473, *In vitro* mammalian chromosome aberration test: Organization for Economic Cooperation and Development, Paris, Adopted 21st July, 1997.

7. **Swierenga SHH, Heddle JA, Sigal EA, Gilman JPW, Brillinger RL, Douglas GR and Nestmann ER.** Recommended protocols based on a survey of current practice in genotoxicity testing laboratories, IV. Chromosome aberration and sister-chromatid exchange in Chinese hamster ovary, V79 Chinese lung and human lymphocyte cultures. *Mutation Research*. 1991; 246: 301 - 322.

8. **Galloway SM, Aardema MJ, Ishidate Jr. M, Ivett JL, Kirkland DJ, Morita T, Mosesso P, and Sofuni T.** Report from working group on *in vitro* test for chromosome aberrations. *Mutation Research*. 1994; 312: 241 - 261.

9. **Hillard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK, and Galloway SM.** Chromosome aberrations *in vitro* related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons. *Environ Mol Mutagen*. 1998; 31: 316 - 326.

10. **Galloway SM.** Cytotoxicity and chromosome aberrations *in vitro*: Experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration assay. *Environ Mol Mutagen*. 2000; 35: 191 - 201.

En la presente memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas:

Me = metilo

Et = etilo

TBS = tert-butildimetilsililo

THE = tetrahidrofurano

Et₂O = dietil éter

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetil formamida

MeOH = metanol

EtOH = etanol

DMAP= 4-dimetilaminopiridina

n-BuLi = n-butillitio

min = minuto(s)

h = hora(s)

l = litro

ml = mililitro

μl = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = mol(es)

mmol = milimol(es)

meq = miliequivalente

sat o sat' d = saturado

ES 2 318 570 T3

aq. = acuoso

TLC = cromatografía en capa fina

5 RMN = resonancia magnética nuclear

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

10 LC/MS = cromatografía líquida de alta presión/espectrometría de masas

MS o Mass Spec = espectrometría de masas.

15 A continuación se enumeran definiciones de varios términos utilizados en la descripción de presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como son utilizados a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que se limiten de otra manera en ejemplos específicos) bien individualmente o bien formando parte de un grupo mayor.

20 Cualquier compuesto que se pueda convertir *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (esto es, el compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance de la invención.

Varias formas de profármacos son bien conocidos en la técnica. Una descripción integral de profármacos y derivados de profármacos se divulga en:

25 a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); y

30 c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pág. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

Una administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una afección que se puede tratar por medio de la administración de una composición de la invención. Dicha cantidad es la cantidad suficiente para presentar un efecto terapéutico, preventivo o de mejora detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o prevención de las afecciones enumeradas en la presente memoria descriptiva. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y grado de la afección que se está tratando, recomendaciones del médico que lo trata, y los agentes terapéuticos o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Así pues, no resulta útil especificar una cantidad eficaz exacta por adelantado.

40 El compuesto de la fórmula I de la invención se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema de reacción 1 y la descripción del mismo, así como los procedimientos de la bibliografía publicada pertinentes descritos y reivindicados en la presente memoria descriptiva. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en los Ejemplos funcionales.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

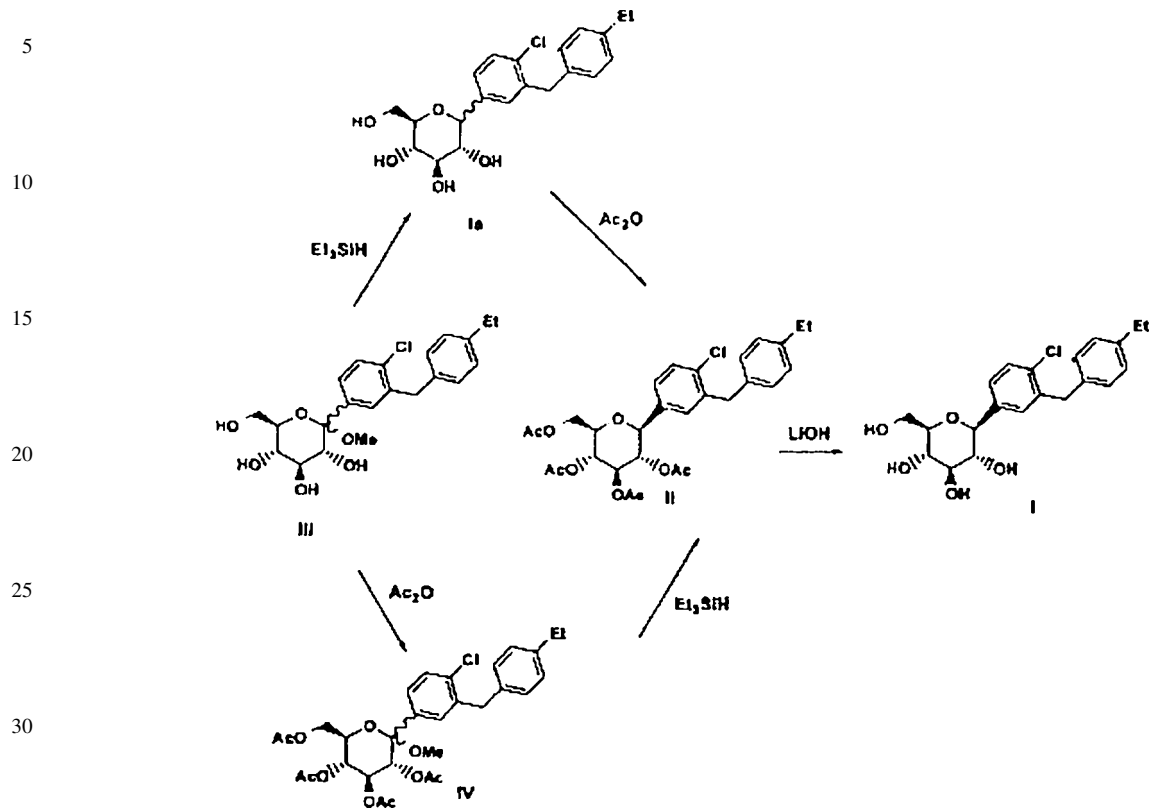
55

60

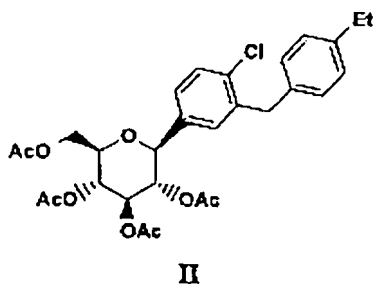
65

ES 2 318 570 T3

Esquema 1

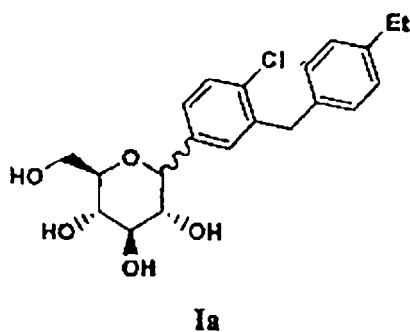


35 El compuesto de la fórmula I se puede preparar como se muestra en el Esquema 1 por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula I



50 con una base tal como LiOH o NaOH en un disolvente tal como una mezcla 1:2:3 de H₂O/THF/MeOH o ETOH acuoso.

55 El compuesto de la fórmula II proporciona un medio conveniente para purificar el compuesto bruto de la fórmula Ia, que se obtuvo en forma de una mezcla de anómeros alfa y beta. El compuesto de la fórmula II se puede preparar por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula Ia con Ac₂O en un disolvente tal como CH₂Cl₂ que contiene piridina y un catalizador tal como dimetilaminopiridina (DMAP).



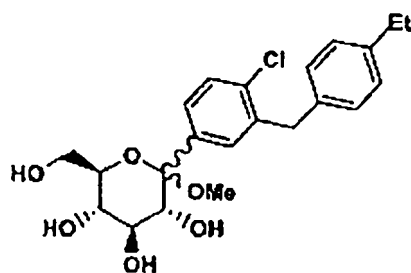
ES 2 318 570 T3

El compuesto de la fórmula Ia se puede preparar por medio de la reducción de un compuesto de la fórmula III con un agente de reducción tal como Et_3SiH en un disolvente tal como 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ a -10° en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$.

5

10

15



III

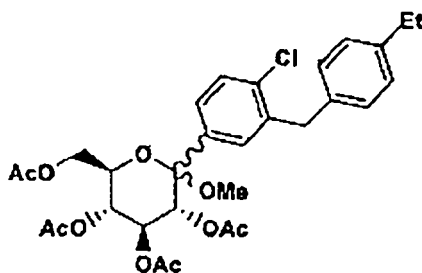
El compuesto de la fórmula II se puede preparar de forma alternativa a partir del compuesto de la fórmula III, acetilando en primer lugar el compuesto de la fórmula III con Ac_2O en un disolvente tal como tolueno o CH_2Cl_2 que contiene una base tal como base de Hunig o Et_3N y un catalizador tal como DMAP para generar el compuesto de la fórmula IV.

20

25

30

35



IV

La conversión subsiguiente del compuesto de la fórmula IV al compuesto de la fórmula II se puede conseguir por medio del tratamiento a 20° con un agente de reducción tal como Et_3SiH en un disolvente tal como MeCN que contiene un equivalente de H_2O y un catalizador de ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$.

40

Esquema 2

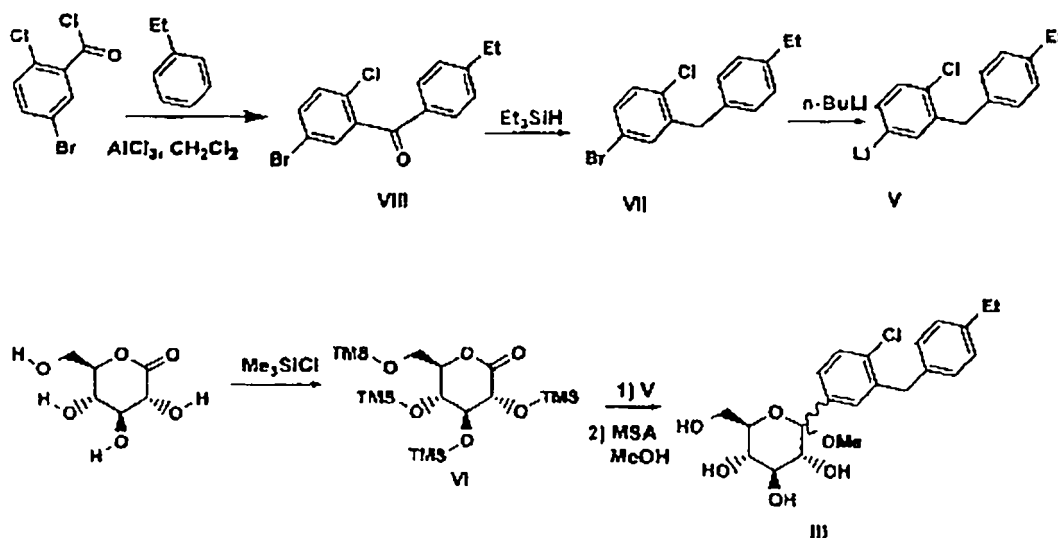
45

50

55

60

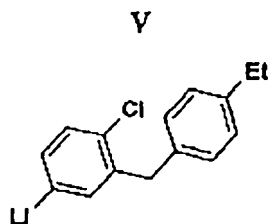
65



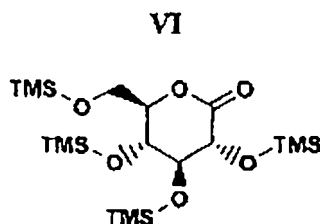
El compuesto de la fórmula III se puede preparar, como se divulga en el Esquema 2 anterior, por medio de la adición de una solución de THF fría de un aril litio de la fórmula V a una gluconolactona persilada de la fórmula VI en un disolvente tal como tolueno a -75° . Posteriormente, se añadió una solución de metanol de un ácido prótico

tal como ácido metanosulfónico (MSA) después de 30 minutos y la solución se agitó a 20° hasta que se terminó la transformación del lactol intermedio a III.

5



10



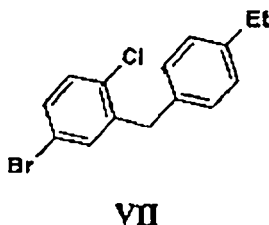
15

El compuesto de la fórmula VI se puede preparar por medio del tratamiento de D-gluconolactona disponible en el mercado con un agente de sililación tal como cloruro de trimetilsililo en un disolvente, tal como THF, que contiene una base tal como N-metilmorfolina.

20

El compuesto de la fórmula V se puede preparar por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula VII con un alquil litio, tal como n-BuLi o t-BuLi, en un disolvente tal como THF a -75°.

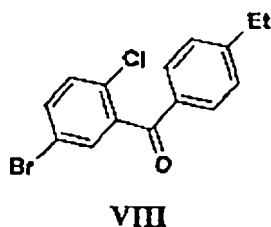
25



30

El compuesto de la fórmula VII se puede preparar fácilmente por medio del tratamiento del compuesto de la fórmula VIII con un agente de reducción tal como Et₃SiH en un disolvente tal como TFA a 60° en presencia de un catalizador de ácido de Lewis tal como BF₃-Et₂O ó CF₃SO₃H.

35



40

45

El compuesto de la fórmula VIII se puede preparar por acilación de Friedel-Craft de etilbenceno disponible en el mercado con cloruro de 2-cloro-5-bromobenzoilo en un disolvente, tal como etilbenceno, que contiene un equivalente de un ácido de Lewis, tal como AlCl₃ ó AlBr₃. El cloruro de 2-cloro-5-bromobenzoilo se preparó fácilmente a partir de ácido 2-cloro-5-bromobenzoico disponible en el mercado por medio del tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, que contiene una cantidad catalítica de DMF.

50

Utilidades y combinaciones

A. Utilidades

55

El compuesto de la presente invención posee actividad como inhibidor de los transportadores de glucosa dependientes de sodio encontrados en el intestino y riñón de mamíferos. Preferiblemente, el compuesto de la invención es un inhibidor selectivo de la actividad renal de SGLT2, y por lo tanto se puede usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la actividad de SGLT2.

60

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a mamíferos, preferiblemente humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero no limitado a, el tratamiento o retraso de la progresión o comienzo de la diabetes (incluyendo la de tipo I y de tipo II, tolerancia a la glucosa alterada, resistencia a la insulina y complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol en sangre, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, cicatrización de heridas, isquemia hística, aterosclerosis e hipertensión. El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para aumentar los niveles en sangre de lipoproteína de alta densidad (HDL).

65

ES 2 318 570 T3

Además, las afecciones, enfermedades y dolencias denominados colectivamente “Síndrome X” o síndrome metabólico, como se detalla en Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727 - 34 (1997), se pueden tratar empleando el compuesto de la presente invención.

5 B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. De forma opcional, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como tratamiento individual, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos de otro tipo.

Otro(s) “agente(s) terapéutico(s)” adecuados para la combinación con el compuesto de la presente invención se seleccionan del grupo que está constituido por agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos; agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos y supresores de apetito.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogues de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glibemiprida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona and pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), u otros agonistas del receptor GLP-1, e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Se piensa que el uso del compuesto de la fórmula I en combinación con uno o más agentes antidiabéticos de otro tipo proporciona resultados antihyperglucémicos mayores a los posibles a partir de cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihyperglucémicos aditivos combinados producidos por estos medicamentos.

Otras tiazolidindionas adecuadas MCC-555 de Mitsubishi (divulgadas en la patente de EE.UU. n° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi).

Los ejemplos de agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma incluyen muraglitazar, pelaglitazar, AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como aquellos descritos por Murakami y col., *A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats*, Diabetes 47, 1841 - 1847 (1998), documento WO 01/21602 y en la patente de Estados Unidos 6.653.314, cuya descripción se incorpora en la presente memoria descriptiva por referencia, empleando dosis como las expuestas allí, cuyos compuestos designados como preferidos son los de preferencia para el uso en la presente memoria descriptiva.

Los inhibidores de aP2 adecuados incluyen los descritos en la solicitud de Estados Unidos n° de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y solicitud de Estados Unidos n° de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000, que emplean dosificaciones como las que se establecen en la presente memoria descriptiva.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen los descritos en los documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como describen Hughes y col., Biochemistry, 38(36), 11597 - 11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico) como describen Yamada y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas y 4- cianopirrolididas, como describen Ashwort y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, N° 22, páginas 1163 - 1166 y 2745 - 2748 (1996), los compuestos descritos en la solicitud de Estados Unidos n° de serie 10/899641, documento WO 01/868603 y la patente de EE.UU. 6.395.767, que emplean dosificaciones como las que se establecen en la presente memoria descriptiva.

Otras meglitinidas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissel).

Los ejemplos de agentes anti-hiperglucémicos adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se divulga en la Patente de EEUU N° 5.614.492), así como exenatida (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc), y los compuestos descritos en el documento WO 03/033671.

Los ejemplos de agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores

ES 2 318 570 T3

de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar, reguladores positivos de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácido biliar, proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, inhibidores de CETP, tales como CP-529414 (Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas de PPAR (como se divulga anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

5

Los inhibidores de MTP que se pueden emplear como se divulga anteriormente incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.595.872, Patente de EE.UU. N° 5.739.135, Patente de EE.UU. N° 5.712.279, Patente de EE.UU. N° 5.760.246, Patente de EE.UU. N° 5.827.875, Patente de EE.UU. N° 5.885.983 y Patente de EE.UU. N° 5.962.440.

10

Los inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 3.983.140, lovastina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se divulga en las Patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden usar en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.354.772, cerivastatina descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina descrita en las Patentes de EEUU N° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina (NK-104) de Nissan/Sankyo) descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.011.930, visastatina ((ZD-4522) de Shionogi-Astra/ Zeneca), como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 5.260.440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.753.675, análogos pirazol de derivados de mevalonolactona, como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.613.610, análogos indeno de derivados de mevalonolactona, como los descritos en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y derivados de los mismos, como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioico sustituido en posición 3), análogos imidazol de mevalonolactona como se divulga en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carbox-2-hidroxiopropanfosfónico como se divulga en la patente francesa N° 2.596.393, derivados de pirrol, furano y tiofeno 2,3-disustituidos como se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° 0221025, análogos naftilo de mevalonolactona como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.686.237, octahidronaftalenos tal como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° 0142146 A2, y derivados de quinolina y piridina, descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.506.219 y 5.691.322.

35

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa, tal como los descritos en el documento GB 2205837, son adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención.

40

Los inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, α -fosfonosulfonatos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.712.396, aquellos descritos por Biller y col., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, N° 10, pág. 1869 - 1871, que incluyen (fosfinilmetil)fosfonatos de isopreno así como otros inhibidores conocidos de la escualeno sintetasa, por ejemplo, como se divulga en las Patentes de Estados Unidos N° 4.871.721 y 4.924.024 y en Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996), de Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D.

45

Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para uso en la presente memoria descriptiva incluyen los pirofosfatos de terpeno descritos por P. Ortiz de Montellano y col., J. Med. Chem. 1977, 20, 243 - 249, el análogo A de farnesildifosfato y análogos de prescualenpirofosfato (PSQ - PP) como describieron Corey y Volante, en J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291 - 1293, fosfinilfosfonatos publicados por McClard, R.W. y col., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos publicados por Capson, T.L., en su defensa de Tesis Doctoral, Junio, 1987, Dep. Med. Chem. U. de Utah, Resumen, Índice, pág. 16, 17, 40 - 43, 48 - 51, Sumario.

50

Los derivados de ácido fibríco que se pueden usar en combinación con el compuesto de la fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrocil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados como se describieron en la Patente de Estados Unidos N° 3.674.836, siendo probucol y gemfibrocil los de preferencia, secuestrantes de ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secolex[®], Policexide[®]), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado N-sustituido de etanolamina), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 y CL-283.546 (derivados disustituidos de urea), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.759.923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e ionenos tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.027.009, y otros agentes reductores del colesterol sérico conocidos.

65

El inhibidor de ACAT que se puede usar en combinación con el compuesto de la fórmula I incluye los descritos en *Drugs of the Future* 24, 9 - 15 (1999), (Avasimibe); *The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters*, Nicolosi y col., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel). (1998), 137 (1),

77 - 85; *The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein*, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev (1998), 16 (1), 16 - 30; *RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor*, Smith, C., y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (1), 47 - 50; *ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals*, Krause y col., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173 - 98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; *ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents*, Sliskovic y col., Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204 - 25; *Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents*. 6. *The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity*. *Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT)*. 7. *Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl) methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemic activity*, Stout y col., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8 (6), 359 - 62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador positivo de la actividad del receptor LD2, tal como MD-700 (Taisho Pharmacertical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol adecuados para usar en combinación con el compuesto de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como aquellos descritos en *Atherosclerosis* 115, 45 - 63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

Los ejemplos de inhibidores del cotransportador ileal de Na+/ácido biliar adecuados para usar en combinación con el compuesto de la invención incluyen los compuestos que se divulgan en *Drugs of the Future*, 24, 425 - 430 (1999).

Los inhibidores de lipoxigenasa que se pueden usar en combinación con el compuesto de la fórmula I incluyen inhibidores de 15-ipoxygenasa (15-LO), tales como derivados de bencimidazol, como se divulga en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se divulga en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se divulga en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como describieron Sendobry y col. en *Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties*, *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199 - 1206, y Cornicelli y col., *15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease*, *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11 - 20.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos que se pueden usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen betabloqueantes adrenérgicos, bloqueantes del canal cálcico (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, incluyen clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafen del ácido etacrinico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamterene, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de la ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan y los compuestos descritos en la patente de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265), antagonista doble de ET/All (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutral (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor tiroideo, agonistas de 5HT2C (tales como Arena APD-356); antagonistas de MCHR1 tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona que concentra melanina (MCHR) (tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor que libera coricotropina, moduladores del receptor-3 de histamina (H3), inhibidores de 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de adinoptina, agentes de liberación o inhibidores de la recaptación de monoamina, un factor neurotrófico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® de Regeron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor de cannabinoide-1 (tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV-319 (Solvay)), y/o un agente anoréctico.

Los agonistas adrenérgicos beta 3 que se pueden emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064.

Los ejemplos de inhibidores de la lipasa que se pueden emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme).

El inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeron).

ES 2 318 570 T3

Los ejemplos de compuestos beta receptor tiroideo que se pueden emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen ligandos del receptor tiroideo, tales como los descritos en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio).

5 Los inhibidores de la recaptación de monoamina que se pueden emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

10 El agente anoréctico que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluye topiramato (Johnson & Johnson), dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

15 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con el compuesto de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Referencia Médica, así como en las patentes anteriormente indicadas o como de otra forma determinado por un experto habitual en la técnica.

20 Cuando los compuestos de la invención se utilizan en combinación con uno o más agente(s) terapéutico(s) de otro tipo, bien al mismo tiempo o bien de forma secuencial, se prefieren las relaciones de combinación e intervalos de dosificación siguientes:

25 Cuando el agente antidiabético de otro tipo es una biguanida, el compuesto de la fórmula I se empleará en una relación en peso a biguanida que variará entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 5:1.

30 El compuesto de la fórmula I se empleará en una relación en peso al inhibidor de glucosidasa que variará entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 50:1.

35 El compuesto de la fórmula I se empleará en una relación en peso a la sulfonilurea que variará entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,2:1 y aproximadamente 10:1.

40 El compuesto de la fórmula I se empleará en una relación en peso a la tiazolidindiona en una cantidad que variará entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,2:1 y aproximadamente 10:1.

45 Cuando está presente, el agente antidiabético de tiazolidindiona se puede emplear en cantidades que varían entre aproximadamente 0,01 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día que se pueden administrar en una sola dosis o dividida de una a cuatro veces al día.

50 De forma opcional, la sulfonilurea y la tiazolidindiona pueden estar incorporadas en un solo comprimido con el compuesto de la fórmula I en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg.

55 Cuando está presente, la metformina o sal de la misma se puede emplear en cantidades que varían entre aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2.000 mg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o dividida de una a cuatro veces al día.

60 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones bucales orales, por administración nasal o por vía parenteral, como se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 5.346.701 (TheraTech). 5.614.492 y 5.631.224.

65 El inhibidor de SGLT2 de la fórmula I se empleará en una relación en peso a la meglitinida, agonista de PPAR-gamma, agonista doble PPAR-alfa/gamma, inhibidor de α P2 ó inhibidor de DPP4, que varía entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 100:1, preferiblemente entre aproximadamente 0,2:1 y aproximadamente 10:1.

70 El compuesto de la fórmula I de la invención se empleará generalmente en una relación en peso al agente hipolipidémico (cuando esté presente), que variará entre aproximadamente 500:1 y aproximadamente 1:500, preferiblemente entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1:100.

75 Para la administración por vía oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad que variará entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 500 mg y preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

80 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

ES 2 318 570 T3

Para la administración por vía oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, en una cantidad que varía entre aproximadamente 1 y 2.000 mg, y preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 200 mg.

5 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 mg.

10 El inhibidor de la escualeno sintetasa se puede emplear en dosificaciones en una cantidad que varía entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2.000 mg y preferiblemente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 200 mg.

15 Una forma farmacéutica oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 mg.

20 El compuesto de la fórmula I se puede administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria descriptiva por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal, por vía parenteral, tal como por medio de técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, o inyección o infusión intrasternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tales como por pulverización por inhalación, por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos.

25 Para llevar a cabo un procedimiento preferido de la invención para tratar cualquiera de las enfermedades descritas en la presente memoria descriptiva, tal como diabetes y enfermedades relacionadas, se utilizará una composición farmacéutica que contenga uno o más del compuesto de la fórmula I, con o sin otro(s) agente(s) antidiabético(s) y/o agente(s) antihiperlipidémico(s) u otros tipos de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado a la forma de administración deseada, tales como vehículos, excipientes, aglutinantes farmacéuticamente aceptables y similares. Los compuestos se pueden administrar a especies de mamíferos que incluyen seres humanos, monos, perros, etc. por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, 30 cápsulas, perlas, gránulos o polvos, o se pueden administrar por vía parenteral en forma de preparaciones inyectables, o se pueden administrar por vía intranasal o en parches transdérmicos. Las formulaciones sólidas típicas contendrán desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg de un compuesto de la fórmula I. La dosis para adultos es preferiblemente de entre 10 y 2.000 mg por día, que se puede administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

40 Una preparación inyectable típica se puede producir colocando asépticamente 250 mg de compuestos de la fórmula I en un vial, secándolo por congelación asépticamente y sellándolo. Para su uso, se mezcla el contenido del vial con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

45 Se entenderá que el nivel de dosis específica y frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores entre los que se incluye la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación del fármaco, y gravedad de la afección particular.

50 La actividad inhibidora de SGLT2 del compuesto de la invención se puede determinar por medio de un sistema de ensayo como se establece a continuación.

Ensayo de actividad SGLT2

55 Se clonó la secuencia del ARNm de SGLT2 humano (GenBank # M95549) por medio de transcripción inversa y amplificación a partir de ARNm de riñón humano, usando técnicas de biología molecular convencionales. Se transfectó establemente la secuencia de ADNc en células CHO, y se analizó la actividad SGLT2 en clones esencialmente como describieron Ryan y col. (1994). La evaluación de inhibición de la actividad SGLT2 en una línea celular seleccionada clonalmente se realizó esencialmente como describieron Ryan y col., con las siguientes modificaciones. Las células se sembraron en placas de 10.000 ó 20.000 células por pocillo y se cultivaron en medio F-12 de Ham que contiene suero fetal bovino al 10% y 500 $\mu\text{g/ml}$ de geneticina. Las células aproximadamente al 90% de confluencia se analizaron 2 ó 3 días después de sembrar en placas. Las células se lavaron una vez con tampón con ausencia de sodio, que contenía HEPES/Tris 10 mM, N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 2,8 mM y MgSO_4 1,2 mM, pH 7,4. 60 Los inhibidores se analizaron en presencia de [^{14}C] AMG (α -metil-D-glucopiranosido) 10 μM en 8 concentraciones durante una incubación de 120 minutos en tampón libre de proteínas que contiene HEPES/Tris 10 mM, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 2,8 mM, y MgSO_4 1,2 mM, pH 7,4. La curva de respuesta se ajustó a un modelo de cuatro parámetros para determinar la concentración de inhibidor en una respuesta máxima media, reseñada como CI_{50} . Se

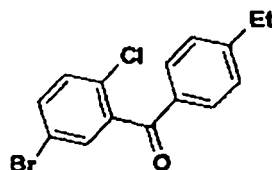
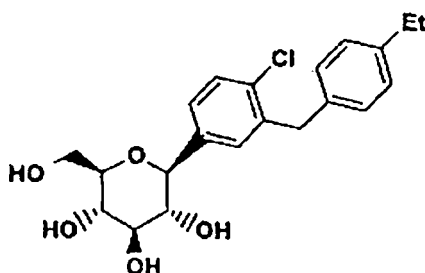
ES 2 318 570 T3

realizaron tres repeticiones por determinación. Los ensayos se interrumpieron lavando 3 veces en 1 X solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada en hielo que contiene floridina 0,5 mM, y después las células se lisaron en NaOH 50 μ l al 0,1%. Después de la adición de 200 μ l de líquido de centelleo MicroScint-40, las células se agitaron durante 1 hora, y entonces se cuantificó [14 C] AMG en un contador de centelleo TopCount. Se realizaron ensayos de control en ausencia del inhibidor con y sin NaCl y se generó una curva de respuesta a la dosis para la floridina en cada ensayo como control positivo.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA y Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney. *Kidney International* 45: 48 - 57.

Los siguientes Ejemplos de Trabajo sirven para ilustrar mejor, pero no limitar, las realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1



A. 5-Bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona

A un matraz de fondo redondo de 2 l que contiene una suspensión magnética agitada de ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico comercial (410 g, 1,74 mol) en 700 ml de CH_2Cl_2 se añadió cloruro de oxalilo (235 g, 1,85 mol) seguido de 1,5 ml de DMF. Para purgar el HCL resultante, el matraz se equipó con un tubo de tal forma que el gas se descargó sobre la superficie de una solución acuosa de KOH agitada. Cuando cesó el desprendimiento vigoroso de gas después de dos horas, se agitó la reacción homogénea durante toda la noche antes de la eliminación de los compuestos volátiles bajo vacío usando un rotavapor. El aceite resultante se solidificó durante la evacuación subsiguiente.

Después de disolver el cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo bruto en 530 ml de etilbenceno, la solución de color amarillo se enfrió a -3°C antes de añadir AlCl_3 (257 g, 1,93 mol) en porciones de ~ 30 g durante 60 minutos para asegurar que la temperatura no superaba los 10°C . Las cantidades copiosas de HCl gaseoso que comenzaron a desprenderse tras añadir el 60% de AlCl_3 se purgaron al pasar el gas por una solución concentrada de NaOH agitada. Si la reacción estuviera más concentrada, un agitador magnético no podría haber mantenido la agitación hasta terminar la adición del AlCl_3 . Después de agitar durante una hora a medida que el baño se calentaba a $\sim 15^\circ\text{C}$, se retiró el baño. Después de 4 horas a 20°C , el sirope espeso se vertió sobre hielo (1,5 kg). Posteriormente, una vez que la suspensión agitada se hubo enfriado, se añadió H_2O (1 l) antes de extraerse 4 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con HCl 1 N, 3 veces con KOH 1M, y 2 veces con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 . Los compuestos volátiles se retiraron usando primero un rotavapor y después por calentamiento a $\sim 60^\circ\text{C}$ a 133,3 Pa. El análisis ^1H RMN del aceite oscuro resultante reveló que el residuo era una mezcla 1:14 de isómeros orto/para. La disolución en hexano y seguida de filtración a través de lecho de gel de sílice retiró la mayor parte del color. La concentración del eluyente proporcionó 560 g (99%) de una mezcla 14:1 de 5-bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona/5-bromo-2-cloro-2'-etilbenzofenona.

5-Bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73 (δ , 2H, $J_{\text{AB}} = 8,2$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,295 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 8,2$ Hz), 2,72 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz), 1,27 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz).

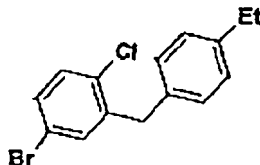
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), δ 193,13, 151,33, 140,49, 133,8, 133,52, 131,6, 131,44, 130,34, 130,16, 128,28, 120,44, 29,04, 15,02.

ES 2 318 570 T3

5-Bromo-2-cloro-2'-etilbenzofenona (señales distintivas)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,64 (q, 2H, $J=7,7$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J=7,7$ Hz),

^3C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28,9, 15,5,



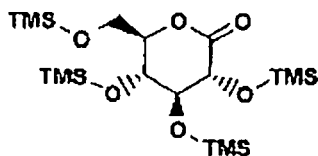
B. 5-Bromo-2-cloro-4'-etilidifenilmetano

A una solución agitada de Et_3SiH (400 ml, 3,45 mol) y 5-bromo-2-cloro-4'-etilbenzofenona (534 g, 1,65 mol) que contiene el ~7% de la cetona isomérica en 300 ml de TFA a 30°C se añadió $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,5 g, 0,01 mol). En minutos la temperatura aumentó llevando la solución a reflujo de forma violenta. Para prevenir este desprendimiento de calor moderado es necesario enfriar con un baño helado externo. Después de 1 hora, el análisis por HPLC reveló que la reacción estaba completa al 90%. Después de añadir un Et_3SiH (20 g) adicional y calentar durante toda la noche a 70°C, la reacción se completó al >95% por medio del análisis por HPLC. Después de enfriar, los compuestos volátiles se eliminaron por destilación bulbo a bulbo a presión reducida. El ~11 resultante de aceite gris claro se vertió en 11 de H_2O . La mezcla se extrajo 3 veces con hexano; las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con H_2O , 2 veces con Na_2CO_3 acuoso y 2 veces con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración usando un rotavapor, quedó ~1 l de aceite color ámbar claro transparente. Este material se concentró adicionalmente; se retiró el $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ (450 ml) por destilación a 79,98 Pa. Después de que la temperatura en el cabezal de destilación alcanzó 75°C, el calderín se dejó enfriar. El análisis ^1H RMN del calderín reveló que contenía una mezcla 8:1 de diarilmetano a $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$. La cristalización de esta mezcla se consiguió vertiendo el producto en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1,2 l) 10° al 85% fuertemente agitado. Después de la agitación durante varias horas, se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 frío y se secaron en vacío. El 5-bromo-2-cloro-4'-etilidifenilmetano (500 mg), obtenido en forma de un sólido con punto de fusión bajo que contiene $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ al ~1%, se usó sin purificación adicional.

Tiempo de retención de HPLC: 5,3 minutos, columna YMC S5 C-18, 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/min, detección a 220 nM; gradiente de 4 minutos de B al 0 - 100%, se mantiene 2 minutos a B al 100%. Disolvente A: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 10% + H_3PO_4 al 0,2%. Disolvente B: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 90%+ H_3PO_4 al 0,2%.

^1H RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 7,27 - 7,23 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 7,7$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J_{\text{AB}} = 7,7$ Hz), 2,63 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz),

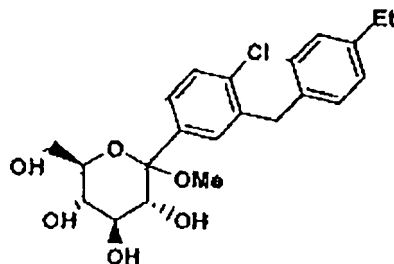
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 142,46, 141,08, 135,68, 133,64, 133,13, 130,85, 130,55, 128,83, 128,1, 120,0, 38,62, 28,43, 15,51.



C. 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucofuranosa

A una solución agitada a -5°C de gluconolactona (239 g, 1,34 mol) y N-metilmorfolina (1180 ml, 10,73 mol) en 2,4 litros de THF bajo Ar se añadió cloruro de trimetilsililo (1022 ml, 8,05 mol) a través de un embudo de adición, a una velocidad tal que la temperatura no superara 5°C. Después de 1 hora se calentó la reacción agitada hasta 35°C durante 5 horas tras lo cual se dejó enfriar hasta 20°C mientras que la reacción se agitó durante toda la noche. Después de diluir con 3,6 litros de tolueno, se enfrió la mezcla a 0°C - 5°C antes de añadir cuidadosamente 7 litros de H_2O a una velocidad tal que la temperatura no superara 10°C. Obsérvese que después de añadir la primera porción de H_2O se produce un desprendimiento de calor intenso. Después de mezclar, se dejaron separar las fases y a continuación se separaron. La fase orgánica se lavó con NaH_2PO_4 acuoso (2 l), H_2O (1 l), y salmuera (1 l). Posteriormente se concentró la fase orgánica en vacío usando un rotavapor; se recogió el aceite amarillo claro resultante dos veces en 250 ml de tolueno y se reconcentró para proporcionar 616 g.

D.



A una solución agitada a -78°C de 5-bromo-2-cloro-4'-etoxidifenilmetano (88 g, 0,28 mol) de la Parte B en 450 ml de THF/tolueno 1:2 seco bajo Ar se añadió lentamente n-BuLi 2,5 M (136 ml, 0,34 mol) en hexano a una velocidad que mantuviera la temperatura por debajo de -55°C . Después de agitar durante 10 minutos después de la adición, se transfirió esta solución por medio de una cánula a una solución agitada a -78°C de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucolactona (153 g, 0,33 mol) de la Parte C en tolueno (350 ml), a una velocidad que mantuviera la reacción por debajo de -55°C . La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C antes de interrumpir por medio de la adición de 400 ml MeOH que contenía ácido metansulfónico (28 ml, 0,45 mol). Se agitó la reacción toda la noche durante 18 horas a 20°C . El análisis por HPLC reveló un pico nuevo que por LC/MS corresponde a la masa del O-metilglucósido esperado. Una vez completa, se interrumpió la reacción por medio de la adición de NaHCO_3 (42 g, 0,5 mol) en 200 ml de H_2O . Si el pH no era ligeramente básico, se añadía más NaHCO_3 antes de la dilución dos veces con H_2O y 3 extracciones con EtOAc. Se lavaron las fracciones combinadas de EtOAc con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de concentrar usando un rotavapor, el aceite (140 g, puro al 90% por análisis HPLC) no se purificó adicionalmente, y en su lugar se llevó a la siguiente etapa en forma de una mezcla diastereomérica impura.

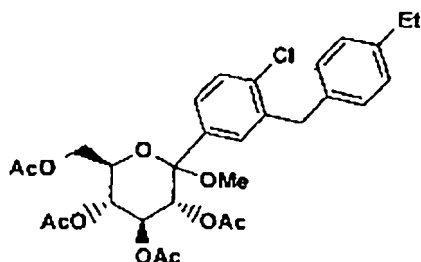
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (m, 4H), 5,14 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,03 (d, 1H, $J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz), 3,97 (d, 1H, $J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz), 3,80 - 3,70 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,53 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,14 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 144,4, 140,7, 138,94, 136,9, 132,51, 131,6, 130,96, 130,6, 130,2, 129,16, 103,36, 77,0, 74,86, 72,48, 64,27, 51:57, 41,33, 30,75, 17,9.

Tiempo de retención de HPLC: 4,28 minutos, puro al 90%, columna YMC S5 C-18, 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/min, detección a 220 nm; gradiente de 4 minutos de B al 0 - 100%, se mantiene 2 minutos a B al 100%. Disolvente A: MeOH/ H_2O al 10% + H_3PO_4 al 0,2%. Disolvente B: MeOH/ H_2O al 90%+ H_3PO_4 al 0,2%.

LC/MS: [M-OMe]+ 391, 393; [M+Na]+ 445, 447.

E.



Una solución de O-metilglucósido (206 g, 0,49 mol) de la Parte D en THF (1 l) que contenía diisopropiltilamina (465 g, 3,6 mol) y DMAP (0,5 g, 4,1 mmol) se enfrió hasta 0°C . Lentamente se añadió anhídrido acético (326 g, 3,19 mol) a una velocidad tal que la temperatura no superaba 5°C . Después de calentar gradualmente la solución hasta 20°C ; se agitó durante 10 horas, tras las cuales, el análisis por TLC reveló la completa conversión a tetraacetato. La reacción se interrumpió por medio de la adición de EtOAc (1,5 l) y H_3PO_4 acuoso (1,5 l) al 10%. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 1 vez con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentración en vacío. Se disolvió el aceite resultante dos veces en 300 ml de tolueno y se reconcentró para proporcionar un aceite espeso (300 g, pureza HPLC al 95%) que se usó sin purificación adicional de la mezcla diastereomérica impura resultante.

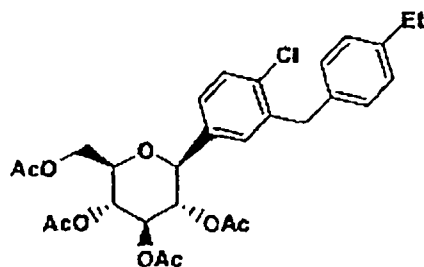
ES 2 318 570 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,38 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,2 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,11 (d, 2H, J_{AB} = 8,3 Hz), 7,04 (d, 2H, J_{AB} = 8,3 Hz), 5,56 (t, 1H, J = 9,7 Hz), 5,21 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 4,93 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 2 Hz), 4,12 (d, 1H, J_{AB} = 15,4 Hz), 4,02 (m, 1H), 4,018 (d, 1H, J_{AB} = 15,4 Hz), 3,10 (s, 3H), 2,606 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 2,097 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,72 sd (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J = 7,7 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170,7, 170,05, 169,47, 168,9, 142,2, 138,74, 136,4, 135,1, 134,7, 129,8, 129,4, 128,6, 128,0, 126,0, 100,02, 73,83, 71,33, 68,87, 68,77, 62,11, 49,43, 38,75, 28,4, 22,64, 20,68, 20,58, 20,16, 15,5.

Tiempo de retención de HPLC: 4,81 minutos, puro al 90%, columna YMC S5 C-18, 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/min, detección a 220 nM; gradiente de 4 minutos de B al 0 - 100%, se mantiene 2 minutos a B al 100%. Disolvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0,2%. Disolvente B: MeOH/H₂O al 90%+ H₃PO₄ al 0,2%.

F.



Una solución agitada del aceite bruto anterior (301 g, 0,51 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) que contenía un equivalente de H₂O (9 mg, 0,5 mmol) y Et₃SiH (188 g, 1,62 mol) se enfrió hasta -20°C antes de la adición de BF₃·Et₂O (1,45 ml, 1,02 mol). Durante la adición la temperatura se mantuvo a <0°C. Posteriormente la reacción se agitó durante 2 horas a 10°C y 18 horas a 15°C - 20°C antes de interrumpirse por medio de la adición de CH₂Cl₂ (500 ml) y H₂O (500 ml). Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa una vez con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO₃ acuoso y salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el Na₂SO₄ por filtración, se añadió Ac₂O (6,4 g, 65 mmol), diisopropiletilamina (9,5 g, 74 mmol) y DMAP (100 mg, 0,8 mmol). La solución se agitó a 20°C durante 18 horas para asegurar que cualquier hidroxilo glucósido que se hidrolizó durante la reducción y tratamiento se volvía a acetilar. El aceite, obtenido después de la concentración en vacío, se cristalizó después de la adición de EtOH. Después de la filtración la pureza de este material por HPLC era del 98%, la recristalización a partir del EtOH proporcionó el beta-C-glucósido tetraacetilado en forma de un sólido de color blanco (180 g, pureza al 99,8%. La conversión total para los procedimientos D - F fue del 61%.

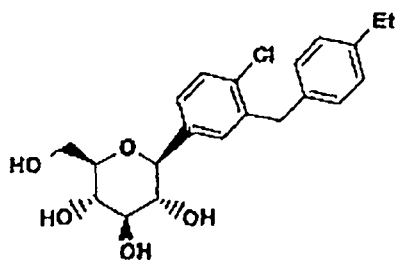
Tiempo de retención de HPLC: 4,74 minutos, puro al 100%, columna YMC S5 C-18, 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/min, detección a 220 nM; gradiente de 4 minutos de B al 0 - 100%, se mantiene 2 minutos a B al 100%. Disolvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0,2%. Disolvente B: MeOH/H₂O al 90%+ H₃PO₄ al 0,2%.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 2,2 Hz), 7,11 (d, 2H, J_{AB} = 8,5 Hz), 7,086 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,06 (d, 2H, J_{AB} = 8,5 Hz), 5,28 (t, 1H, J = 9,7 Hz), 5,20 (t, 1H, J = 9,7 Hz), 5,04 (t, 1H, J = 9,7 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 5 Hz), 4,135 (dd, 1H, J = 12 Hz, J = 5 Hz), 4,095 (d, 1H, J_{AB} = 7,7 Hz), 3,995 (d, 1H, J_{AB} = 7,7 Hz), 3,79 (m, 1H), 2,605 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 2,069 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J = 7,7 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 170,64, 170,3, 169,4, 168,7, 142,2, 138,78, 136,4, 135,1, 134,6, 129,9, 129,8, 128,7, 128,0, 125,9, 79,45, 76,1, 74,1, 72,5, 68,45, 62,2, 38,6, 28,4, 20,7, 20,6, 20,59, 20,2, 15,55.

LC-MS [M+NH₄+] a m/z 578,3

G.



ES 2 318 570 T3

A la suspensión blanca formada por agitación del beta-C-glucósido tetraacetilado (25 g, 44,6 mmol) de la parte F durante 5 minutos en 2:3 THF/MeOH (350 ml) bajo N₂ a 20°C se añadió LiOH·H₂O (2,0 g, 50 mmol) en H₂O (70 ml). Después de 15 minutos, la reacción era una solución opaca; después de 2,5 horas, la reacción se completó al 98% por medio del análisis por HPLC. La conversión aumentó al 99% después de agitar durante toda la noche, después de la cual se retiraron los compuestos volátiles usando un rotavapor de tal forma que se redujo el volumen a 150 ml. El residuo, después de la adición de KHSO₄ acuoso al 10% (100 ml) se diluyó adicionalmente con 100 ml de H₂O antes de extraerse 3 veces con EtOAc. Después de secar sobre Na₂SO₄, los compuestos volátiles se eliminaron usando un rotavapor y el aceite resultante en la cantidad mínima de EtOAc hizo espuma en vacío. La cantidad de EtOAc atrapada en este material se puede reducir por secado en vacío. Este sólido blanco no vidrioso se desprendió y se secó adicionalmente a 19,995 Pa a 25°C durante 24 horas para proporcionar 17,3 g de C-arilglucósido deseado que contenía el 6,7% mmol de EtOAc.

Tiempo de retención de HPLC: 4,21 minutos, puro al 98,8%, columna YMC S5 C-18, 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/min, detección a 220 nM; gradiente de 4 minutos de B al 0 - 100%, se mantiene 2 minutos a B al 100%. Disolvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0,2%. Disolvente B: MeOH/H₂O al 90%+ H₃PO₄ al 0,2%.

¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,34 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,7 Hz), 7,08 (superpuesto parcialmente al cuarteto AB, 4H), 4,1 -4,0 (m, 3H), 3,86 (d, 1H, J=11,6 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 5,3, 10,6 Hz), 3,46 - 3,26 (m, 4H) Hz), 2,57 (q, 2H, J=7 Hz), 1,19 (t, 3H, J = 7 Hz).

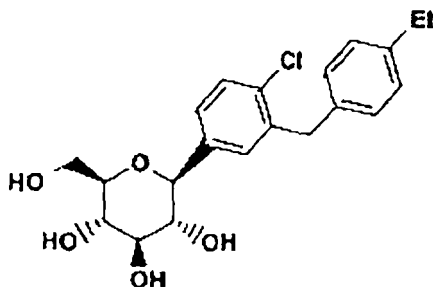
¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) δ 143,2, 140,0, 139,7, 138,1, 134,5, 131,98, 130,1, 129,8, 128,8, 128,2, 82,8, 82,14, 79,7, 76,4, 71,9, 63,1, 39,7, 29,4, 16,25.

MS [M+Na⁺] a m/z Teórico 415,1288; Observado 415,1293.

Análisis para C₂₁H₂₅ClO₅ · 0,07 EtOAc · 0,19 H₂O Calculado C 63,51, H 6,50, Cl 8,80; Encontrado C 63,63, H 6,63, Cl 8,82.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



I

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

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

3. Una combinación farmacéutica para la administración al mismo tiempo o secuencial de los distintos agentes terapéuticos que comprende un compuesto de la fórmula I y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que está constituido por un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiaterosclerótico y un agente reductor de lípidos.

4. La combinación farmacéutica como se define en la Reivindicación 3 que comprende el compuesto de la fórmula I y al menos un agente antidiabético.

5. La combinación como se define en la Reivindicación 4, en la que el agente antidiabético es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR-gamma, un agonista doble de PPAR-alfa/gamma, un inhibidor de α 2, un inhibidor de DPP4, un sensibilizador de insulina, un péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), un inhibidor de PTP1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucos-6-fosfatasa, insulina y una meglitinida.

6. La combinación como se define en la Reivindicación 4, en la que el agente antidiabético es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, isaglitazona, repaglinida, nateglinida, muraglitazar y peliglitazar.

7. La combinación como se define en la Reivindicación 4, en la que el compuesto de la fórmula I está presente en una relación en peso al agente antidiabético dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 300:1.

8. La combinación como se define en la Reivindicación 3, en la que el agente anti-obesidad es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un fármaco beta receptor tiroideo, un agonista 5HT2C, un antagonista MCHR1, un agonista del receptor de melanocortina, un antagonista del receptor de la hormona que concentra melanina, un modulador del receptor de galanina, un antagonista de orexina, un agonista de CCK, un antagonista de NPY1 o NPY5, un modulador de NPY2 y NPY4, un agonista del factor que libera coricotropina, un modulador del receptor-3 de histamina (H3), un inhibidor de 11-beta-HSD-1, un modulador del receptor de adinopectina, un inhibidor de la recaptación de monoamina, un factor neurotrófico ciliar, un factor neurotrófico derivado del cerebro, leptina o moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor de cannabinoide-1 y un agente anoréctico.

9. La combinación como se define en la Reivindicación 8, en la que el agente anti-obesidad es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por rimonabant, orlistat, sibutramina, topiramato, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y mazindol.

10. La combinación como se define en la Reivindicación 3, en la que el agente reductor de lípidos es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por un inhibidor de MTP, un inhibidor de CETP, un inhibidor de HMG CoA reductasa, un inhibidor de escualeno sintetasa, un derivado de ácido fibrico, un regulador positivo de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipooxigenasa y un inhibidor de ACAT.

11. La combinación como se define en la Reivindicación 10, en la que el agente reductor de lípidos es al menos un agente seleccionado del grupo que está constituido por pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, atavastatina, rosuvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato y avasimibe.

5

12. La combinación como se define en la Reivindicación 10, en la que el compuesto de la fórmula I está presente en una relación en peso respecto del agente reductor de lípidos dentro del intervalo desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 300:1.

10

13. Uso del compuesto de la fórmula I en la preparación de un medicamento para tratar o retrasar la progresión o el comienzo de la diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización retardada de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, o para aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad.

15

14. El uso de la Reivindicación 13, en el que tanto el compuesto de la fórmula I como al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que está constituido por un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiaterosclerótico y un agente reductor de lípidos, se usan en la fabricación de un medicamento en forma de una combinación farmacéutica para la administración al mismo tiempo o secuencial de dicho compuesto de la fórmula I y dicho al menos un agente terapéutico adicional.

20

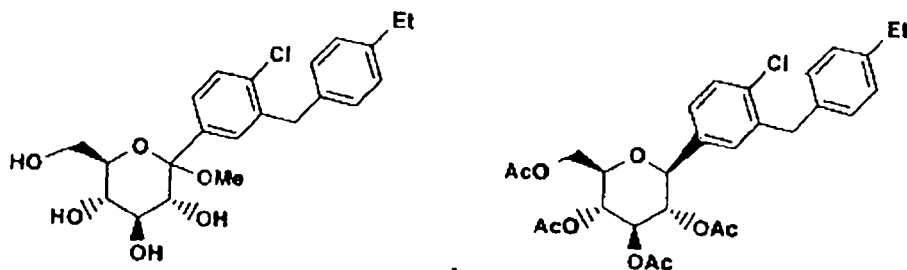
15. Uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes tipo II.

16. El uso de la Reivindicación 15, en el que tanto el compuesto de la fórmula I como al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que está constituido por un agente antidiabético, un agente para tratar las complicaciones de la diabetes, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetas, un agente antiaterosclerótico y un agente hipolipidémico se usan en la fabricación de un medicamento en forma de una combinación farmacéutica para la administración al mismo tiempo o secuencial de dicho compuesto de la fórmula I y dicho al menos un agente terapéutico de otro tipo.

30

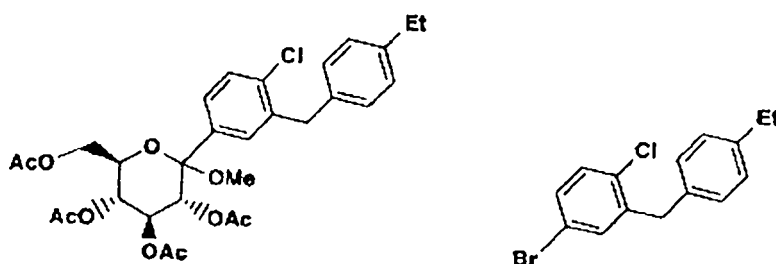
17. Un compuesto que tiene la estructura

35



40

45

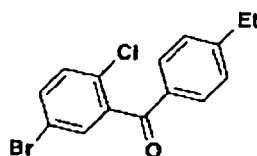


50

55

O

60



65