



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809423-3 A2



* B R P I 0 8 0 9 4 2 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/03/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:
A01N 43/04
A61K 31/70

(54) Título: USOS E COMPOSIÇÕES DE DERIVADOS DE PROBUCOL PARA O TRATAMENTO DE DIABETES **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 26/03/2007 US 60/920,099

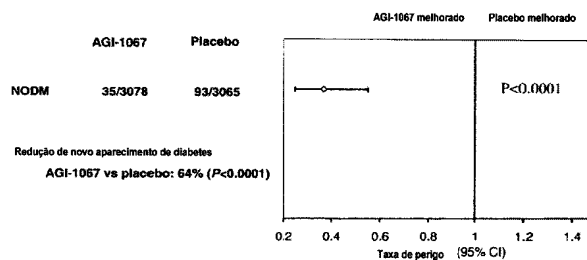
(73) Titular(es): Salutria Pharmaceuticals, LLC

(72) Inventor(es): Robert A. Scott

(74) Procurador(es): Flávia Salim Lopes

(86) Pedido Internacional: PCT US2008058245 de 26/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/118948de 02/10/2008



**USOS E COMPOSIÇÕES DE DERIVADOS DE PROBUCOL PARA O
TRATAMENTO DE DIABETES**

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica prioridade do Pedido
5 Provisional 60/920.099 depositado em 26 de março de 2007.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos e composições
farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia de diabetes e
desordens relacionadas, compreendendo a administração de
10 uma quantidade eficaz de um monoéster de probucol,
particularmente o éster de ácido monossuccínico, ou um sal
ou derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

O diabetes, igualmente referido como diabetes melito,
15 é uma síndrome caracterizada pela hiperglicemia resultando
do comprometimento absoluto ou relativo da secreção de
insulina e/ou ação da insulina (The Merck Manual of
Diagnosis and Therapy, 17^a Ed. Seção 2, Capítulo 13;
Berkow, R., Beers, M.H., and Burs. M.F Eds.; John Wiley &
20 Sons, 1999). É caracterizado como uma interrupção
progressiva no uso de glicose em relação à insulina normal.
Para funcionar adequadamente, o uso de glicose pelo corpo
deve incluir uma saída balanceada de insulina do pâncreas
para o transporte de glicose eficazmente para outros órgãos
25 e tecidos para o armazenamento. Qualquer desequilíbrio de
insulina ou perda de sensibilidade pode provocar um excesso
crônico de glicose levando ao diabetes.

Em 2006, de acordo com a Organização Mundial de Saúde,
pelo menos, 171 milhões de pessoas sofriam de diabetes. Sua
30 incidência está aumentando rapidamente e estima-se que até

o ano de 2030, esse número dobre. O Diabetes melito ocorre em todo o mundo, no entanto, é mais comum (especialmente o tipo 2), em países mais desenvolvidos.

Há pelo menos 20 anos, as taxas de diabetes na América do Norte aumentaram substancialmente. Segundo a Associação Americana de Diabetes, estima-se que um total de 20,8 milhões de pessoas nos Estados Unidos, cerca de 7,0% da população tem diabetes de alguma forma, e dessas pessoas, cerca de 6,2 milhões de pessoas não foram diagnosticadas. (<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>). Além disso, cerca de 54 milhões de pessoas devem ser atualmente prediabéticos.

O Teste de Glicose no Plasma em jejum (FPG) ou o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) são usados para diagnosticar diabetes ou prediabetes. Com o teste de FPG, o nível de glicose no sangue em jejum entre 100 e 125 mg/dl indica uma prediabetes. O nível de glicose no sangue em jejum de 126 mg/dl ou superior indica diabetes. No teste OGTT, o nível de glicose no sangue de uma pessoa é medido após jejum e duas horas depois de beber uma bebida rica em glicose. Se o nível de glicose no sangue após duas horas estiver entre 140 e 199 mg/dl, a pessoa testada tem uma prediabetes. Se o nível de glicose no sangue após duas horas estiver em 200 mg/dl ou mais, a pessoa testada tem diabetes.

Existem diversos tipos de diabetes. No diabetes tipo 1, (também chamado de diabetes melito insulino-dependente (DMID) ou diabetes infantil ou diabetes auto-imune), os pacientes produzem pouca ou nenhuma insulina, o hormônio que regula a utilização de glicose, pois o sistema

imunológico ataca as células do pâncreas que produzem e liberam a insulina. Quando essas células morrem, os níveis de açúcar no sangue aumentam. Em geral, o diabetes tipo I é caracterizado clinicamente por hiperglicemia e uma
5 propensão para desenvolver a cetoacidose diabética (CAD), onde o pâncreas produz pouca insulina ou nenhuma. Assim, as pessoas com diabetes tipo 1 precisam de injeção de insulina. O diabetes tipo 1, que representa 5% a 10% dos casos diagnosticados de diabetes, afeta, sobretudo, as
10 crianças, embora os adultos possam desenvolvê-la. Os fatores ambientais, genéticos e auto-imunes estão envolvidos no desenvolvimento deste tipo de diabetes.

O diabetes tipo 2, ou diabetes melito não insulino-dependente (DMNID) ou diabetes do adulto, geralmente se
15 desenvolve mais tarde na vida. A insulina ainda é produzida no organismo, porém os órgãos e tecidos perdem a sua capacidade de responder eficazmente a insulina. Embora o diabetes tipo 2 seja também caracterizado por hiperglicemia e resistência à insulina, que é freqüentemente associada
20 com obesidade abdominal/visceral, tem muito pouca ou nenhuma propensão à cetoacidose. Ela é tipicamente diagnosticada em pacientes com mais de 30 anos, e tem significativos, mas níveis variáveis de secreção de insulina em relação aos níveis de glicose plasmática. O CDC
25 estima que o diabetes tipo 2 pode representar cerca de 90% a 95% de todos os casos diagnosticados de diabetes. Os fatores de risco para o diabetes tipo 2 incluem idade avançada, obesidade, histórico familiar de diabetes, histórico prévio de diabetes gestacional, intolerância à
30 glicose, nenhuma atividade física e raça/etnia. Os afro-

americanos, hispano-americanos/latinos, índios americanos e alguns americanos asiáticos e Ilhas do Pacífico tem particularmente um alto risco para diabetes tipo 2.

5 O diabetes gestacional é o terceiro tipo de diabetes que se desenvolve em cerca de 4% de todas as gestações - cerca de 135.000 casos nos Estados Unidos a cada ano - e geralmente termina com a gravidez. Uma pequena porcentagem de diabetes pode resultar em síndromes genéticas específicas, cirurgia, drogas, desnutrição, infecções e
10 outras doenças.

Além disso, milhões de pessoas possuem uma condição chamada prediabetes. Eles possuem níveis normais de açúcar no sangue além do normal, mas não alto o suficiente para serem clinicamente denominados como diabéticos. Essas
15 pessoas possuem um risco extremamente elevado de desenvolver diabetes tipo 2. É sugerido que tanto a glicemia de jejum alterada (GJA) e a tolerância diminuída à glicose (TDG) sejam estados intermediários na transição da tolerância à glicose normal (TGN) para diabetes tipo 2 e
20 foram denominados como "prediabetes". Eles estão associados a um risco elevado de progressão para diabetes tipo 2. A produção de glicose hepática (HGP) é o principal determinante da glicose plasmática em jejum (FPG). Foi demonstrado que, na escala de não-diabéticos, o aumento da
25 concentração da glicose plasmática em jejum (FPG) está associada a uma ligeira diminuição na produção de glicose hepática (HGP) e uma acentuada diminuição na taxa de liberação de glicose. Durante o estado de jejum, a diminuição na liberação de glicose resulta no aumento da
30 concentração de FPG que estimula a secreção de insulina

basal. O aumento da concentração de insulina plasmática em jejum, por sua vez, inibe o HGP, atenuando o aumento da FPG. A taxa de glicose elevada no sangue em jejum nesses
5 liberação de glicose. (Rucha Jani, abstract of American Association of Clinical Endocrinologists Sixteenth Annual Meeting and Clinical Congress, April 11-16, 2007, Washington State Convention & Trade Center in Seattle.)

O excesso crônico de glicose associada ao diabetes
10 danifica os vasos sanguíneos do corpo e pode levar a muitas doenças relacionadas. Geralmente, altos níveis de glicose no plasma sanguíneo (hiperglicemia) podem levar a uma quantidade superior a normal de hemoglobina específica, HbA1c. A hiperglicemia persistente ou não-controlada que
15 ocorre com a diabetes está associada ao aumento da morbidade e mortalidade prematura. Muitas vezes, a homeostase da glicose anormal é associada direta e indiretamente à obesidade, hipertensão e alterações do metabolismo de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas,
20 bem como doenças metabólicas e hemodinâmicas. Os pacientes com diabetes melito tipo 2 possuem risco crescente de complicações macrovasculares e microvasculares. Em casos extremos, o diabetes pode levar à amputação de membros e à morte.

25 O diabetes também é a causa principal de problemas nos rins nos U.S. (ver American Kidney Fund, 2007; Middleton, et al. (2006) The unrecognized prevalence of chronic kidney disease 2008/058245 in diabetes. Nephrology Dialysis Transplantation 21(1):88-92). De fato, quase 45% de todos
30 os casos de problemas nos rins são causados por diabetes.

Remédios e dieta podem ajudar a controlar o diabetes e prevenir complicações, mas algumas pessoas podem ainda desenvolver doença renal, mesmo com bons cuidados médicos.

Outras condições relacionadas ao diabetes listadas
5 pelo CDC incluem: doenças do sistema nervoso, que muitas vezes inclui a sensação ou dor atenuada nos pés ou mãos, retarda a digestão dos alimentos no estômago, síndrome do túnel do carpo, e outros problemas neurológicos, doença periodontal, que é um tipo de doença da gengiva que pode
10 levar à perda de dentes, complicações na gravidez, incluindo máformação congênita e morte do feto, e outras complicações, como cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não cetótico. Muitos pacientes que possuem resistência à insulina ou diabetes tipo 2 também possuem
15 diversos sintomas que juntos são denominados síndrome X ou síndrome metabólica.

Terapias Atuais para Diabetes

O controle terapêutico da homeostase da glicose, metabolismo lipídico, obesidade e hipertensão são
20 considerados de extrema importância na administração clínica e tratamento do diabetes melito. A falta de produção de insulina pelo pâncreas faz com o diabetes tipo 1 seja de difícil controle. O tratamento, em geral, requer um regime estrito de estilo de vida, incluindo diversas
25 injeções diárias de insulina.

As drogas atuais usadas para administrar o diabetes tipo 2, normalmente estão incluídas em cinco classes de compostos: as biguanidas, tiazolidinedionas, a sulfoniluréias, derivados do ácido benzóico e inibidores de
30 alfa-glucosidase. Acredita-se que as biguanidas, tais como

metformina, previnem a gliconeogênese hepática excessiva. Acredita-se que as tiazolidinedionas atuem ao aumentar a taxa de eliminação de glicose periférica. As sulfonilurêias, tais como tolbutamida e glibenclamida, os
5 derivados do ácido benzóico, como a repaglinida e os inibidores de alfa-glucosidase, como a acarbose, reduzem a glicose plasmática principalmente por estimular a secreção de insulina. Um tratamento amplamente utilizado envolve a administração de meglitinida ou sulfonilurêias (por
10 exemplo, tolbutamida ou glipizida), que são secretagogos de insulina. Essas drogas aumentam o nível plasmático de insulina ao estimular as células beta pancreáticas para eliminar mais insulina. Os baixos níveis de glicose plasmática perigosos podem ser resultado da administração
15 de insulina e/ou secretagogos de insulina e o aumento do nível de resistência à insulina pode ocorrer.

As biaguanidas são outra classe de drogas que são amplamente usadas para o tratamento de diabetes tipo 2. As duas biguanidas mais conhecidas, fenformina e metformina,
20 causam algumas correções de hiperglicemia, sem risco de provocar hipoglicemia. No entanto, a fenformina e a metformina podem induzir a acidose lática e náusea/diarréia.

As glitazonas (isto é, 5-benziltiazolidina-2-4-dionas)
25 podem melhorar a hiperglicemia e outros sintomas do diabetes tipo 2. Esses agentes aumentam substancialmente a sensibilidade à insulina no músculo, fígado e tecido adiposo em diversos modelos de animais do diabetes tipo 2, resultando na correção parcial ou total dos níveis elevados
30 de glicose plasmática sem a ocorrência de hipoglicemia. As

glitazonas, que são atualmente comercializadas (rosiglitazona e pioglitazona) são agonistas do subtipo gama (PPAR) de receptor ativado de proliferador peroxissoma. Acredita-se que o agonista gama PPAR, em
 5 geral, seja responsável pela sensibilização de insulina diminuída que é observada nas glitazonas.

Derivados de Probucol

Os derivados de probucol foram desenvolvidos como terapêuticos, por exemplo, para o tratamento de doenças
 10 cardiovasculares e como agentes anti-inflamatórios. O Probucol contém dois grupos hidroxila e pode ser modificado para formar derivados mono-substituídos ou di-substituídos. Os monoésteres e éteres de probucol foram apresentados como sendo úteis no tratamento de doenças inflamatórias, como
 15 artrite reumatóide, osteoartrite, asma e dermatite. Os métodos para o tratamento de rejeição de transplante utilizando derivados de mono-substituídos de probucol também foram descritos. Ver Patente U.S. nos. 6.670.398 e 7.087.645.

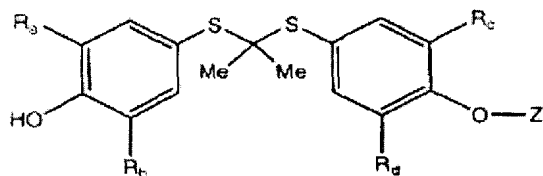
20 Patente U.S. No. 5.262.439 a Parthasarathy divulga análogos de probucol com maior solubilidade em água em que um ou ambos os grupos hidroxila são substituídos por grupos éster que aumentam a solubilidade em água dos compostos. Uma série de patentes francesas divulgam que alguns
 25 derivados de probucol são agentes hipocolesterolêmico e hipolipêmico: FR 2168137 (ésteres bis-4-hidroxifeniltioalcano); FR 2140771 (ésteres alcanóico fenóxi tetralinil de probucol); FR 2140769 (derivados ácido benzofuriloxialcanóico de probucol); FR 2134810 (bis-(3-
 30 alquila-5-t-alquila-4-tiazola-5-carboxi)feniltio)alcanos;

FR 2133024 (bis-(4 nicotmoiloxifeniltio)-propanos; e FR 2130975 (bis(4- fenoxialcanoiloxi)feniltio) alcanos).

A patente européia No. 0348203 para Shiongi Seiyaku Kabushiki Kaisha divulga tioésteres fenólicos que inibem a
 5 desnaturação de LDL e a incorporação de LDL por macrofages. Os derivados do ácido hidroxâmico destes compostos são divulgados na patente européia no. 0405788 para Shiongi Seiyaku Kabushiki Kaisha e são considerados úteis para o
 10 tratamento da arteriosclerose, úlcera, inflamações e alergias. Os derivados de carbamoíla e ciano de tioéteres fenólicos são divulgados na patente U.S. No. 4.954.514 para Kita, et al.

O WO 98/51662 (também patente U.S. no. 6.121.319) e o WO 98/51289 (também patente U.S. no. 6.147.250) para
 15 AtheroGenics, Inc. descrevem alguns derivados de probucol e seu uso para o tratamento de desordens mediadas incluindo desordens inflamatórias e cardiovasculares.

O WO 01/70757 (também patente U.S. no. 6.852.878) para AtheroGenics, Inc. também descrevem o uso de alguns
 20 tioéteres da seguinte fórmula e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



25

onde

R_a, R_b, R_c e R_d são independentemente qualquer grupo que não afete de modo adverso as propriedades desejadas da molécula, incluindo hidrogênio, alquila, alquila
 30 substituída, arila, arila substituída, heteroarila,

heteroarila substituída, alquarila, alquarila substituída, aralquila ou aralquila substituída; e Z é (i) um carboidrato substituído ou insubstituído, (ii) um alditol substituído ou insubstituído, (iii) C₁₋₁₀ alquila ou C₁₋₁₀ alquila substituído, terminado por ácido sulfônico, (iv) C₁₋₁₀ alquila ou C₁₋₁₀ alquila substituído terminado por ácido fosfônico, (v) C₁₋₁₀ alquila-O-C(O)-C₁₋₁₀ alquila substituída ou insubstituída, (vi) C₃₋₁₀ alquila polihidroxilado de cadeia reta; (vii) -(CR₂)₁₋₆-COOH, onde R é independentemente hidrogênio, halo, amina ou hidroxí e onde, pelo menos, um dos substituintes de R não é hidrogênio; ou (viii) -(CR₂)₁₋₆-X, onde X é arila, heteroarila ou heterociclo e R é independentemente hidrogênio, halo, amina ou hidroxí.

Meng et al. divulga uma série de inibidores fenólicos de expressão induzível TNF de VCAM-I com antioxidante concorrente e propriedades moduladoras de lipídio. Os compostos divulgados tem demonstrado eficácia em modelos de animais com arteriosclerose e hiperlipidemia. (Novel Phenolic Antioxidants as Multifunctional Inhibitors of Inducible VCAM-I Expression for Use in Atherosclerosis, Bioorganic & Med. Chem Ltrs. 12(18), 2545-2548, 2002).

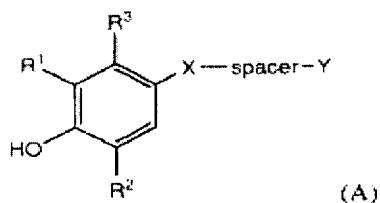
O WO2006/007508 para AtheroGenics, Inc. (também Publicação Patente U.S. no. 20060058268) descreve métodos para o tratamento de algumas doenças microvasculares relacionadas ao diabetes, incluindo neuropatia, nefropatia e retinopatia em um mamífero, o método compreendendo a administração ao mamífero de uma quantidade efetiva de determinados derivados de probucol. Devido à elevada e crescente incidência de diabetes no mundo, se faz

necessário fornecer novas terapias para o seu tratamento.

Portanto, é objeto da presente invenção fornecer composições e métodos farmacêuticos para o tratamento ou profilaxia do diabetes e desordens relacionadas.

5 SUMÁRIO

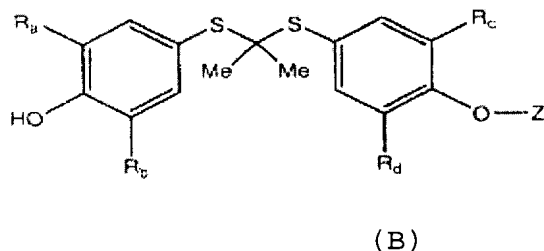
Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para o tratamento e profilaxia do diabetes, uma condição de prediabetes ou desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo administrar um composto da
10 fórmula (A) ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas:



onde

X, Y, espaçador, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são aqui definidos,

Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para o tratamento e profilaxia do diabetes, uma condição de
20 prediabetes ou desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo administrar um composto da fórmula (B) ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas:

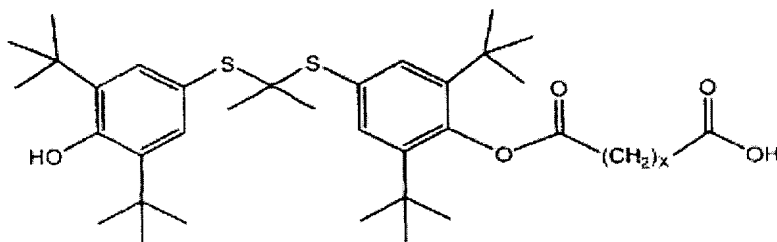


onde Z, R_a , R_b , R_c e R_d são aqui definidos.

30 Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para

o tratamento e profilaxia do diabetes, uma condição de prediabetes ou desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo administrar um composto de fórmula I:

5



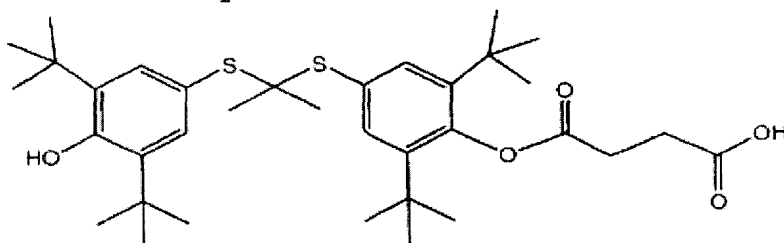
(I)

10

onde x é selecionado entre 1, 2, 3 ou 4; ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

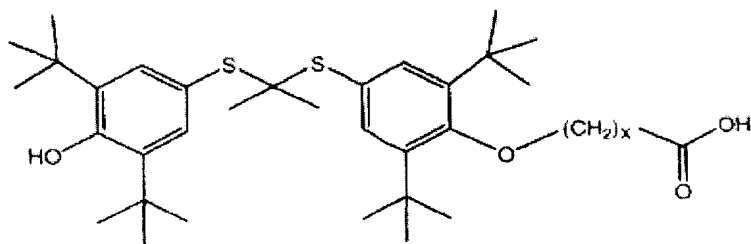
Em uma submodalidade, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol de estrutura:

15



Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para o tratamento e profilaxia do diabetes, uma condição de prediabetes ou desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo administrar um composto de fórmula II:

25



(II)

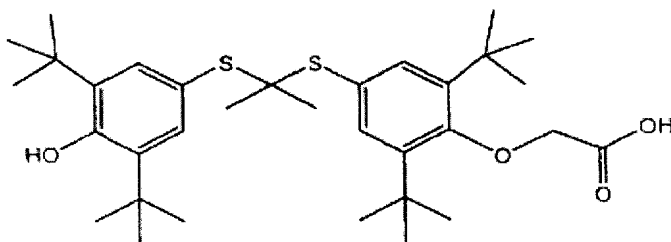
onde x é selecionado entre 1, 2, 3 ou 4;
ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado

30

farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade específica, x é 1. Em outra modalidade, x é 2. Em outra modalidade, x é 3. Em outra modalidade, x é 4.

Em uma modalidade, o composto é de estrutura:

5



10

Em uma modalidade, é apresentado um método de profilaxia de um hospedeiro com risco de desenvolvimento de diabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

15

Em uma modalidade, é apresentado um método de tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com diabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

20

Em uma modalidade, o hospedeiro em risco de ou diagnosticado com diabetes está em risco ou diagnosticado com diabetes tipo 2.

25

Em uma modalidade, é apresentado um método de controle de glicemia um hospedeiro em necessidade, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de

30

probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, é apresentado um método de aumento de sensibilidade de insulina em um hospedeiro em
5 necessidade, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

10 Em uma modalidade, é apresentado um método de tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com condição de prediabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para a profilaxia ou tratamento de desordens relacionadas ao diabetes em um hospedeiro,
20 compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

25 Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia da falha nos rins em um hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um éster ácido monossuccínico de
30 probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster,

derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em um aspecto da invenção, é apresentado um método ou composição para o tratamento ou profilaxia de diabetes, uma condição de prediabetes ou desordens relativas ao diabetes, 5 que compreende a administração em um paciente em necessidade de tal tratamento com uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II ou sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas em 10 combinação ou alternância com, pelo menos, um composto selecionado entre biguanida, tiazolidinediona, sulfoniluréia, derivado de ácido benzóico e um inibidor de alfa-glicosidase.

Em algumas modalidades, o hospedeiro que precisa de 15 tratamento foi diagnosticado com baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, retinopatia, nefropatia, neuropatia, Síndrome X ou outras desordens onde a resistência à insulina é um componente.

Em algumas modalidades, é apresentado um método para 20 redução de riscos de seqüelas adversas associadas à síndrome metabólica em um hospedeiro que precisa de tal tratamento que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de Fórmula A, B, I, II ou sal farmacêuticamente aceitável, 25 éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade específica, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol.

Em um aspecto da invenção, é apresentado um método ou composição para o tratamento ou profilaxia de diabetes, uma 30 condição de prediabetes ou desordens relativas ao diabetes,

que compreende a administração em um paciente em
necessidade de tal tratamento com uma quantidade efetiva de
éster ácido monossuccínico de probucol, sal
farmaceuticamente aceitável, éster, derivado
5 farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em um aspecto da invenção, é apresentado um método ou
composição para o tratamento ou profilaxia de diabetes, uma
condição de prediabetes ou desordens relativas ao diabetes,
que compreende a administração em um paciente em
10 necessidade de tal tratamento com uma quantidade efetiva de
éster ácido monossuccínico de probucol, ou sal
farmaceuticamente aceitável, éster, derivado
farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas em
combinação ou alternância com, pelo menos, um composto
15 selecionado entre biguanida, tiazolidinediona,
sulfoniluréia, derivado de ácido benzóico e um inibidor de
alfa-glicosidase.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra um gráfico de novos aparecimentos do
20 diabetes melito durante o teste de AGI1067 (o éster ácido
monossuccínico de probucol) e placebo.

A figura 2 mostra os gráficos de poucas mudanças na
glicose no sangue de diabéticos e não diabéticos.

A figura 3 mostra os gráficos de mudanças absolutas na
25 glicose no sangue de diabéticos e não diabéticos.

A figura 4 mostra um gráfico da mudança no estado dos
sujeitos com glicose de jejum alterada na linha-base.

A figura 5 mostra um gráfico de alcance de controle de
sujeito que tinha diabetes incontrolável na linha-base.

30 A figura 6 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em

relação à insulina na sua linha-base.

A figura 7 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em relação à Pioglitazona na sua linha-base.

5 A figura 8 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em relação à Metformina na sua base.

A figura 9 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em relação à Rosiglitazona na sua linha-base.

A figura 10 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em relação à Glibenclamida na sua linha-base.

10 A figura 11 mostra a mudança de HbA1c em sujeitos em relação aos diversos agentes na sua base.

A Figura 12 mostra a variação da taxa de filtração glomerular estimada para os sujeitos em relação aos ésteres de ácidos monossuccínicos de probucol versus placebo.

15 A figura 13 mostra a mudança percentual de linha-base do eGFR.

A figura 14 é um gráfico de mudança de linha-base do eGFR em diabéticos.

20 A figura 15 é uma tabela que mostra a taxa de alguns eventos que possivelmente estão relacionados ao controle de diabetes.

A figura 16 é um gráfico de mudança absoluta no eGFR

A figura 17 é um gráfico de mudança absoluta no eGFR em comparação entre sujeitos diabéticos e não diabéticos.

25 A figura 18 é um gráfico que mostra a mudança no FPG para sujeito não diabéticos a partir da linha-base.

A figura 19 é um gráfico que mostra a mudança no FPG para sujeito não diabéticos a partir da linha-base.

30 A figura 20 mostra gráficos que apresentam a mudança na glicose em relação aos sujeitos diabéticos e não

diabéticos a partir da linha-base.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

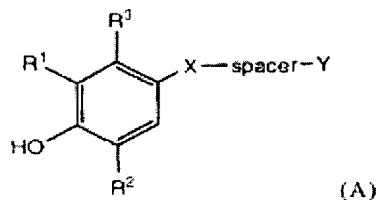
Verificou-se que alguns monoésteres de probucol são úteis no tratamento ou profilaxia da diabetes e desordens relacionados, em especial no tratamento do diabetes tipo 2. Verificou-se que estes compostos são úteis para reduzir o aparecimento do diabetes, bem como a sua progressão, ao reduzir os níveis de glicose total no sangue e ao reduzir os níveis de HbA1C.

Compostos

A invenção, em geral, fornece um método para o tratamento ou profilaxia do diabetes, uma condição prediabetes ou desordens relacionadas ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo a administração de um composto de fórmula (A) ou (B) ou fórmulas mais específicas (I) ou (II), bem como as seguintes submodalidades. Em geral, os compostos que podem ser usados na invenção incluem os compostos divulgados na Patente U.S. no. 6,147,250.

Fórmula A

Em uma modalidade, a invenção fornecer um método para o tratamento ou profilaxia do diabetes, uma condição prediabetes ou desordens relacionados ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo a administração de um composto de fórmula (A)



onde

X é O, S, SO, SO₂, CH₂, ou NH;

"espaçador" é um grupo selecionado entre o grupo que consiste em- $(\text{CH}_2)_n$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$, $-(\text{CH}_2\text{O})$ -, $-(\text{OCH}_2)$ -, $-(\text{SCH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2\text{S})$ -, $-(\text{arila-O})$ -, $-(\text{O-arila})$ -, $-(\text{alquila-O})$ -, $-(\text{O-alquila})$ -, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{S-C(S)-}$, $-\text{C(O)-O-}$ e $-\text{C(S)-S-}$; n é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

Y é arila, heteroarila, alquila, alcóxi, alcóxialquila, alquilatio, alquiltioalquila, alquilsulfinila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonila, alquilsulfonilalquila, onde qualquer um destes grupos são opcionalmente substituído, NH_2 , NHR , NR_2 , $\text{SO}_2\text{-OH}$, OC(O)R , C(O)OH , C(O)OR , C(O)NH_2 , C(O)NHR , C(O)NR_2 , SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 ;

R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- C(O)OH , alquila- C(O)O-alquila , alquila- C(O)O-arila arila, alcarila, aralquila, heteroarila, onde qualquer um destes grupos são opcionalmente substituído, ou quando ligados a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros;

R^1 e R^2 são independentemente alquila, arila, heteroarila, alcarila ou aralquila ramificada ou de cadeia reta, onde qualquer um desses grupos são opcionalmente substituídos por halogênio, alquila, nitro, amina, alquilamina, dialquilamina, acila ou acilóxi; e

R^3 e R^4 são independentemente um grupo que não afeta de alguma forma as propriedades da molécula, incluindo H, halogênio ou R^1 .

Em uma modalidade mais específica, o composto é de Fórmula A na qual X é S, SO ou SO_2 ; "espaçador" é $-(\text{CH}_2)_n$ - ou $-(\text{CH}_2)_n\text{CO-}$; Y é arila, heteroarila, alquila, acilóxi,

onde qualquer um destes grupos são opcionalmente substituído, NH_2 , NHR ou NR_2 ; R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- COOH , alquila- COOalquila , alquila- COOarila , heteroarila ou heteroarila substituída
 5 por nitro, ou

quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente cadeia reta, ramificado ou alquila C_{1-10} cíclica; e R e R^4 são
 10 independentemente hidrogênio, halogênio ou R^1 .

Em outra modalidade dos compostos de Fórmula A, X é S , SO ou SO_2 ; "espaçador" é $-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$; Y é arila, heteroarila, alquila, acilóxi, onde qualquer um desses grupos são opcionalmente substituídos, NH_2 , NHR ou NR_2 ,
 15 onde R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- COOH , alquila- COOalquila , alquila- COOarila , heteroarila ou heteroarila substituída por nitro ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes que podem ser combinador para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2
 20 são independentemente C_{1-5} alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta; e R^3 e R^4 são independentemente H .

Em outra modalidade de fórmula A, X é S , SO ou SO_2 ; "espaçador" é $-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{CO-}$; Y é alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta, substituído ou insubstituído
 25 por um ou mais OC(O)R , SO_2OH , C(O)OH ou C(O)OR , uma arila que seja substituída ou insubstituída por uma ou mais alquila, alquenila, alquinila, halo, nitro, hidróxi, COOH , COOR , CONH_2 , CONHR , CONR_2 , $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli- hidroxissubstituída de
 30 cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO_2OH , SO_2NH_2 ,

SO₂NHR, SO₂NR₂ ou OCOR, heteroarila que seja substituída ou insubstituída por uma ou mais alquila, alquenila, alquinila, CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR, NH₂, NHR, NR₂ ou OCOR; R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-
 5 COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila ou heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são
 10 independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO-; Y é arila, uma arila que é mono- ou polisubstituída por alquila, alquenila, alquinila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR,
 15 CONH₂, CONHR, CONR₂, -(CH₂)_m-OH, onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli- hidroxisubstituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ ou OCOR, heteroarila que seja substituída ou insubstituída por uma ou mais alquila, alquenila,
 20 alquinila, CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR, NH₂, NHR, NR₂ ou OCOR; R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila ou heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se
 25 combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de Fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-
 30 10; Y é fenila; fenila que é mono- ou polisubstituída por

alquila, alquenila, alquinila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, -(CH₂)_m-OH onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli-hidróxi-substituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂,
 5 SO₂NHR, SO₂NR₂, ou OCOR, onde R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, arila, heteroarila ou heteroarila substituída por nitro ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes que podem ser
 10 combinados para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅; R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é fenila, fenila que é mono- ou polisubstituída por alquila,
 15 alquenila, alquinila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, -(CH₂)_m-OH, onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli- hidroxisubstituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ ou OCOR; R é alquila, alquenila, alquinila, alquila-
 20 COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, arila, heteroarila ou heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; o grupo R pode ser substituído ainda por alquila, alquila-
 25 COOH, alquila-COOalquila ou alquila-COOarila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-
 30 10; Y é fenila, fenila que é mono- ou polisubstituída por

alquila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, -(CH₂)_m-OH, onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli- hidroxissubstituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ ou OCOR; R é

5 alquila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, arila, heteroarila ou heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila;

10 e R³ e R⁴ são independentemente H. .

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n onde n é 0-10; Y é fenila, fenila que é mono- ou polisubstituída por alquila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR, CONH₂, CONHR,

15 CONR₂, -(CH₂)_m-OH, onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou poli- hidroxissubstituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SONR₂ ou OCOR; R é alquila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, ou furanila substituída por nitro, ou quando

20 ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de Fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador'" é - (CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é fenila; fenila que é mono- ou polisubstituída por alquila, halo, nitro, hidróxi, COOH, COOR, CONH₂, CONHR,

25 CONR₂, -(CH₂)_m-OH onde m é 0-10, haloalquila, alquila mono- ou polisubstituída de cadeia ramificada, um grupo carboidrato, SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₃, ou OCOR; R é

30

alquila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila ou furanila substituída por nitro ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes que podem ser combinados para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é heteroarila; heteroarila que é mono- ou polisubstituída por alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é heteroarila; heteroarila que é mono- ou polisubstituída por alquila, alquenila, alquinila, CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR, onde R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de Fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n-CO-; n é 0-10; Y é heteroarila, substituída ou insubstituída por um ou mais

alquila, alquênila, alquinila, CH_2NH_2 , CH_2NHR , CH_2NR_2 , COOH , COOR , onde R é alquila, alquênila, alquinila, arila, alquila- COOH , alquila- COOalquila , alquila- COOarila , heteroarila, heteroarila ou heteroarila substituída por
 5 nitro ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes que podem ser combinados para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente C_{1-5} alquila; e R^3 e R^4 são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S,
 10 SO ou SO_2 ; "espaçador" é $-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$; n é 0-10; Y é isoxazolila ou furanila que pode ser opcionalmente substituído por mono- ou polisubstituída por alquila, alquênila, alquinila, CH_2NH_2 , CH_2NHR , CH_2NR_2 , COOH , COOR onde R é alquila, alquênila, alquinila, arila, alquila-
 15 COOH , alquila- COOalquila , alquila- COOarila , heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente C_{1-5} alquila; R^3 e R^4 são
 20 independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO_2 ; "espaçador" é $-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$; onde n é 0-10; Y é isoxazolila que pode ser opcionalmente substituída por mono- ou polisubstituída por alquila,
 25 alquênila, alquinila, CH_2NH_2 , CH_2NHR , CH_2NR_2 , COOH , COOR onde R é alquila, alquênila, alquinila, arila, alquila- COOH , alquila- COOalquila , alquila- COOarila , heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se
 30 combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são

independentemente C_{1-5} alquila; R^3 e R^4 são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é $-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_n-CO-$; onde n é 0-10; Y é furanila que pode ser opcionalmente substituída por mono- ou polisubstituída por alquila, alquenila, alquinila, CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR onde R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente C_{1-5} alquila; R^3 e R^4 são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é $-(CH_2)_n-$ ou $(CH_2)_n-CO$ onde n é 1-10; Y é NH₂, NHR ou NR₂ onde R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila-COOH, alquila-COOalquila, alquila-COOarila, heteroarila, heteroarila substituída por nitro, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente C_{1-5} alquila; e R^3 e R^4 são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é $-(CH_2)_n-$ ou $-(CH_2)_n-CO-$ onde n é 0-10; Y é NH₂, NHR ou NR₂ onde R é alquila, ou

quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R^1 e R^2 são independentemente C_{1-5} alquila; e R^3 e R^4 são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é NH₂, NHR ou NR₂ onde R é alquila ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para
 5 formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é NH₂,
 10 NHR ou NR₂ onde R é alquila ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

15 Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é selecionado entre o grupo que consiste de alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta, alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta substituída por
 20 OCOR, SO₂OH, COOH ou COOR e OCOR, onde R é alquila, alquenila, alquinila e arila, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são
 25 independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é selecionado entre o grupo que consiste de alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta, alquila
 30 cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta substituída por

OCOR, SO₂OH, COOH ou COOR e OCOR, onde R é alquila, ou quando ligado a um átomo de nitrogênio, dois grupos R adjacentes podem se combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é selecionado entre o grupo que consiste de alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta, alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta substituída por OCOR, SO₂OH, COOH ou COOR e OCOR, onde R é alquila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO, ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é selecionado entre o grupo que consiste de alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta, alquila cíclica ou cadeia ramificada ou cadeia reta substituída por OCOR, onde R é alquila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-CO- onde n é 0-10; Y é OCOR, onde R é alquila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S, SO ou SO₂; "espaçador" é -(CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é OCOR, onde R é alquila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em outra modalidade de compostos de fórmula A, X é S,

SO ou SO₂"; "espaçador" é - (CH₂)_n- onde n é 0-10; Y é OCOR, onde R é alquila; R¹ e R² são independentemente C₁₋₅ alquila; e R³ e R⁴ são independentemente H.

Em algumas modalidades particulares, os compostos
5 úteis no tratamento ou profilaxia de diabetes, desordens
pré-diabéticas ou condições relacionadas à diabetes incluem
compostos de fórmula (A) como se segue:

A-1. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=CH₂-; Y=4-carboximetilfenila;

10 A-2. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y=4-nitrofenila;

A-3. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador" =-(CH₂)₂-; Y=4-nitrofenila;

15 A-4. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y= 2-carboxietila;

A-5. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y=3-5-di-t-butil-4-
carboxipropanoiloxifenila;

20 A-6. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador" =-CH₂-; Y=4-carboxifenila;

A-7. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y= 1-acetilóxi-1-metiletila;

A-8. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y=3-nitrofenila;

25 A-9. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y= 2-4-dinitrofenila;

A-10. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador"=-CH₂-; Y=4-trifluormetilfenila;

30 A-11. X=S; R¹=t-butila; R²=t-butila; R³=H; R⁴=H;
"espaçador" =-CH₂-; Y=2-carboxifuranila;

A-12. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ - (N-N-dimetil) sulfonamidofenila;

A-13. $X=\text{SO}$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ -nitrofenila;

5 A-14. $X=\text{SO}_2$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ -nitrofenila;

A-15. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ -acetiloxifenila;

10 A-16. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= CH_2- ; $Y=4$ -metilfenila;

A-17. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ -fluorfenila;

A-18. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=\text{ácido etilsulfônico}$;

15 A-19. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=2$ -dimetilaminometila;

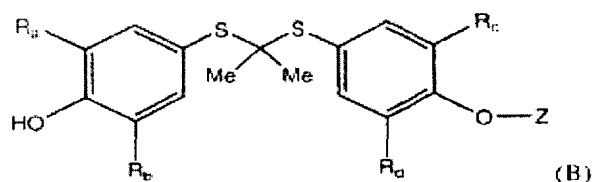
A-20. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-(\text{CH}_2)_3-$; $Y=\text{dimetilamina}$

20 A-21. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-(\text{CH}_2)_3-$; $Y=\text{acetilóxi}$;

A-22. $X=S$; $R^1=t$ -butila; $R^2=t$ -butila; $R^3=H$; $R^4=H$;
 "espaçador"= $-\text{CH}_2-$; $Y=4$ - (2-hidróxi)etilfenila.

Fórmula B

25 Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para
 o tratamento e profilaxia do diabetes, uma condição de
 prediabetes ou desordem relacionada ao diabetes em um
 hospedeiro, compreendendo administrar um composto de
 fórmula (B):



onde

R_a , R_b , R_c e R_d são independentemente hidrogênio,
 5 alquila de cadeia reta, ramificada (por exemplo, tert-butila) ou cíclica que pode ser substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, alcarila, alcarila substituída, aralquila ou aralquila substituída; os substituintes nos grupos R_a , R_b , R_c e R_d são
 10 selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila, nitro, amino, haloalquila, alquilamino, dialquilamino, acila e acilóxi;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila
 15 substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, aralquila, alcarila, heteroarila, heteroaralquila, um grupo carboidrato, $-(CH_2)_n-R_e$, $-C(O)-R_g$ e $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, onde

quando cada um de R_a , R_b , R_c e R_d são t-butila, Z não pode ser hidrogênio, e n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;
 20 R_e é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxí substituída, arila,
 25 arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, acilóxi, acilóxi substituído, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$, hidróxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$, e epóxi;

R_g é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,
 30 alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi

substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila e heteroarila substituída;

R_h é selecionado do grupo que consiste em alquila,
 5 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída,
 10 acilóxi, acilóxi substituído, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, hidróxi, O-fosfato, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $\text{C}(\text{O})$ -heteroarila, $\text{C}(\text{O})$ -(glicina), $\text{C}(\text{O})$ -(arginina), $\text{C}(\text{O})$ -(ácido glutâmico) e $\text{C}(\text{O})$ -(lisina);

R_k é selecionado do grupo que consiste em alquila,
 15 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxí substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída,
 20 acilóxi, acilóxi substituído, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}$, hidróxi, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ e $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$;

R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquila, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arila, heteroarila, onde qualquer um destes grupos são
 25 substituídos opcionalmente, ou quando unidos a um átomo de nitrogênio, dois grupos adjacentes R podem combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; e os substituintes nos grupos definidos acima na Fórmula B são selecionados do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila,
 30 hidróxi, halo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,

carbóxi, arila, heteroarila, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, haloalquila, alcoxialquila, mono ou polyhidroxialquila, CH₂-OR, CH₂-OH, OCOR, O-fosfato, SO₂-NH₂, SO₂-NHR, SO₂-NR₂, ácido sulfônico e ácido fosfônico, qualquer um dos quais
5 pode ainda ser substituído.

Em uma modalidade alternativa de fórmula B, R_e, R_g, e R_h podem ser independentemente um substituinte que aumente a solubilidade em água do composto que inclui, entre outros, C(O)-espaçador-SO₃H, C(O)-espaçador-SO₃M, C(O)-
10 espaçador-PO₃H₂, C(O)-espaçador-PO₃M₂, C(O)-espaçador-PO₃HM, C(O)-espaçador-PO₄H, C(O)-espaçador-PO₄M, SO₃M, -PO₃H₂, -PO₃M₂, -PO₃HM, fosfato cíclico, polihidróxialquila, grupos carboidratos, C(O)-espaçador-(O(C₁₋₃ alquila)_p)_q, -(O(C₁₋₃ alquila)_p)_q, onde q ou p é independentemente 1, 2 ou 3, M é
15 um metal usado para formar um sal farmaceuticamente aceitável, carboxi inferior alquila, alquila inferior alquilcarbonila inferior, N-N- dialquilamina inferior alquila, piridila inferior alquila, imidazolila inferior alquila, morfolinila inferior alquila, pirrolidinila
20 inferior alquila, tiazolinila inferior alquila, piperidinila inferior alquila, morfolinila inferior hidroxialquila, N-pirrila piperazinila inferior alquila, N-alquila piperazinila inferior alquila, triazolila inferior alquila, tetrazolila inferior alquila, tetrazolila amina
25 inferior alquila ou tiazolila inferior alquila.

Em uma modalidade de compostos de Fórmula B, R_a, R_b, R_c, e R_d são independentemente hidrogênio C₁₋₁₀ alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta; Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída,
30 alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila

substituída, um grupo carboidrato, $-(CH_2)_n-Re$, $-C(O)-R_g$ e $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade de compostos de Fórmula B, R_a , R_b , R_c , e R_d são independentemente hidrogênio, C_{1-5} alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta; Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, um grupo carboidrato, $-(CH_2)_n-Re$, $-C(O)-R_g$ e $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade de compostos de fórmula B, R_a , R_b , R_c , e R_d são independentemente hidrogênio ou C_{1-5} alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta; Z é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, $-CH_2$ -arilalquinila substituída, um grupo carboidrato, $-CH_2-NR_2$, $-CH_2$ -alcóxi, $-CH_2-CHOH$, $-CH_2$ -arila substituída, $-CH_2$ -alquila, $-CH_2$ -alquila substituída, $-CH_2-OCO$ -alquila, $-CH_2-OCO$ -alquila substituída, $-CH_2-COOR$, $-CH_2-CH(OH)CH_2NHCH_2COOR$, $-CH_2-CH(OH)$ -oxiranila substituída (onde o substituinte é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, CH_2OH , CH_2OCHOH -oxiranila), $-CO$ -arila, $-CO$ -arila substituída, $-CO$ -heteroarila, $-CO$ -heteroarila substituída, $-CO-(CH_2)_n-COOR$, $-CO-(CH_2)_n-OH$, $-CO-(CH_2)_n-O$ -fosfato, $-CO-(CH_2)_n-CO-NR_2$, $-CO-(CH_2)_n$ -arila, $-CO-(CH_2)_n$ arila substituída, $-CO-(CH_2)_n$ heteroarila, $-CO-(CH_2)_n$ heteroarila substituída, $-CO-(CH_2)_n-CONH(CH_2)COOR$, $-CO-(CH_2)_n-CON((CH_2)COOR)_2$, monossacarídeos e monossacarídeos cíclicos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade dos compostos de fórmula B, R_a , R_b , R_c , e R_d são independentemente hidrogênio ou C_{1-5} alquila cíclica, de cadeia ramificada ou reta; Z é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila, hidroxialquila

5 alquila, polihidroxialquila, alquênica, hidroxialquênica, acil-alquênica substituída, alcóxi alquila, nitrofenilalquila, aminofenilalquila, alquilaminafenilalquila, dialquilaminafenilalquila, aminoalquila, alquilaminalquila, dialquilaminalquila,

10 carboxialquila, aciloxialquila, oxiranil-hidroxialquila substituída, hidroxialquila-oxiranilmetileno substituído, oxiranil-hidroxialcói-alquil oxiranilmetileno substituído, oxiranilmetileno, carboxialquilaminahidroxialquila, alcóxi hidroxialquila,

15 glicopiranosila, galactopiranosila, N-N-diacilalquilaminahidroxialquila, carboxialquilaminopolihidroxialquila, (amino) (carbói) alquilaminohidroxialquila, aciloxihidroxialquila,

20 polihidroxialquilaminahidroxialquila, CO-carboxialquila, CO-nitrofurânica, COhidroxialquila, CO-polihidroxialquila, CO-amidoalquila, CO-aminoalquila, CO-alquilaminoalquila, CO-dialquilaminoalquila, CO-acilalquila, CO-alcóxicarbonilalquila, CO-tetrazolilalquila, CO-

25 (acil) (amina) alquilamina, dialcóxicarbonilalquilamidaquila e CO-hidroxifenilóxfosfonoxialquila ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade of fórmula B, Z é (i) C_{1-10} alquila ou C_{1-10} alquila substituída, terminado por ácido sulfônico,

30 (ii) C_{1-10} alquila ou C_{1-10} substituída, terminado por ácido

fosfônico, (iii) C_{1-10} alquila-O-C(O)- C_{1-10} alquila substituída ou insubstituída, (iv) C_{3-10} alquila polihidroxilado de cadeia reta; (v) $-(CR_{m2})_{1-6}-COOH$, onde R_m é independentemente hidrogênio, halo, amina ou hidróxi; ou
 5 (vi) $-(CR_{m2})_{1-6}X$, onde X é arila, heteroarila, ou heterociclo, onde R_m é independentemente hidrogênio, halo, amina ou hidróxi.

Em uma modalidade particular de compostos de fórmula B para uso no tratamento de diabetes, condições pré-
 10 diabéticas ou desordens relacionadas ao diabetes:

B-1. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=4$ -nitrofenila;

B-2. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=CO-(CH_2)_2-COOH$;

15 B-3. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=CO$ -(5-nitrofuran-2-ila);

B-4. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=3$ -carboxipropila;

B-5. $R_a=1$ -metiletila, $R_b=t$ -butila, $R_c=metila$, e $Z=4$ -
 20 aminobutila;

B-6. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; $Z=4$ -aminobutila;

B-7, $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=3$ -hidroxipropanoíla;

25 B-8. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila; $Z=t$ -butilcarboniloximetila;

B-9. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=H$, e $R_d=H$; $Z=4$ -aminobutila;

B-10. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=H$, e $R_d=H$; $Z=3$ -
 30 carboxipropila; B-11. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila,

e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{carboximetila}$; B-12. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-(CONH}_2\text{)etanoíla}$; B-13. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-aminometila}$; B-14. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$ e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-(3-carboxipropila)}$; B-15. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-(2-metóxicarboniletila)}$; B-16. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-aminoetila}$; B-17. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$ e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-4-carboxibutila}$; B-18. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-carboxietila}$; B-19. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = \text{H}$, e $R_d = \text{H}$; $Z = \text{CO-2-carboxietila}$; B-20. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$ e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{CO-metilamônia}$
 15 (cloreto)
 B-21. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-hidróxi-2-oxiranil-etila}$; B-22. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 3\text{-hidróximetiloxirani-2-ilmetila}$; B-23. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 3\text{-(2-hidroxi-2-oxiranil)etóxi-oxiran-2-ilmetila}$;
 20 B-24. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = \text{oxiranilmetila}$; B-25. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-hidroxi-3-carboximetilaminapropila}$;
 25 B-26. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-3-4-trihidróxibutila}$; B-27. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-hidróxi-3-etóxi-3-propila}$; B-28. $R_a = t\text{-butila}$, $R_b = t\text{-butila}$, $R_c = t\text{-butila}$, e $R_d = t\text{-butila}$; $Z = 2\text{-3-dihidroxipropila}$; B-29. $R_a = t\text{-butila}$,

R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=etila; B-30. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=2-etóxicarbonileténila; B-31. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=4-N-N-dimetilaminafenetila;

5 B-32. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =H, e R_d =H; Z=CO-3-carboxipropila; B-33. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=CO-2-carboxietila(L-éster arginina); B-54. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=3-metóxicarbonilpropila;

10 B-35. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=2-carboxietenila; B-36. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=galactopiranosilmetila; B-37. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=3-(N-N-dietilamina)propila; B-38. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=3-etóxicarbonilpropénila; B-15 39. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila;

Z=carboximetilaminocarbonilmetila; B-40. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=1-3-dicarboxipropilaminocarbonilmetila; B-41. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=2-hidrox-3-(1-3-dietóxicarbonil)propilaminopropila; B-42. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=2-3-dihidrox-4-carboximetilaminobutila; B-43. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila e R_d =t-butila; Z=2-hidróxi-3-(5-amino-5-carbóxi)propilaminopropila; B-44. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=4-etilcarboniloxibutila; B-45. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=4-hidroxibutila; B-46. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=glucopiranosilmetila; B-47. R_a =t-butila, R_b =t-butila, R_c =t-butila, e R_d =t-butila; Z=CO-3-

20

25

30

tetrazolilpropila; B-48. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=3-hidroxipropenila; B-49. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=CH₂CONH-

(CH₂)CH(NH₂)COOH; B-50. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila, e $R_d=t$ -butila;

Z=CH₂CONHCH(COO_{et})CH₂CH₂(COO_{et});

B-51. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=glucopiranosilmetila; B-52. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=2-3-4-5-6-pentahidroxihexano; B-53. $R_a=t$ -

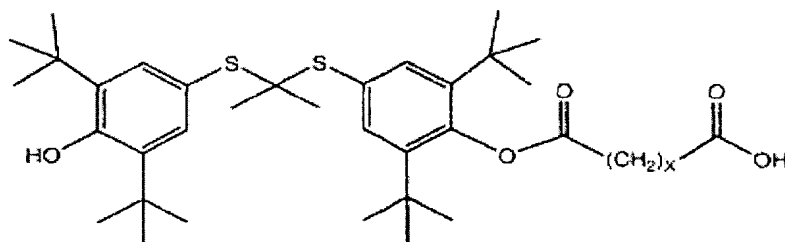
butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=CO-3-(2-hidroxifeniloxifosfóxi)propila; B-54. $R_a=t$ -butila; $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=CO-2-2-dimetil-3-hidroxipropila;

B-55. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=2-hidróxi-3-acetoxipropila; B-56. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=2-acetóxi-3-hidroxipropila;

B-57. $R_a=t$ -butila, $R_b=t$ -butila, $R_c=t$ -butila e $R_d=t$ -butila; Z=CH₂CH(OH)CH₂NH (2-3-4-5-6)-pentahidroxihexano.

Fórmula I

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratamento ou profilaxia de diabetes, uma condição pré-diabética ou desordens relacionadas ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula I:



(I)

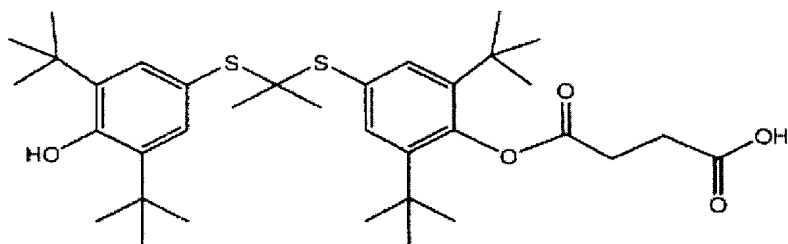
onde x é selecionado a partir de 1, 2, 3 ou 4; ou um

sal farmacologicamente aceitável, éster, derivado

farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

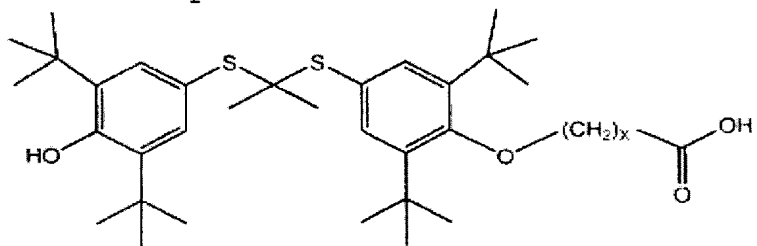
Em uma submodalidade, x é 2. Em outra submodalidade, x é 3. Em uma submodalidade, o hospedeiro é um humano. Em uma submodalidade particular, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma submodalidade específica, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol da estrutura:



Fórmula II

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratamento ou profilaxia de diabetes, uma condição pré-diabética ou desordens relacionadas ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula II:

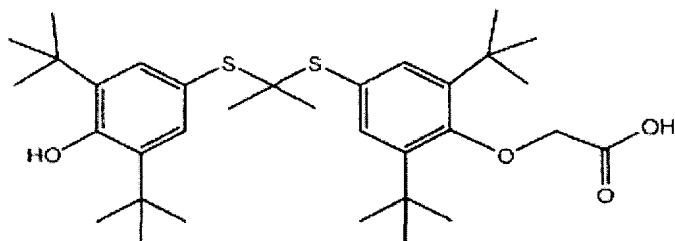


(II)

onde x é selecionado a partir de 1, 2, 3 ou 4; ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade particular, x é 1. Em uma submodalidade, x é 2. Em outra submodalidade, x é 3. Em ainda outra

submodalidade, x é 4. Em uma modalidade, o composto é de estrutura:

5



ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

10

Os compostos específicos a serem utilizados nos métodos ou composições da presente invenção incluem aqueles listados na Tabela I:

TABELA I	
Ácido 2-6-di-tert-butil-4-tio(4' (metil)fenilacético) fenol	Ácido butanóico, 4-[4-[[1-3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]2-6-bis(1-1-dimetiletil)fenoxi]-
2-6-di-tert-butil-4-tio(4' (nitrobenzil) fenol	Ácido butanóico, (1-metiletilidina)bis[tio[2-6-bis(1-1-dimetiletil)-4-1-fenileno]]éster,
2-6-di-tert-butil-4-tio(4' (nitrobenzil) fenol	Glicina, (1-metiletilideno)bis[bis[tio2-6-bis(1-1-dimetiletil)-4-1-fenileno]]éster, dihidrocloreto
2-6-di-tert-butil-4-tio(ácido butanóico) fenol	Oxiranemetanol, α-[[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil)fenoxi]metil]-;

2-6-di-tert-butyl-4-tio(3'-5'-ditert-butyl-4'-hidroxifenil ácido butanóico éster)fenol	Oxiranemetanol, 3-[[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil)fenoxi]metil]-;
2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'(metil)ácido benzóico)fenol	Oxiranemetanol, α-[[[3-[[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil)fenoxi]metil]oxiranil]metóxi]metil]-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(2'-acetóxi-2'-metilpropil)fenol	Fenol-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-(oxiranilmetóxi)fenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil)-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(3'-nitrobenzil)fenol	Glicina, N-[3-[4-[[1-[[3-5-bis-(1-1-dimetiltil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]2-hidroxiopropil]-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(2'-4'-dinitrobenzil)fenol	1-2-3-Butanetriol-4-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]2-hidroxiopropil
(2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-trifluorometil)benzil)fenol	Fenol-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-(3-etóxi-2-hidroxiopropoxi)fenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-

	dimetiletil)-;
2-6-di-tert-butyl-4-tio(ácido 2'-furancarboxílico)-5-metil) fenol	1-2-Propanediol-3-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenoxi]-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-metil-N-N-dimetilbenzenosulfonamida) fenol	Fenol-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-etóxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)-;
2-6-di-tert-butyl-4-sulfinil(4'-nitrobenzil) fenol	2-ácido propenóico-3-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenoxi]-, éster etílico, (E)-
2-6-di-tert-butyl-4-(sulfonil-(4'-nitrobenzil) fenol	Ácido butanedióico, mono[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-metoxifenil]tio]1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenoxi] éster
2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-acetoxibenzil) fenol	Fenol-4-[[1-[[4-[2-[4-(dimetilamina) fenil]etóxi]-3-5-bis(1-1-dimetiletil) fenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-metilbenzil) fenol	Benzenamina-4-4'-[(1-metiletilideno)bis[tio[2-6-bis-(1-1-dimetiletil)-4-1-fenileno]oxi-2-1-etanodil]]bis[N-N-dimetil-

2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-fluorbenzil) fenol	L-arginina, mono[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenil butanoato]
2-6-di-tert-butyl-4-tio(ácido 3'-propanosulfônico) fenol	ácido pentanodióico-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-1-metiletil]tio]-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenil éster metílico
2-6-di-tert-butyl-4-tio(5'-metil-2'-((dimetilamina)metil) furan) fenol	2-ácido propenóico-3-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenoxi]-, (E) -
2-6-di-tert-butyl-4-tio(3'-(dimetilamina)propil) fenol	α-D-Galactopirranose-6-O-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) fenil]-1-2-3-4-bis-O-(1-metiletilideno)
2-6-di-tert-butyl-4-tio(1'-(acetóxi)pentil) fenol	Fenol-4-[[1-[[4-[3-(dimetilamina)propoxi]-3-5-bis(1-1-dimetiletil) fenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil) -
2-6-di-tert-butyl-1-metóxi-4-tio(4'-	Glicina, N-[[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-

trifluormetil)benzil)benzeno	1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]acetila]-
2-6-di-tert-butyl-4-tio(4'-(metil)feniletilálcool)fenol	Ácido Glutâmico, N-[4-[1-[3-5-bis-(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]acetila]-
Fenol-4-[1-[3-5-bis(1-1-dimetiletil)4-[(4-nitrofenil)metoxi]fenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)-	Ácido L-glutâmico, N-[3-[4-[1-[3-5-bis-(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]-2-hidroxipropila]-di-, éster dietílico
Ácido butanediólico, mono[4-[1-[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenil] éster	Glicina, N-[4-[4-[1-[3-5-bis-(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]-2-3-dihidroxibutila]-
Ácido 2-furancarboxílico, 5-nitro-4-[1-[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenil éster	L-Lisina, N ⁶ -[3-[4-[1-[3-5-bis-(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletil)fenóxi]-2-hidroxipropila]-
Ácido butanóico, 4-[4-	Ácido 2-propenóico, 4-[4-[1-[3-

[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]2-6-dimetilfenoxi]-	5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)fenoxi] éster butil
Fenol-4-[[1-[[4-(4-aminobutóxi)-3-5-bis(1-1-dimetiletíl)fenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)-	Fenol-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-(4-hidroxibutóxi)fenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)-
Fenol-4-[[1-[[4-(4-aminobutóxi)-3-5-bis(1-1-dimetiletíl)fenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)-	β-D-Glicopirranose-6-O-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)fenil]
Ácido butanóico, 4-hidroxi-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]2-6-bis(1-1-dimetiletíl)fenil éster	1-H-Tetrazol-1-ácido butanóico-4[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletíl)fenil éster
Ácido propanóico-2-2-dimetil-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis(1-1-	Fenol-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-[[3-hidroxi-1-propenil)oxi]fenil]tio]-1-metiletíl]tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)-

dimetietil) fenóxi] metil éster	
Fenol-4-[[1-[[4-(4-aminobutóxi) fenil] tio]-1-metiletíl] tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl)-	L-Lisina, N ⁶ -[[4-[[1-[[3-5-bis-(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl) fenóxi] acetil]-
Ácido butanóico, 4-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio] fenóxi]-	D-Glicopirranose-6-O-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl) fenil]
Ácido acético, [4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio] 2-6-bis(1-1-dimetiletíl) fenóxi]-	D-glucitol-6-O-[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio]-2-6-bis-(1-1-dimetiletíl) fenil]
Ácido butanóico, 4-amino-4-oxo-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio] 2-6-bis(1-1-dimetiletíl) éster fenil-	Ácido butanóico, 4-[[hidroxi(2-hidroxifenóxi) fosfinil] oxi]-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio] 2-6-bis(1-1-dimetiletíl) éster fenil-
Glicina, 4-[[1-[[3-5-bis-(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio]-2-6-	Ácido butanóico, 4-hidroxi-3-3-dimetil-4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil] tio]-1-metiletíl] tio] 2-6-bis(1-1-

dimetilfenil éster	dimetiletil) éster fenil
Ácido butanediólico, mono[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]1-metiletil]-2-6-dimetilfenil] éster	Ácido butanólico, 4-(sulfóxi)-1[4-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]2-6-bis(1-1-dimetiletil) éster fenil
Ácido butanediólico, mono[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]1-metiletil}tio-2-6-bis(1-1-dimetiletil)éster fenil metil	Ácido pentanediólico, (1-metiletilideno)bis(tio{2-6-bis(1-1-dimetiletil)-4-1-fenileno}) éster
Glicina, 4-[[1-[[3-5-bis-(1-1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil) éster fenil	Ácido pentanediólico, mono[4-[[1-[[3-5-bis(1-1-metiletil)-4-hidroxifenil]tio]-1-metiletil]tio]-2-6-bis(1-1-dimetiletil)fenil] éster

Métodos

Em uma modalidade, é apresentado um método de profilaxia de um hospedeiro com risco de desenvolvimento de diabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um sal farmacologicamente aceitável, éster, derivado farmacologicamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade específica, é apresentado um método de profilaxia de um hospedeiro com risco de desenvolvimento de diabetes, incluindo a administração de uma quantidade

efetiva de um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, é apresentado um método de
5 tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com diabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

10 Em uma modalidade específica, é apresentado um método de tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com diabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado
15 farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, o hospedeiro em risco de ou diagnosticado com diabetes está em risco ou diagnosticado com diabetes tipo 2.

Em uma modalidade, é apresentado um método de controle
20 de glicemia um hospedeiro em necessidade, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade específica, é apresentado um
25 método de controle de glicemia em um hospedeiro em necessidade, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de éster ácido monossuccínico de probucol, um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

30 Em uma modalidade, é apresentado um método de

tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com condição de prediabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado
5 farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em outra modalidade, é apresentado um método de tratamento de um hospedeiro que foi diagnosticado com uma condição de prediabetes, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster,
10 derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma submodalidade particular, o método não é para o tratamento de uma doença vascular diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética ou retinopatia diabética.

15 Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para a profilaxia ou tratamento de desordens relacionadas ao diabetes em um hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, um sal
20 farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade específica, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para a profilaxia ou tratamento de desordens relacionadas ao diabetes em um
25 hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e
30 composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia

da falha nos rins em um hospedeiro, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia da falha nos rins em um hospedeiro, em particular em humanos, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de éster ácido monossuccínico de probucol, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia da falha nos rins em um hospedeiro diabético, em particular um humano, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas.

Em uma modalidade particular, os presentes métodos e composições farmacêuticas são eficazes na redução dos níveis de glicose em humanos afetados com ou em risco de diabetes tipo 2.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas para o tratamento de resistência à insulina em mamíferos diabéticos, em particular, humanos, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma

modalidade particular, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol.

Em uma modalidade, a invenção apresenta métodos e composições farmacêuticas são eficazes na redução de glicose em hospedeiros diabéticos que desenvolveram tolerância à glicose e/ou estão em uma condição prediabética, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade particular, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol.

Em um aspecto da invenção, é apresentado um método ou composição para o tratamento ou profilaxia de diabetes, uma condição de prediabetes ou desordens relativas ao diabetes, que compreende a administração em um paciente em necessidade de tal tratamento com uma quantidade efetiva de um composto de Fórmula A, B, I ou II ou sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas em combinação ou alternância com, pelo menos, um composto selecionado entre biguanida, tiazolidinediona, sulfoniluréia, derivado de ácido benzóico, um inibidor de alfa-glicosidase, inibidor SGLT2 e peptídeo INGAP. Em outra modalidade, é apresentado o composto de fórmula A, B, I ou II em combinação ou alternância com, pelo menos, um composto selecionado do grupo que consiste de: (a) inibidores DP-IV; (b) sensibilizadores de insulina selecionados a partir do grupo que consiste de (i) agonistas PPAR e (ii) biguanidas; (c) miméticos de insulina

e insulina; (d) sulfoniluréias e outras secretagogos de insulina; (e) inibidores de α -glucosidase; (T) antagonista receptor de glucagon; (g) GLP-1, mimético de GLP-1 e agonistas de receptor de GLP-I; (h) GIP, mimético de GIP e agonistas de receptor GIP; (i) PACAP, mimético de PACAP e agonistas de receptor de PACAP; (j) agentes redutores de colesterol selecionados a partir do grupo que consiste de (i) inibidores reductase HMG-CoA, (ii) sequestrantes, (iii) álcool nicotina, ácido nicotínico e seus sais, (iv) agonistas PPAR α , (v) agonistas duplo PPAR α/γ , (vi) inibidores de absorção de colesterol, (vii) acila CoA: Inibidores de aciltransferase de colesterol e (viii) antioxidantes; (k) agonistas PPAR δ ; (l) compostos de antiobesidade; (m) um inibidor transportador de ácido biliar no íleo; (n) agentes anti-inflamatórios, com exceção de glucocorticóide; (o) inibidores de 1B-fosfatase proteína tirosina (PTP-1B); (p) inibidores SGLT2; e (q) peptídeo INGAP. Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula A, B, I ou II é um éster ácido monossuccínico de probucol.

Os compostos de Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres ou suas pró-drogas podem ser usados na fabricação de medicamentos para o tratamento de diabetes ou desordens relacionadas em humanos ou outros pacientes mamíferos.

Em algumas modalidades, o hospedeiro que precisa de tratamento foi diagnosticado com baixa tolerância à glicose, resistência à insulina, retinopatia, nefropatia, neuropatia, Síndrome X ou outras desordens onde a resistência à insulina é um componente.

Em outras modalidades, o hospedeiro que precisa de

tratamento foi diagnosticado com baixa tolerância à glicose, resistência à insulina ou Síndrome X.

Em algumas modalidades, é apresentado um método para redução dos riscos de sequelas adversas associadas à síndrome metabólica em um hospedeiro que precisa de tal tratamento que compreende a administração a um paciente com uma quantidade efetiva terapêutica de um composto de fórmula A, B, I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável ou suas pró-drogas. Em uma modalidade específica, o composto é um éster ácido monossuccínico de probucol.

Qualquer composto aqui descrito para combinação ou alternância da terapia pode ser administrado como qualquer pró-drogas que, mediante a administração ao receptor, é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, o composto original. Alguns exemplos não-restritos são sais farmaceuticamente aceitáveis (alternativamente se referem aos "sais fisiologicamente aceitáveis"), e um composto que seja alquila ou acilado em uma posição apropriada. As alterações podem afetar a atividade biológica do composto, em alguns casos, aumentam a atividade no composto original.

Definições

Quando um termo no relatório for identificado como uma variação (isto é, C₁₋₄ alquila), a variação se refere independentemente a cada elemento da variação. Como um exemplo não-limitador, C₁₋₄ alquila significa, independentemente, C₁, C₂, C₃ ou C₄ alquila. Da mesma forma, quando um ou mais substituintes são mencionados como sendo "independentemente selecionados a partir de" um grupo, significa que cada substituinte pode ser qualquer elemento

de tal grupo e qualquer combinação desses grupos pode ser separada do grupo. Por exemplo, se R^1 e R^2 podem ser independentemente selecionados a partir de X, Y e Z, separadamente incluem os grupos R^1 é X e R^2 é X; R^1 é X e R^2 é Y; R^1 é X e R^2 é Z; R^1 é Y e R^2 é X; R^1 é Y e R^2 é Y; R^1 é Y e R^2 é Z; R^1 é Z e R^2 é X; R^1 é Z e R^2 é Y; e R^1 é Z e R^2 é Z.

O termo "alquila", salvo especificado de outra forma, se refere a um hidrocarboneto de C_1 a C_{10} primário, secundário ou terciário, cíclico, de cadeia reta ou ramificada saturado, e inclui especificamente metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, butila, isobutila, t-butila, pentila, ciclopentila, isopentila, neopentila, hexila, isohexila, ciclohexila, ciclohexilmetila, 3-metilpentila, 2-2 dimetilbutila e 2-3-dimetilbutila. O grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por uma ou mais frações selecionadas a partir do grupo que consiste de alquila, halo, hidroxila, carboxila, acila, aciloxila, amina, alquilamina, arilamina, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato e fosfonato, seja protegido ou desprotegido, conforme necessário, como conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, como ensina Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Second Edition, 1991, aqui incorporado para referência. "Alquila inferior" se refere a C_1 a C_5 saturado de cadeia reta ou ramificada, ou se apropriado, um grupo alquila cíclico (por exemplo, ciclopropila).

O termo "arila", salvo disposição em contrário, refere-se a um radical derivado de um composto aromático

através da remoção de um hidrogênio. O grupo arila pode ser substituído ou insubstituído. Especificamente incluídos no escopo do termo arila estão fenila; bifenila; naftila; fenilmetila; feniletila; 3-4-5-trihidroxifenila; 3-4-5-trimetoxifenila; 3-4-5-trietóxifenila; 4-clorofenila; 4-metilfenila; 3-5-di-tertiaributila-4-hidroxifenila; 4-fluorofenila; 4-cloro-1-naftila; 2-metil-1-naftilmetila; 2-naftilmetila; 4-clorofenilmetila; 4-tertiaributilfenila; 4-tertiaributilfenilmetila e similares. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído por uma ou mais frações selecionadas a partir do grupo que consiste de alquila, halo, hidroxila, carboxila, acila, aciloxila, amina, alquilamina, arilamina, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato e fosfonato, seja protegido ou desprotegido, conforme necessário, como conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, como ensina Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Second Edition, 1991.

O termo "aralquila", salvo especificado de outra forma, se refere a um grupo arila ligado a uma molécula por meio de um grupo alquila. O termo "alcarila", salvo especificado de outra forma, se refere a um grupo alquila ligado a uma molécula por meio de um grupo arila.

O termo "heteroarila" ou "heteroaromático" conforme aqui utilizado, se refere a uma fração cíclica insaturada ou aromática que inclui, pelo menos, um enxofre, oxigênio, nitrogênio ou fósforo no anel aromático. Os exemplos não-restritos são furila, piridila, pirimidila, tienila, isotiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila,

benzofuranila, benzotiofenila, quinolila, isoquinolila, benzotienila, isobenzofurila, pirazolila, indolila, isoindolila, benzimidazolila, purinila, carbazolila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1-2-4-tiadiazolila, isooxazolila, pirrolila, piridazinila, pirazinila, cinolinila, ftalazinila, quinoxalinila, xantinila, hipoxantinila e pteridinila. Os grupos funcionais de oxigênio e nitrogênio no grupo heteroarila podem ser protegidos conforme necessário ou desejado. Os grupos de proteção adequados são bem conhecidos aqueles versados na técnica, e incluem trimetilsilila, dimetilhexilsilila, t-butildimetilsilila e t-butildifenilsilila, tritila ou tritila substituído, grupos alquila, grupos acila como acetila e propionila, metanossulfonila e p-toluenolsulfonila. O grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído por uma ou mais frações selecionadas a partir do grupo que consiste de hidroxila, acila, amina, alquilamina, arilamina, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato e fosfonato, seja protegido ou desprotegido, conforme necessário, como conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, como ensina Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Second Edition, 1991, aqui incorporado para referência. O termo "heterocíclico" se refere a um grupo cíclico que pode incluir frações alquila que podem ser substituídas e onde há, pelo menos, um heteroátomo, tais como oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo no anel. Os exemplos não-restritos são morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azetidina e tetrahydrofuran. O grupo

heterocíclico pode ser opcionalmente substituído por uma ou mais frações selecionadas a partir do grupo que consiste de hidroxila, acila, amina, alquilamina, arilamina, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato e fosfonato, seja protegido ou desprotegido, conforme necessário, como conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, como ensina Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Second Edition, 1991, aqui incorporado para referência.

O termo "halo" se refere a cloro, bromo, iodo e flúor.

O termo "alcóxi", salvo especificado de outra forma, se refere a uma fração da estrutura -O- alquila.

O termo "acila", salvo especificado de outra forma, se refere a um grupo de fórmula $C(O)R'$, onde R' é substituído ou insubstituído por grupos alquila, arila, alcarila ou aralquila.

O termo "protegido", conforme aqui utilizado e, salvo se definido de outra forma, se refere a um grupo que é adicionado a um de oxigênio, nitrogênio, ou átomo de fósforo para impedir outra reação ou para outros fins. Uma grande variedade de grupos de proteção de oxigênio e nitrogênio são conhecidos por aqueles versados na técnica de síntese orgânica.

Fica entendido que as diferentes possibilidades de estereoisômeros de compostos de Fórmula I estão dentro do significado dos termos individuais e exemplos, salvo especificado em contrário. Como um exemplo ilustrativo, "1-metil-butila" existe em ambas as formas (R) e (S), assim, tanto (R)-1-metil-butila como (S)-1-metil-butila estão

incluídas no termo "1-metil-butila", salvo especificado em contrário.

O termo "pró-drogas" é usado para descrever a um composto que é metabolizado, por exemplo, hidrolisado ou oxidado, no hospedeiro para formar os compostos da presente invenção. Os exemplos típicos de pró-drogas incluem compostos que tem grupos de proteção instável biologicamente em uma fração funcional do composto ativo. As pró-drogas incluem compostos que podem ser oxidados, reduzidos, aminados, deaminados, hidroxilados, dehidroxilados, hidrolisados, dehidrolizados, alquilados, dealquilados, acilados, deacilados, fosforilados, desfosforilados para produzir o composto ativo. Eles geralmente incluem qualquer forma farmacêuticamente aceitável (tal como um éster, éster de fosfato, sal de um éster ou um grupo relacionado) de um composto que, mediante a administração a um paciente, fornece o composto descrito no relatório. Os exemplos não-restritos são um composto que seja alquilado ou acilado na posição apropriada, por exemplo, por alquilação ou acilação do grupo hidroxila secundário da molécula similar ao probucol.

O termo "derivado farmacêuticamente aceitável" se refere a um derivado do composto ativo que, mediante a administração para o receptor, é capaz de fornecer direta ou indiretamente, o composto original, ou que exibe a atividade em si.

Conforme utilizado aqui, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" se refere aos sais ou complexos que mantêm a atividade biológica desejada dos compostos acima identificados e que apresentem um efeitos

toxicológicos mínimo indesejáveis. Os exemplos não-restritos de tais sais são: (a) sais com adição de ácido formado com ácidos inorgânicos, como sulfato, nitrato, bicarbonato e sais carbonatos (por exemplo, ácido

5 hidroclorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e similares) e sais formados com ácidos orgânicos, incluindo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, e sais α -glicerofosfato, como o

10 ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido tânico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenossulfônico, ácido naftalenodisulfônico e ácido poligalacturônico, (b) sais com

15 adição de base formada com cátions metálicos, tais como zinco, cálcio, bismuto, bário, magnésio, alumínio, cobre, cobalto, níquel, cádmio, sódio, potássio, lítio e similares ou com um cátion formado a partir de amônia, N-N-dibenziletilenodiamina. D- glicosamina, tetraetilamônia ou

20 etilenodiamina; ou (c) combinações de (a) e (b); por exemplo, um sal tanato de zinco ou similar. Também estão incluídos nesta definição os sais quaternários farmacêuticamente aceitáveis conhecidos por aqueles versados na técnica que incluem especificamente o sal

25 quaternário de amônio de fórmula $-NR^+ A^-$, onde R é como definido acima e A é um contra-íon, incluindo o cloreto, brometo, iodeto, -O-alquila, toluenossulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato ou carboxilato (tais como o benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato,

30 malato, citrato, tartarato, ascorbato, benzoato, cinamoato,

mandeloato, benziloato e difenilacetato). Os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos ao utilizar os procedimentos padrões conhecidos na técnica, por exemplo, por reação de um composto suficientemente básico, tasi como, uma amina com um ácido apropriado que produza um ânion aceitável fisiologicamente.

Desordens

Os métodos e composições farmacêuticas são fornecidos para o tratamento ou profilaxia ou atraso do aparecimento do diabetes, prediabetes e desordens relacionadas. As desordens relacionadas ao diabetes incluem, entre outros, hiperglicemia, homeostase da glicose anormal, resistência à insulina, Síndrome X, desordens metabólicas, dislipidemia diabética.

Em uma modalidade, a doença a ser tratada ou prevenida é o diabetes tipo 2. O excesso crônico de glicose associada ao diabetes danifica os vasos sanguíneos do corpo e pode levar a muitas desordens relacionadas. Geralmente, altos níveis de glicose no plasma sanguíneo (hiperglicemia) podem levar a uma quantidade superior a normal de hemoglobina específica, HbA1c. A hiperglicemia persistente ou não-controlada que ocorre com o diabetes está associada ao aumento da morbidade e mortalidade prematura. Muitas vezes, a homeostase da glicose anormal é associada, direta e indiretamente, à obesidade, hipertensão e alterações do metabolismo de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas, bem como doenças metabólicas e hemodinâmicas. Os pacientes com diabetes tipo 2 têm um risco significativamente maior de complicações micro e macrovasculares, incluindo arteriosclerose, doença coronariana, acidente vascular

cerebral, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia, neuropatia, microangiopatia, insuficiência ou distúrbios renais, danos nos rins e nos nervos, doença cardíaca, retinopatia diabética e outras doenças oculares, incluindo a cegueira. Em casos extremos, o diabetes pode levar à amputação de membros e à morte.

Outras condições relacionadas ao diabetes listadas pelo CDC incluem: doenças do sistema nervoso, que muitas vezes inclui a sensação ou dor atenuada nos pés ou mãos, retarda a digestão dos alimentos no estômago, síndrome do túnel do carpo, e outros problemas neurológicos, doença periodontal, que é um tipo de doença na gengiva que pode levar à perda de dentes, complicações na gravidez, incluindo má-formação congênita e morte do feto, e outras complicações, como cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não cetótico.

Muitos pacientes que possuem resistência à insulina ou diabetes tipo 2 também possuem diversos sintomas que juntos são denominados síndrome X ou síndrome metabólica. Um paciente com esta síndrome é caracterizado como tendo três ou mais sintomas selecionados a partir do seguinte grupo de cinco sintomas: (1) obesidade abdominal; (2) hipertrigliceridemia); (3) colesterol baixo de lipoproteínas de alta densidade (HDL), (4) pressão arterial elevada e (5) glicose de jejum elevada, o que pode estar no intervalo característico do diabetes tipo 2, se o paciente também for diabético. Cada um desses sintomas é definido no recém-lançado Terceiro Relatório do National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Painel de

Tratamento em Adultos III, ou ATP III), Instituto Nacional de Saúde (Estados Unidos), 2001, Publicação NIH No. 01-3670.

Em uma modalidade, é apresentado o composto de fórmula A, B, I ou II, ou especificamente o éster ácido monossuccínico de probucol a um hospedeiro para promover a depleção de sais biliares. Os sais biliares são esteróides com propriedades detergentes que são utilizados para emulsificar os lipídios nos alimentos que passam através do intestino para permitir a digestão e a absorção de gordura através da parede intestinal. Eles são segregados pelo fígado armazenados na vesícula biliar e passam através do duto biliar para o intestino, quando o alimento está passando. O mais abundante dos sais biliares em seres humanos são colato e deoxicolato, e eles são normalmente conjugados com glicina ou taurina para produzir glicocolato ou taurocolato, respectivamente. A depleção de sais biliares, incluindo colato e deoxicolato, forçam o fígado a reabsorver o colesterol para produzir novas bile.

Em uma modalidade, os pacientes com risco de desenvolver diabetes são tratados profilaticamente para prevenir o aparecimento. Os pacientes com diabetes ou com risco de desenvolver diabetes podem ser identificados através de vários fatores de risco. Um dos principais fatores de risco são a idade e a obesidade. Em geral, os pacientes que tem 45 anos ou mais e estão acima do peso (com o índice massa corporal superior a 25) correm o risco de desenvolver diabetes.

Os fatores de risco adicionais para o diabetes tipo 2 incluem histórico familiar, etnia (nativo do Alasca,

Indiano americano, Afro-Americano, Hispânico/Latino, Americano da Ásia, ou Ilhas do Pacífico está a um risco maior), histórico de diabetes gestacional ou dar à luz um bebê pesando mais de 9 quilos, histórico prévio de hipertensão ou pressão arterial de 140/90 mm Hg ou superior, níveis de colesterol anormais (incluindo o HDL abaixo de 35 mg/dL, ou nível de triglicerídeos acima de 250 mg/dL), pouca atividade física (menos de três vezes por semana de exercício), diagnóstico de síndrome do ovário policístico, qualquer teste que mostre intolerância à glicose (IGT) ou glicose de jejum alterada (IFG), condições clínicas associadas à resistência à insulina, como acantose nigricans ou histórico de doença cardiovascular. Os testes a serem realizados incluem teste de glicose no sangue em jejum ou teste de tolerância à glicose oral.

Os níveis de glicose de aproximadamente 100-126 mg/dl em um teste de glicose plasmática em jejum (FPG), ou cerca de 140-200 mg/dl no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) indicam prediabetes. Os níveis superiores ou iguais a 126 mg/dl no FPG ou superiores ou iguais a 200 mg/dl no OGTT indicam diabetes.

Os sintomas do diabetes incluem o aumento da sede, aumento da fome, fadiga, aumento da frequência urinária, especialmente à noite, perda de peso, visão turva, feridas que não cicatrizam.

Composições farmacêuticas

Os mamíferos, e especificamente os humanos, que sofrem de diabetes ou desordens relacionadas ao diabetes podem ser tratados por inalação, administração sistêmica, oral, tópica ou transdérmica de uma composição que compreende uma

quantidade eficaz dos compostos aqui descritos ou um sal farmacologicamente aceitável, éster, derivados farmacologicamente aceitáveis, ou pró-drogas, opcionalmente em um transportador farmacologicamente aceitável ou diluente. Os materiais ativos podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, por via oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutânea ou tópica.

Os compostos ou composições são, em geral, administrados oralmente ou por inalação. De outra forma, os compostos podem ser administrados por via subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, oral, submucosa, por inalação, transdérmica por meio de um emplastro de liberação lenta, ou topicamente, em um intervalo de dosagem eficaz para tratar a condição de destino.

O composto ativo está incluído no transportador farmacologicamente aceitável ou diluente em quantidade suficiente para fornecer a um paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz sem causar sérios efeitos tóxicos no paciente tratado. Em uma modalidade, a dose do composto ativo para todas as condições acima mencionadas está na faixa de 0,1 a 500 mg/kg, cerca de 0,1 a 100 mg/kg por dia, cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia, cerca de 0,1 a 20 mg/kg por dia, cerca de 0,1 a 10 mg/kg por dia, cerca de 0,1 a 5 mg/kg por dia, ou cerca de 0,5 a 2 mg/kg por dia. A variação de dosagem eficaz dos derivados farmacologicamente aceitáveis pode ser calculada com base no peso do composto original a ser liberado. Se o derivado apresenta atividades por si só, a dosagem eficaz pode ser estimada como acima usando o peso do derivado, ou por outros meios conhecidos

por aqueles versados na técnica.

Uma dosagem eficaz pode ser facilmente determinada através do uso de técnicas convencionais e pela observação de resultados obtidos em condições análogas. Para
5 determinar a dosagem eficaz, alguns fatores são considerados, incluindo, entre outros: a espécie do paciente, seu tamanho, idade e estado de saúde geral, a doença específica em questão; o grau de envolvimento ou a gravidade da doença, a resposta de cada paciente, o
10 composto especial administrado, o modo de administração, as características de biodisponibilidade da preparação administrada, o regime de dosagem selecionado; e o uso de medicação concomitante.

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção
15 são administrados oralmente. Em uma modalidade, os compostos são administrados menos de três vezes ao dia. Em uma modalidade, os compostos são administrados em uma ou duas doses diárias. Em uma modalidade, os compostos são administrados uma vez ao dia. Em algumas modalidades, os
20 compostos são administrados em uma única dosagem oral ao dia.

As composições orais incluirão, em geral, um diluente inerte ou um transportador comestível. Elas podem ser colocadas em cápsulas gelatinosas ou compactadas em
25 tabletes. Para efeitos de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado com excipientes e utilizado sob a forma de comprimidos, pastilhas ou cápsulas. Os agentes de ligação farmacêuticamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos
30 como parte da composição.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas e similares podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes ou compostos de natureza semelhante: um aglutinante como a celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina adragante; um
5 excipiente como o amido, lactose ou povidona, um agente de desintegração, como o ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante como estearato de magnésio ou Sterotes; um deslizante como dióxido de silício coloidal, um adoçante como a sacarose ou sacarina, ou um agente
10 aromatizante, tais como hortelã-pimenta, salicilato de metila ou condimento de laranja. Quando a forma de unidade de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, além de material do tipo acima, um transportador líquido, como óleos gordurosos. Além disso, as formas de unidades de dosagens
15 podem conter diversos materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimento de açúcar, goma-laca ou outros agentes entéricos.

Em uma modalidade particular, o composto é misturado à povidona.

20 O composto ativo ou sal farmaceuticamente aceitável ou derivados podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, bolachas, chicletes ou similares. Um xarope pode conter, além dos compostos ativos, sacarose como edulcorante e certos conservantes,
25 corantes e colorações e aromas.

Para a administração sistêmica, o composto é convenientemente administrado sob qualquer forma adequada de unidade de dosagem, incluindo, entre outros, uma contendo de 1 a 3000 mg, 5 a 500 mg, 10 a 400 mg, 10 mg a
30 300 mg, 10 a 200 mg, 25 a 150 mg ou 10 a 100 mg de

ingrediente ativo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem oral de 25-350 mg é usualmente conveniente. A forma de unidade de dosagem pode ser administrada uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia. O ingrediente ativo deve ser administrado para atingir concentrações plasmáticas máximas do composto ativo de cerca de 0,1 a 100 mM, de preferência cerca de 1-10 mM. Isto pode ser atingido, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução ou formulação de ingrediente ativo, opcionalmente, em soro fisiológico, ou um meio aquoso ou administrada como uma pílula de ingredientes ativos.

Em uma modalidade separada, os compostos da invenção estão na forma de uma dosagem inalada. Nesta modalidade, os compostos podem estar na forma de uma suspensão de aerossol, na forma de pó seco ou forma de partículas líquidas. Os compostos podem ser preparados para a liberação como um spray nasal ou em um inalador, como um inalador dosimetrado. Os inaladores pressurizados dosimetrados ("MDI") geralmente liberam partículas aerosolizadas em suspensão de propulsores clorofluorcarbonos, tais como CFC-11, CFC-12, ou o não-clorofluorcarbonetos ou propulsores alternados, como o fluorocarbonetos, HFC-134A ou HFC-227 com ou sem tensoativos e agentes de ligação. Os inaladores de pó seco também podem ser usados, tanto por respiração ativada ou liberados por via aérea ou pressão de gás, como o inalador de pó seco divulgado no Pedido de Patente Internacional Schering Corporation no. PCT/US92/05225, publicado em 7 Jan. 1993, assim como o Turbuhaler™ (disponível pela Astra

Pharmaceutical Products, Inc.) ou Rotahaler™ (disponível pela Allen & Hanburys) que pode ser utilizado para liberar as partículas aerolizadas como um pó finamente moído em grandes agregados seja sozinho ou em combinação com alguns transportadores farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, lactose e nebulizadores.

Os compostos da invenção podem ser administrados em quantidades específicas e medidas na forma de suspensão aquosa por uso de um frasco de pulverizador. As composições de suspensão aquosa da presente invenção podem ser preparadas pela mistura dos compostos com água e outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As composições de suspensão aquosa de acordo com a presente invenção podem incluir, entre outros, água, auxiliares e/ou um ou mais excipientes, tais como: agentes de suspensão, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, celulose hidroxpropilmetila; umectantes, por exemplo, glicerina e propilenoglicol, ácidos, bases ou substâncias tampão para ajustar o pH, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de sódio, bem como misturas de citrato e fosfato; surfactantes, por exemplo Polisorbato 80; e preservativos antimicrobianos, por exemplo, cloreto de benzalcônio, álcool feniletila e sorbato de potássio.

As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea ou tópica, podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como a água para injeção, soro fisiológico, óleos fixos, polietilenoglicol, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, tais como

álcool benzílico ou parabenos metila; antioxidantes como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; quelantes, tais como ácido etilenodiaminotetracético; tampões, como acetatos, citratos e fosfatos e agentes para a adaptação da tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação 5 parental pode ser colocada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas de vidro ou de plástico.

Os veículos ou transportadores apropriados para a 10 aplicação tópica são conhecidos, e incluem loções, suspensões, pomadas, cremes, géis, tinturas, pulverizadores, pós, pastas, emplastros transdérmicos de liberação lenta, aerossóis para a asma e supositórios para aplicação retal, vaginal, nasal ou mucosa oral. Além de 15 outros materiais que figuram nesta lista para a administração sistêmica, espessantes, emolientes e estabilizadores podem ser usados para preparar as composições tópicas. Os exemplos de agentes espessantes incluem petrolato, cera de abelha, goma xantana ou 20 polietileno, umectantes, como o sorbitol, emolientes, como óleo mineral, lanolina e seus derivados ou esqualeno.

Os condimentos naturais ou artificiais ou edulcorantes podem ser adicionados para intensificar o sabor das preparações tópicas aplicadas para efeito local para 25 superfícies das mucosas. Os corantes inertes ou colorantes podem ser adicionados, especialmente no caso das preparações para aplicação em superfícies de mucosa oral.

Os compostos ativos podem ser preparados com transportadores que protegem contra a liberação rápida, 30 como uma formulação de liberação controlada, incluindo

implantes e sistemas de liberação microencapsulado. Os polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser utilizados, tais como acetato de etileno vinil, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Muitos métodos para a preparação de tais formulações são patenteados ou, em geral, conhecidos por aqueles versados na técnica.

Se administrado por via intravenosa, os transportadores preferidos são solução salina ou tampão fosfato-salino (PBS), água bacteriostática ou Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ).

O composto ativo pode ser administrado através de um emplastro transdermal. Os métodos para preparação de emplastos transdermais são conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, ver Brown, L., and Langer, R., Transdermal Delivery of Drugs, Annual Review of Medicine, 39:221-229 (1988), incorporados aqui para referência.

Em outra modalidade, os compostos ativos podem ser preparados com transportadores que protegem contra a liberação rápida do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo sistemas de implantes e liberação microencapsulada. Os polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser utilizados, tais como acetato de etileno vinil, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Os métodos para preparação de tais formulações ficarão evidentes para aqueles versados na técnica. Os materiais também podem ser obtidos comercialmente da Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc. As suspensões lipossomais também podem ser transportadores farmacêuticamente aceitáveis.

Estes podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S. no. 4,522,811 (que foi incorporado aqui para referência em sua integralidade). Por exemplo, as formulações de lipossomas podem ser preparadas pela dissolução de lipídio(s) apropriado(s) (como o fosfatidiletanolamina estearoil, fosfatidilcolina estearoil, fosfatidilcolina aracadoil e colesterol) em um solvente inorgânico, que depois é evaporado, deixando uma fina película de lipídios secos na superfície do recipiente. Uma solução aquosa do composto ativo ou dos seus monofosfatos, difosfatos e/ou derivados de trifosfato são introduzidos no recipiente. O recipiente é então girado à mão livre de material lipídico dos lados do recipiente e para dispersar os agregados lipídicos, formando assim a suspensão lipossomal.

As dosagens sistêmicas típicas de todas as condições aqui descritas são aquelas que variam de 0,1 mg/kg a 500 mg/kg do peso corporal por dia, em dose única diária ou dividida em doses diárias. As dosagens preferidas para as condições descritas variam de 5-1500 mg por dia. Uma dosagem mais particularmente preferida para as condições desejadas varia de 10-750, 10-400, 10-300, 10-150, 20-80 ou 50-100 mg por dia. As dosagens típicas para a aplicação tópica são aquelas que variam de 0,001-100% em peso do composto ativo. Em uma modalidade, os compostos são fornecidos em doses entre 0,1-10 mg/kg. Em uma modalidade, os compostos são fornecidos em doses entre 0,1-3 mg/kg. A quantidade de dosagem será de uma única dose fornecida somente em uma ou duas doses por dia, administrado ao longo

de pelo menos seis meses, pelo menos um ano, ou mais.

O composto é administrado por um período de tempo suficiente para aliviar os sintomas indesejados e os sinais clínicos associados à patologia a ser tratada.

5 O composto ativo está incluído no transportador farmacêuticamente aceitável ou diluente em quantidade suficiente para fornecer a um paciente uma quantidade terapêutica de um composto *in vivo* sem sérios efeitos tóxicos.

10 A concentração do composto ativo na composição da droga dependerá da absorção, inativação e as taxas de excreção do medicamento, bem como outros fatores conhecidos por aqueles versados na técnica. Deve-se notar que os valores das dosagens também variará dependendo da gravidade
15 da patologia a ser remediada. Fica entendido ainda que, para qualquer sujeito particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo, de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a
20 administração das composições e que as variações de dosagem aqui estabelecidas são exemplos únicos e não devem restringir o escopo ou a prática da composição reivindicada. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma só vez, ou pode ser dividido em um número de doses
25 menor a ser administrado em diferentes intervalos de tempo.

Terapia por combinação

O composto também pode ser misturado com outras substâncias ativas que não prejudiquem a ação desejada ou com materiais que complementam a ação desejada. Os
30 compostos ativos podem ser administrados em conjunto, ou

seja, combinação ou alternância, com outros medicamentos usados no tratamento de diabetes e de desordens relacionadas à doença.

Os compostos normalmente utilizados incluem
5 biguanidas, tiazolidinedionas, sulfoniluréias, derivados do ácido benzóico e inibidores de alfa-glucosidase, inibidores SGLT2 e peptídeo INGAP. As biguanidas, tais como metformina (Glucophage®), ajudam o corpo a usar a insulina de forma mais eficaz. Elas são freqüentemente usadas por pessoas que
10 estão acima do peso, já que elas também ajudam a controlar o peso.

A ação global de tiazolidinedionas (TZDs) produzem as células mais sensíveis à insulina. Os medicamentos incluem Avandia® e Actos®. A Rezulin® foi a primeira
15 tiazolidinediona, mas foi retirada do mercado após ser detectado que este medicamento causa toxicidade do fígado. Os outros medicamentos desta classe são considerados seguros e eficazes. As sulfoniluréias, tais como Glucotrol® e Micronase®, são medicamentos comumente prescritos para o
20 tratamento de diabetes. As sulfoniluréias funcionam ao ajudar o corpo a produzir insulina. Elas geralmente têm poucos efeitos colaterais, mas não podem ser usadas por pessoas alérgicas a medicamentos à base de sulfonamida. Os inibidores alfa-glucosidase, tais como Precose® e Glyset®,
25 funcionam ao reduzir a absorção de açúcar no trato digestivo. Eles são freqüentemente usados em combinação com outra medicação para o tratamento do diabetes, como a sulfoniluréia. Este tipo de medicamento pode causar problemas no estômago ou intestino em algumas pessoas. A
30 Repaglinida (Prandin®) funciona controlando o açúcar no

sangue após as refeições. Este medicamento é tomado junto das refeições e ajustado de acordo com o número de refeições feitas. Pode ser tomado sozinho ou com outros medicamentos e possui poucos efeitos colaterais. A insulina
5 pode ser usada para o tratamento de diabetes.

O co-transportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio da glicose no corpo humano, e é um alvo molecular para induzir diretamente a excreção de glicose e de forma segura
10 normalizar a glicemia plasmática no tratamento de diabetes tipo 2. Quimicamente, a maioria dos inibidores SGLT2 é derivada da florizina protótipo e estruturalmente são glicosídeos, como aqueles em estudos clínicos feitos pela Sanofi-Aventis (AVE2268), GlaxoSmithKline (869682) e
15 Bristol-Myers Squibb. Algumas exceções são a abordagem antisense da segunda geração da Isis Pharmaceuticals e antagonistas do peptídeo SGLT da Theratech, ambos em fases pré-clínica. As empresas japonesas, tais como Tanabe Seiyaku com T-1095, inauguraram a arena de inibidores SGLT.
20 Os inibidores SGLT2 também são promissores para outros usos terapêuticos, como a obesidade como causa da perda líquida de calorias do corpo em forma de glicose. Outros exemplos de inibidores SGLT2 incluem sergliflozina e dapagliflozina.

O peptídeo INGAP é uma sequência de 15 aminoácidos que
25 consiste de aminoácidos entre 104-118 contidos no 175 aminoácidos INGAP nativos. O peptídeo INGAP pode ser sintetizado através de qualquer dos vários meios conhecidos na técnica, embora o meio preferido de síntese seja através da síntese 9-fluorenilnietoxicarbonila (Fmoc) em fase
30 sólida. A forma preferida do peptídeo INGAP é INGAP

peptídeo em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável, preferencialmente sal acetato. A formação de sais de peptídeos é conhecida na técnica.

O peptídeo INGAP possui a sequência de aminoácidos:

5 NH₂-Ile-Gly-Leu-His-Asp-

Pro-Ser-His-Gly-Thr-Leu-Pro-Asn-Gly-Ser-COOH.

Alguns exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser administrados em combinação com um composto de fórmula A, B, I ou H, e ambos administrados separadamente
10 ou na mesma composição farmacêutica, incluem, entre outros:
(a) agonistas PPAR gama e outros agonistas parciais, como as glitazonas (por exemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazone, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona e similares) e agonistas do PPAR gama e
15 agonistas parciais que não têm uma estrutura glitazona; (b) biguanidas, como a metformina e fenformina; (c) inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), (d) inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP-IV); (e) miméticos de insulina ou insulina; (f) sulfoniluréias tais como
20 tolbutamida e glipizida ou materiais correlatos; (g) inibidores de α -glucosidase (como acarbose); (h) os agentes que aumentam o perfil lipídico do paciente, tais como (i) inibidores de HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD4522 e outras estatinas), (ii) sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol e derivados de dialquilaminoalquica de um dextran de ligação cruzada), (iii) álcool nicotílico, ácido nicotínico ou seu sal, (iv) agonistas PPAR como derivados do ácido
25 fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e
30 fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e

bezafibrato), (v) os inibidores de absorção de colesterol, como, por exemplo, a ezetimiba. (vi) acil-CoA: inibidores aciltransferase colesterol (ACAT), como avasimiba, (vii) inibidores de CETP, e (viii) antioxidantes fenólicos, como probucol; (i) agonistas duplo PPAR α/γ , como KRP-297; (j) agonistas PPAR δ como os divulgados na WO97/28149; (k) compostos antiobesidade como a fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistate, inibidores Y5 neuropeptídeo, agonistas Mc4r, antagonista/agonista inverso receptor canabinóide 1 (CB-1) e agonista β_3 de receptores adrenérgicos; (l) inibidores de transportador de ácidos biliares no íleo; (m) agentes destinados a utilização em condições inflamatórias, tais como a aspirina, drogas anti-inflamatórias não-esteróides, glicocorticóides, azulfidina e inibidores seletivos ciclo-oxigenase 2; (n) antagonistas do receptor do glucagon; (o) GLP-1, análogos de GLP-1, como exendinas, miméticos de GLP-I e agonistas de receptor de GLP-1 (p) GIP-I, miméticos de GIP e agonistas de receptores do GIP; (q) PACAP, miméticos de PACAP e agonistas do receptor PACAP 3.

Os medicamentos específicos que podem ser utilizados em combinação incluem também: Actos® (hidrocloridrato de Pioglitazona), Amaryl® (glimepirida), Avandamet® (maleato de rosiglitazona com hidrocloridrato de metformina), Avandia® (maleato de rosiglitazona), Cozaar® (Losartan potássio), Diabinese® (Clorpropamida), Glucophage® (hidrocloridrato de metformina), Giibenclamide (gliburida), Glucotrol® (Glipizida), Glucovance® (Gliburida, Metformina), Insulina, Metaglip® (Glipizida, hidrocloridrato de metformina), Micronase® (Gliburida),

Orinase® (Tolbutamida), Prandin® (Repaglinida), Precose® (Acarbose), Starlix® (Nateglinida), Tolinase® (Tolazamida) e Xenical® (Orlistat).

Outras drogas usadas em conjunto com os compostos da
5 invenção, que também pode ser úteis no tratamento ou
melhoria das doenças ou condições para que os compostos de
fórmula I são convenientes. Essas outras drogas podem ser
administradas por uma via e com uma quantidade comumente
utilizada, portanto, simultaneamente ou seqüencialmente com
10 um composto de fórmula A, B, I ou II. Quando um composto de
fórmula A, B, I ou II for usado simultaneamente com uma ou
mais drogas, é típico uma composição farmacêutica na forma
de dose unitária contendo outras drogas e o composto de
fórmula A, B, I ou II. No entanto, a terapia de combinação
15 também inclui terapias em que o composto de fórmula A, B, I
ou II e uma ou mais drogas são administradas em diferentes
cronogramas justapostos. Também é considerado quando usado
em combinação com um ou mais ingredientes ativos, o
composto da presente invenção e outros ingredientes ativos
20 podem ser utilizados em doses menores que quando usado
separadamente. Da mesma forma, as composições farmacêuticas
da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais
ingredientes ativos, além do composto de fórmula A, B, I ou
II.

25 As combinações acima de um composto da presente
invenção não somente com um composto ativo, mas também com
dois ou mais compostos ativos. Alguns exemplos não-
restritos incluem combinações de compostos com fórmula I
com dois ou mais compostos ativos selecionados a partir de
30 biguanidas, sulfoniluréias, inibidores reductase HMG-CoA,

outros agonistas PPAR, inibidores PTP-1B, inibidores DP-IV e compostos anti- obesidade.

EXEMPLOS

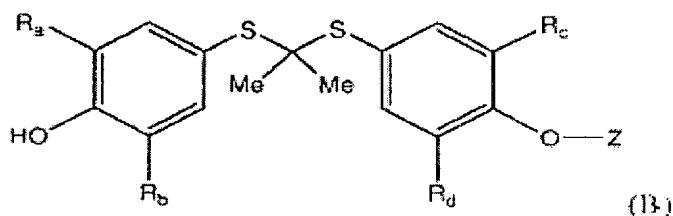
Os resultados mostrados nas figuras 1-20 são derivados de teste ARISE (Redução Agressiva de Eventos de Interrupção Inflamatória). O teste ARISE estava na Fase III, duplo-cego, teste de placebo controlado acima de 6100 pacientes com a síndrome coronária aguda (ACS) recente. O teste foi realizado em 259 centros cardíacos nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e África do Sul.

O grupo de estudo incluiu 6.144 pacientes com enfarte do miocárdio anterior ou angina instável em um período de tempo >14 dias e <365 dias, mas sem Intervenção Coronária Percutânea nos últimos 14 dias. Os pacientes estavam no padrão de atendimento e assim foram mantidos durante o período de teste. Inicialmente, todos os pacientes receberam uma injeção de placebo por 14 dias no padrão de atendimento e foram então divididos entre pacientes que receberam 300 mg de ésteres de ácidos monossuccínico de probucol, denominado "AGI-1067" ou "Succinobucol" para fins de estudo. O estudo durou três anos. Os pacientes permaneceram em regimes de padrão de atendimento que incluem: Agente de redução de lipídio (estatinas, 94%; Outros 17%); Inibidor de ACE ou ARB, 79%; Beta-bloqueadores, 73%; e agentes antiplaquetas (aspirina, 90%; Plavix, 57%).

As modificações e variações da presente invenção serão evidentes para aquelas pessoas versadas na técnica acima. Todas as modalidades são consideradas adequadas dentro do escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula (B):



onde

R_a , R_b , R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila de cadeia reta, ramificada (por exemplo, terc-
 10 butila) ou cíclica que pode ser substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, alcarila, alcarila substituída, aralquila ou aralquila substituída; os substituintes nos grupos R_a , R_b , R_c e R_d são selecionados do grupo que consiste em hidrogênio,
 15 halogênio, alquila, nitro, amino, haloalquila, alquilamino, dialquilamino, acila e acilóxi;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila,
 20 aralquila, alcarila, heteroarila, heteroaralquila, um grupo carbohidrato, $-(CH_2)_n-R_e$, $-C(O)-R_g$ e $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, onde quando cada um de R_a , R_b , R_c e R_d são t-butila, Z não pode ser hidrogênio, e n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

R_e é selecionado do grupo que consiste em alquila,
 25 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxí substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída,
 30 acilóxi, acilóxi substituído, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$,

hidróxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$, e epóxi;

R_g é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi
5 substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila e heteroarila substituída;

R_h é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,
10 alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, acilóxi, acilóxi substituído, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$,
15 hidróxi, O-fosfato, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$, $C(O)$ -heteroarila, $C(O)$ -(glicina), $C(O)$ -(arginina), $C(O)$ -(ácido glutâmico) e $C(O)$ -(lisina);

R_k é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,
20 alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxil substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, acilóxi, acilóxi substituído, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R$,
25 hidróxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$ e $C(O)NR_2$;

R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- $C(O)OH$, alquila- $C(O)O$ -alquila, alquila- $C(O)O$ -arila, heteroarila, onde qualquer um destes grupos são substituídos opcionalmente, ou quando unidos a um átomo de
30 nitrogênio, dois grupos adjacentes R podem combinar para

formar um anel de 5 a 7 membros; e os substituintes nos grupos definidos acima na Fórmula B são selecionados do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila, hidróxi, halo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, arila, heteroarila, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, haloalquila, alcoxialquila, mono ou polyhidroxialquila, CH₂-OR, CH₂-OH, OCOR, O-fosfato, SO₂-NH₂, SO₂-NHR, SO₂-NR₂, ácido sulfônico e ácido fosfônico, qualquer um dos quais pode ainda ser substituído

10 caraterizado pelo fato de ser no prepararo de um medicamento para o tratamento ou na profilaxia do diabetes, uma condição do pré-diabetes ou uma desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, 15 caraterizado pelo fato de que R_a, R_b, R_c e R_d são alquila.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caraterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, um grupo carbohidrato, -(CH₂)_n-R_e, -C(O)-R_g e -C(O)-(CH₂)_n-R_h e 20 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caraterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, -C(O)-R_g e -C(O)-(CH₂)_n-R_h, e 25 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

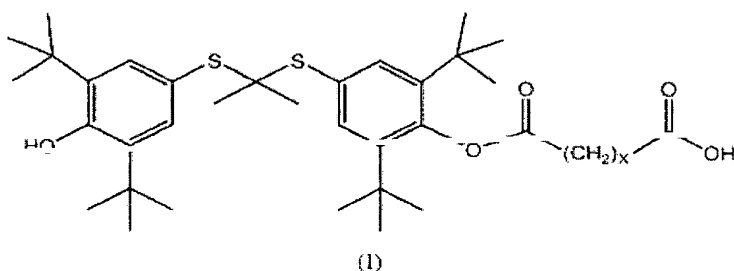
5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caraterizado pelo fato de que o hospedeiro foi diagnosticado com diabetes.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, 30 caraterizado pelo fato de que o hospedeiro está em risco de

ou diagnosticado com diabetes, está em risco de ou diagnosticado com diabetes tipo 2 ou uma condição de pré-diabetes.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caraterizado pelo fato de que o medicamento melhora a sensibilidade a insulina em um hospedeiro.

8. Uso de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I:



onde x é selecionado de 1, 2, 3 ou 4;

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, derivado farmaceuticamente aceitável, ou pró-droga do mesmo

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia do diabetes, uma condição de pré-diabetes ou uma desordem relativa ao diabetes em um hospedeiro.

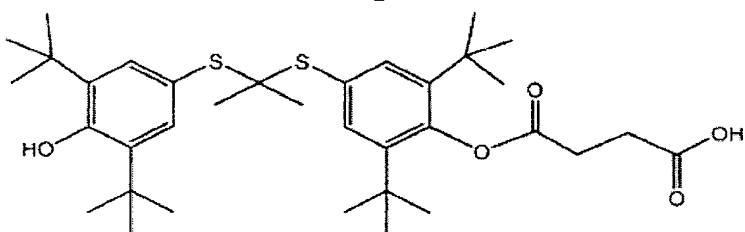
9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caraterizado pelo fato de que x é 2 ou 3.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caraterizado pelo fato de que o hospedeiro foi 25 diagnosticado com diabetes.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caraterizado pelo fato de que o hospedeiro está em risco de ou diagnosticado com diabetes, está em risco de ou diagnosticado com diabetes tipo 2 ou uma condição de pré-diabetes. 30

12. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caraterizado pelo fato de que o medicamento melhora a sensibilidade a insulina em um hospedeiro.

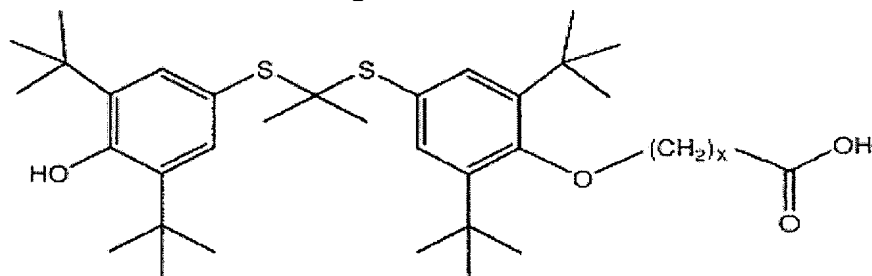
13. Uso de uma quantidade eficaz de um éster de ácido monossuccínico de probucol da estrutura:



, ou um sal do mesmo

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia do diabetes, uma condição de pré-diabetes ou uma desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro.

14. Uso de um composto da fórmula II:



(II)

onde x é selecionado de 1, 2, 3 ou 4;

ou um sal farmacologicamente aceitável, éster, derivado farmacologicamente aceitável, ou pró-droga do mesmo

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia do diabetes, uma condição de pré-diabetes ou uma desordem relacionada ao diabetes em um hospedeiro.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caraterizado pelo fato de que x é 1.

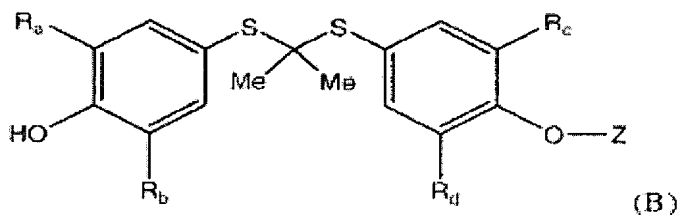
16. Uso, de acordo com a reivindicação 14,

caraterizado pelo fato de que o hospedeiro foi diagnosticado com diabetes.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caraterizado pelo fato de que o hospedeiro está em risco de ou diagnosticado com diabetes, está em risco de ou diagnosticado com diabetes tipo 2 ou uma condição de pré-diabetes.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caraterizado pelo fato de que o medicamento melhora a sensibilidade a insulina em um hospedeiro.

19. Uso de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (B):



onde

R_a , R_b , R_c e R_d são independentemente hidrogênio, alquila de cadeia reta, ramificada (por exemplo, *terc*-butila) ou cíclica que pode ser substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, alcarila, alcarila substituída, aralquila ou aralquila substituída; os substituintes nos grupos R_a , R_b , R_c e R_d são selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila, nitro, amino, haloalquila, alquilamino, dialquilamino, acila e acilóxi;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, arila, aralquila, alcarila, heteroarila, heteroaralquila, um grupo

carbohidrato, $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_e$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_g$ e $-\text{C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-R}_h$, onde quando cada um de R_a , R_b , R_c e R_d são t-butila, Z não pode ser hidrogênio,

n é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

5 R_e é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxí substituída, arila, 10 arila substituída, heteroarila. heteroarila substituída, acilóxi. acilóxi substituído, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, hidróxi, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, e epóxi;

R_g é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, 15 alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila e heteroarila substituída;

R_h é selecionado do grupo que consiste em alquila, 20 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidróxi substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, 25 acilóxi, acilóxi substituído, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, hidróxi, O-fosfato, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $\text{C}(\text{O})$ -heteroarila, $\text{C}(\text{O})$ -(glicina), $\text{C}(\text{O})$ -(arginina), $\text{C}(\text{O})$ -(ácido glutâmico) e $\text{C}(\text{O})$ -(lisina);

R_k é selecionado do grupo que consiste em alquila, 30 alquila substituída, alquenila, alquenila substituída,

alquinila, alquinila substituída, alcóxi, alcóxi substituído, alcoxialquila, alcoxialquila substituída, NH_2 , NHR , NR_2 , alquila mono ou polihidroxí substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída,
 5 acilóxi, acilóxi substituído, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}$, hidróxi, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ e $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$;

R é alquila, alquenila, alquinila, arila, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquila, alquila- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arila, heteroarila, onde qualquer um destes grupos são
 10 substituídos opcionalmente, ou quando unidos a um átomo de nitrogênio. dois grupos adjacentes R podem combinar para formar um anel de 5 a 7 membros; e os substituintes nos grupos definidos acima na Fórmula B são selecionados do grupo que consiste em alquila, alquenila, alquinila,
 15 hidróxi, halo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, arila, heteroarila, COOR , CONH_2 , CONHR , CONR_2 , haloalquila, alcoxialquila, mono ou polyhidroxialquila, $\text{CH}_2\text{-OR}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$, OCOR , O-fosfato, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{-NHR}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_2$, ácido sulfônico e ácido fosfônico, qualquer um dos quais
 20 pode ainda ser substituído

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o controle glicêmico em um hospedeiro com necessidade do mesmo.

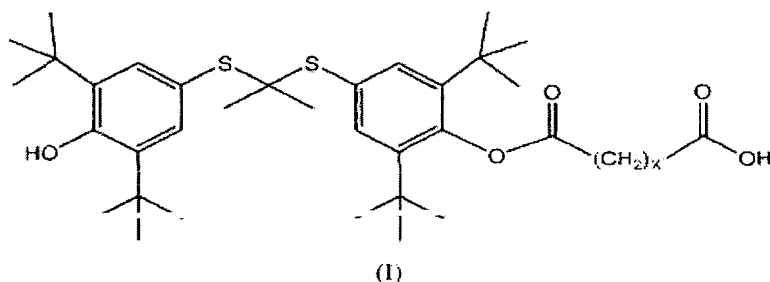
20. Uso, de acordo com a reivindicação 19,
 25 caraterizado pelo fato de que R_a , R_b , R_c e R_d são alquila.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 19,
caraterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, um
 30 grupo carbohidrato, $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_e$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_g$ e $-\text{C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_n\text{-R}_h$, e

sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caraterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste em alquila, alquila substituída, $-C(O)-R_g$ e $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

23. Uso de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I:



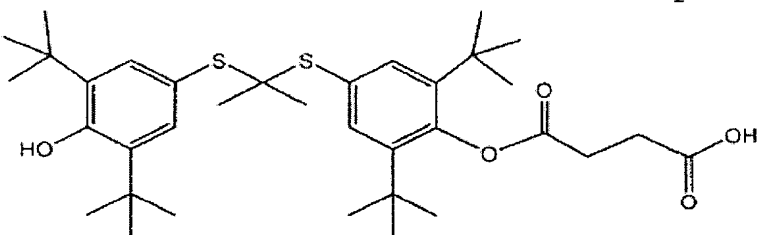
onde x é selecionado de 1, 2, 3 ou 4;

ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, derivado farmacêuticamente aceitável, ou pró-droga do mesmo

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o controle glicêmico em um hospedeiro com necessidade do mesmo.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 23, caraterizado pelo fato de que x é 2 ou 3.

25. Uso de uma quantidade eficaz de um composto de um éster de ácido monossuccínico de probucol da estrutura:

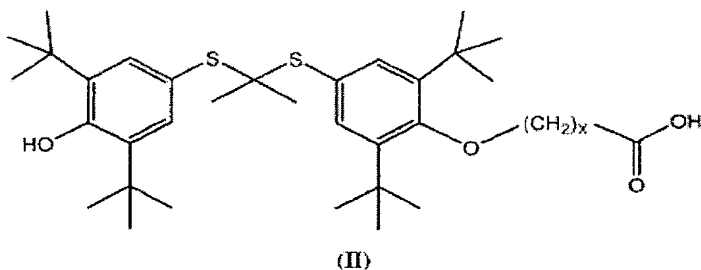


, ou um sal do mesmo

caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o controle glicêmico em um hospedeiro com necessidade do mesmo.

26. Uso de uma quantidade eficaz de um composto da

Fórmula II:



onde x é selecionado de 1, 2, 3 ou 4;

ou um sal farmacologicamente aceitável, éster, derivado farmacologicamente aceitável, ou pró-droga do mesmo

10 caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o controle glicêmico em um hospedeiro com necessidade do mesmo.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 26, caraterizado pelo fato de que x é 1.

FIGURA 1: NOVO APARECIMENTO DE DIABETES MELLITUS

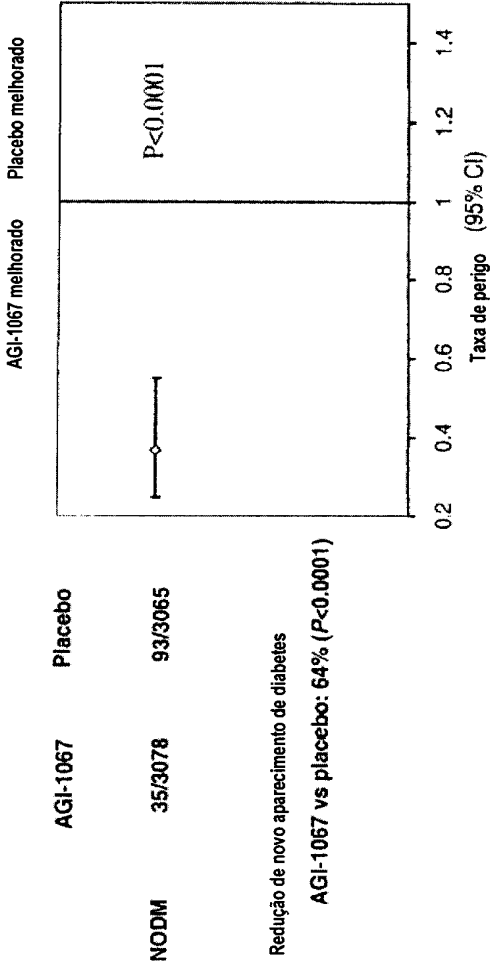


FIGURA 2: ALTERAÇÃO DE BL NA GLICOSE - DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

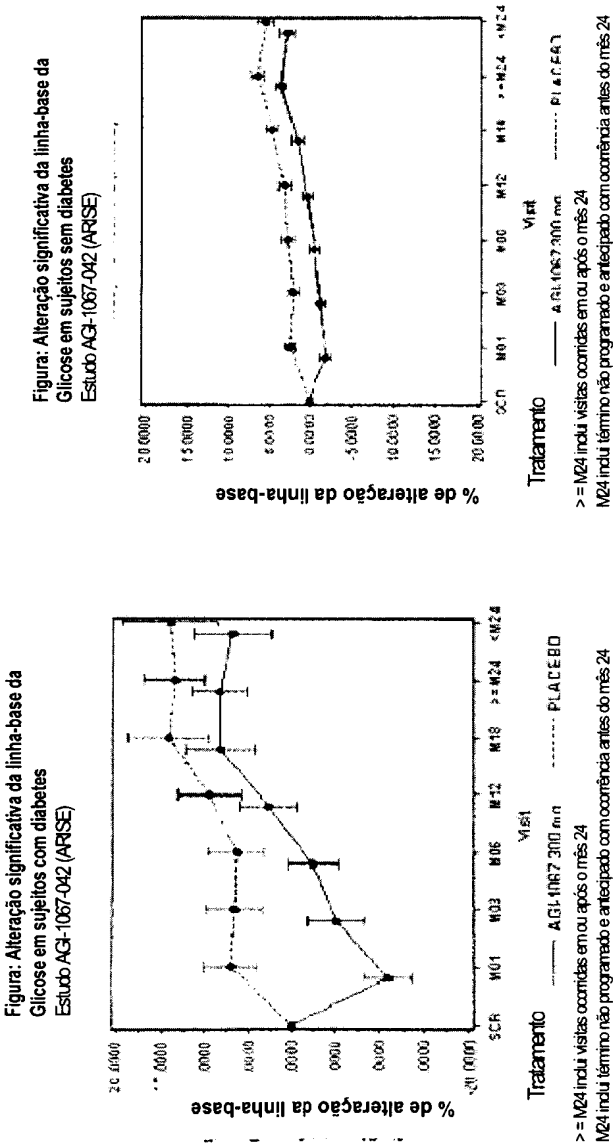


FIGURA 3: ALTERAÇÃO DE BL NA GLICOSE – DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

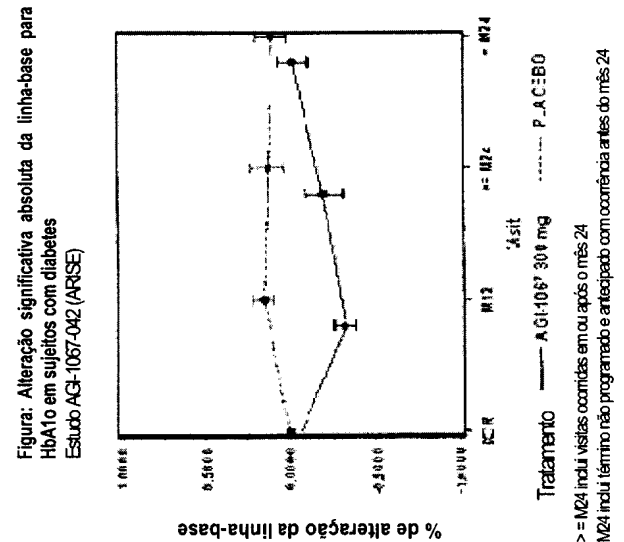
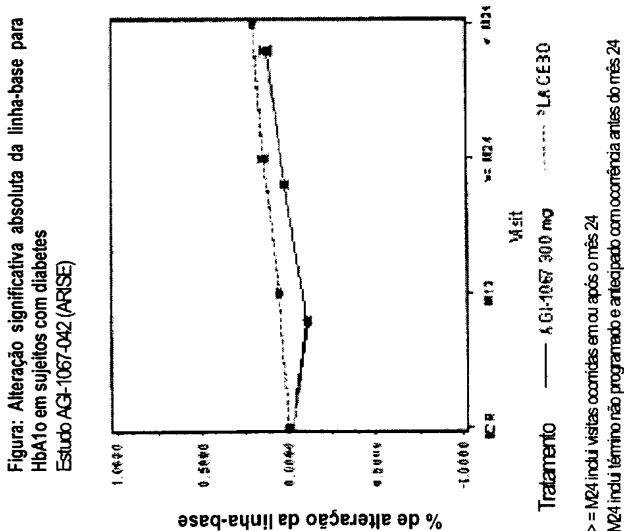


FIGURA 4: ALTERAÇÃO NO STATUS DOS SUJEITOS COM GLICOSE DE JEJUM ALTERADA NA LINHA-BASE

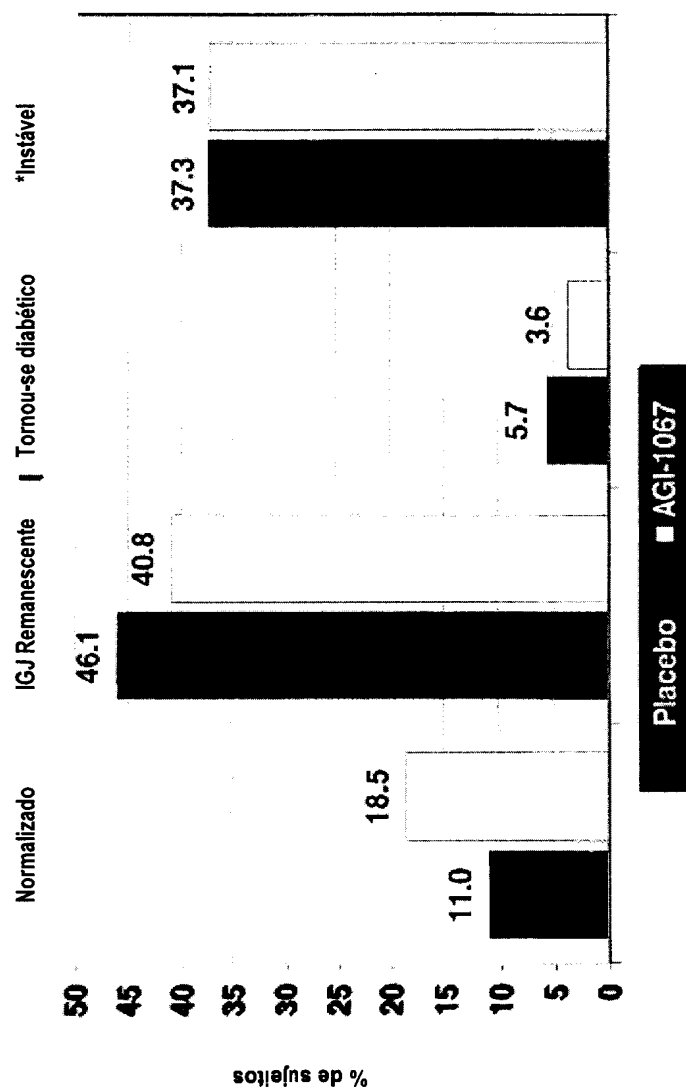


FIGURA 5: ALCANCE DE CONTROLE EM SUJEITOS DIABÉTICOS NÃO CONTROLADOS NA LINHA-BASE (*HBA1C SUPERIOR A 7% NA LINHA BASE)

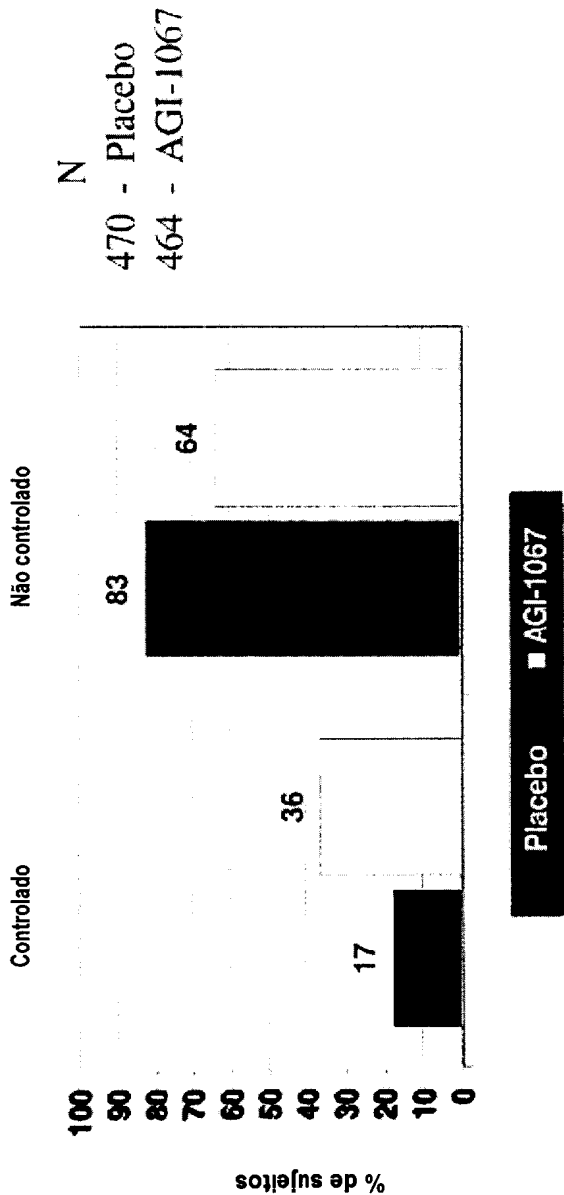


FIGURA 6: ALTERAÇÃO NO HBA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO À INSULINA NA LINHA-BASE

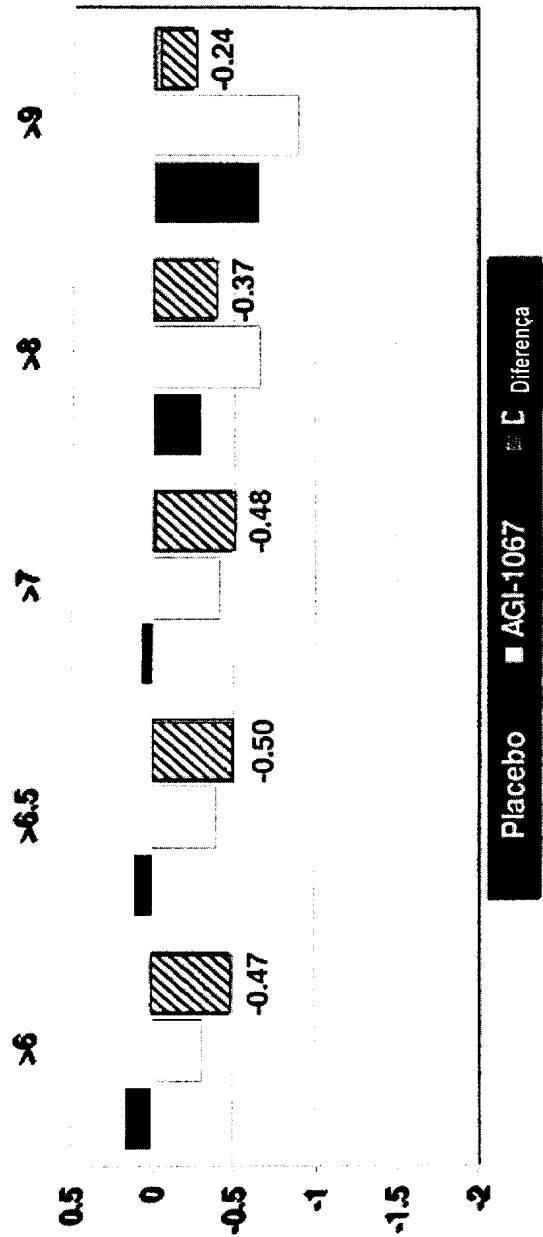


FIGURA 7: ALTERAÇÃO NO HBA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO À PIOGLITAZONA NA LINHA-BASE

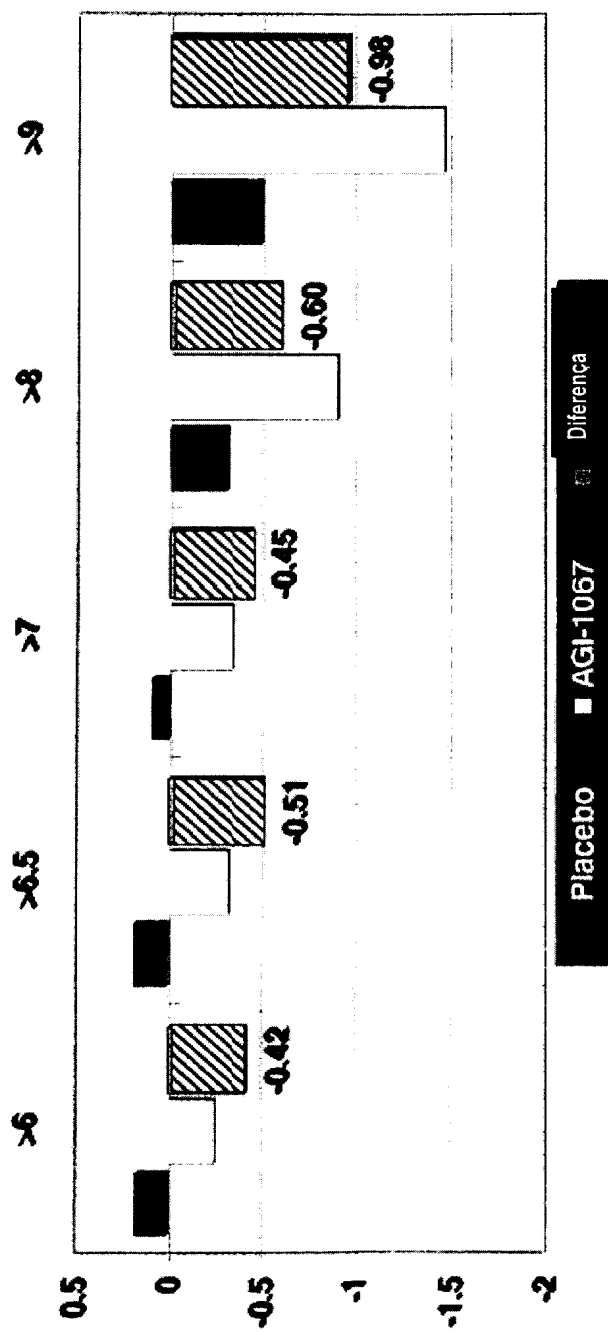
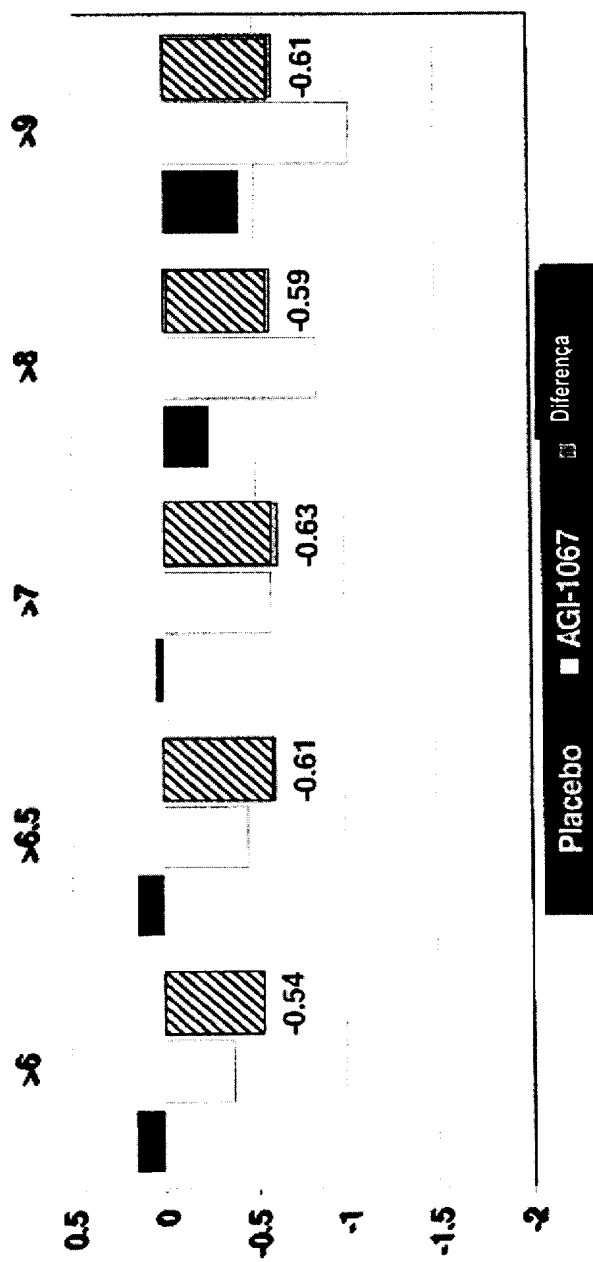
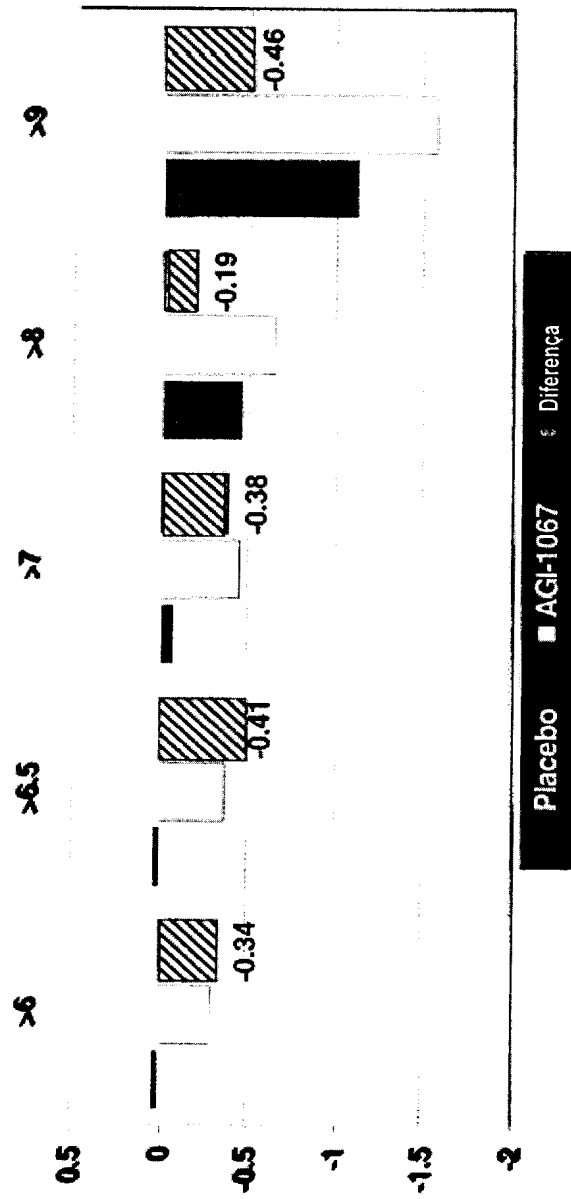


FIGURA 8: ALTERAÇÃO NO HbA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO À METFORMINA NA LINHA-BASE



I FIGURA 9: ALTERAÇÃO NO HbA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO À ROSIGLITAZONA NA LINHA-BASE



F FIGURA 10: ALTERAÇÃO NO HbA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO À GLIBENCLAMIDA NA LINHA-BASE

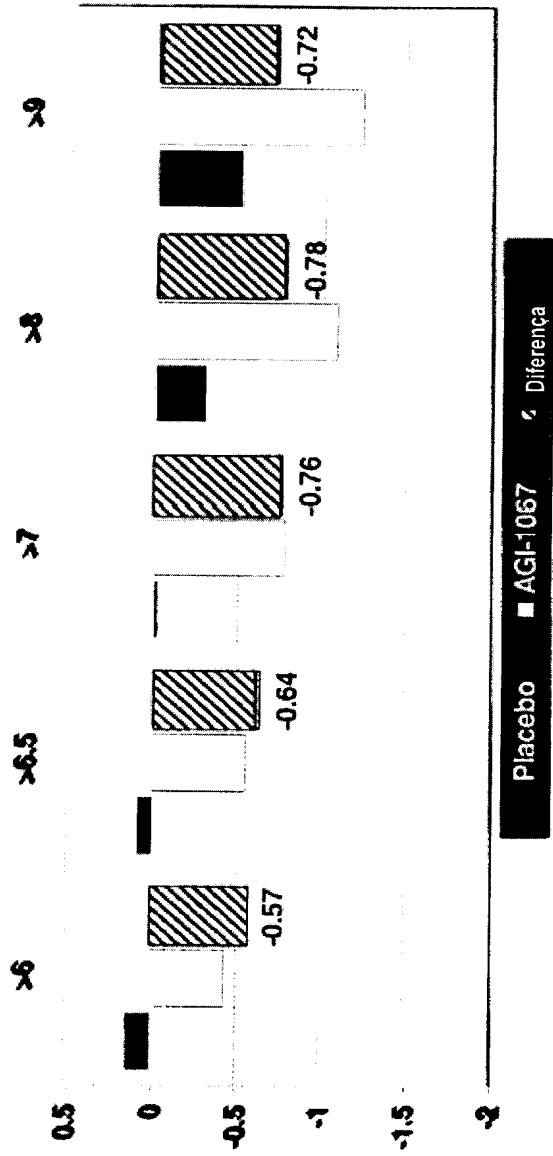
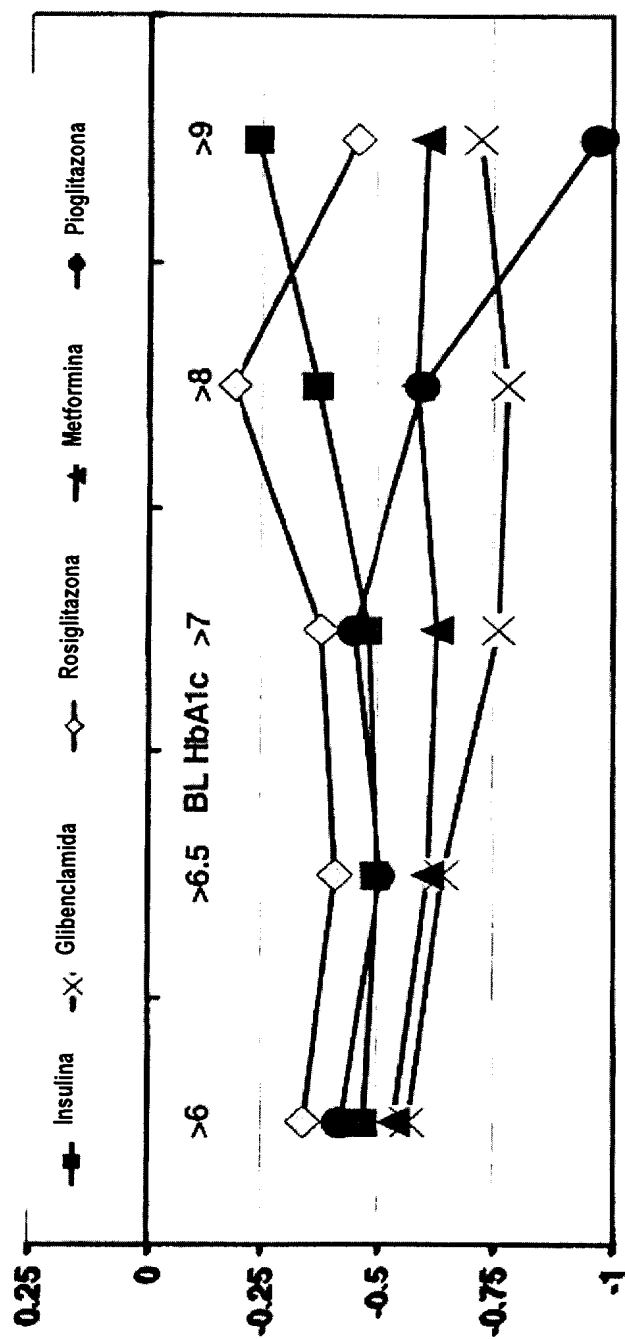


FIGURA 11: ALTERAÇÃO NO HbA1C PARA SUJEITOS EM RELAÇÃO A DIVERSOS AGENTES NA LINHA-BASE



1 FIGURA 12: ALTERAÇÃO NO EGFR (TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA)

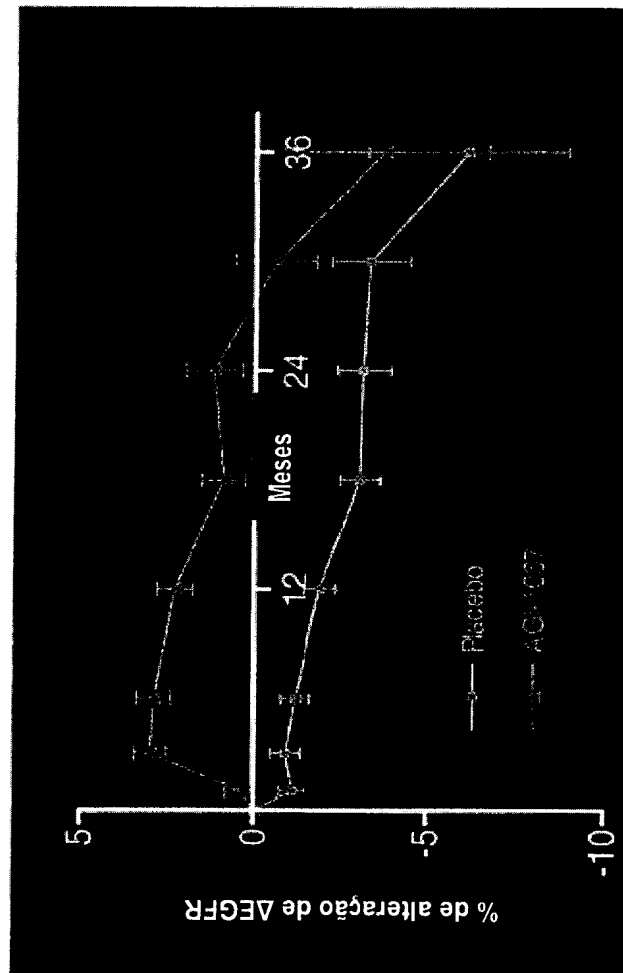


FIGURA 13: EGFR – ALTERAÇÃO PERCENTUAL DA LINHA-BASE

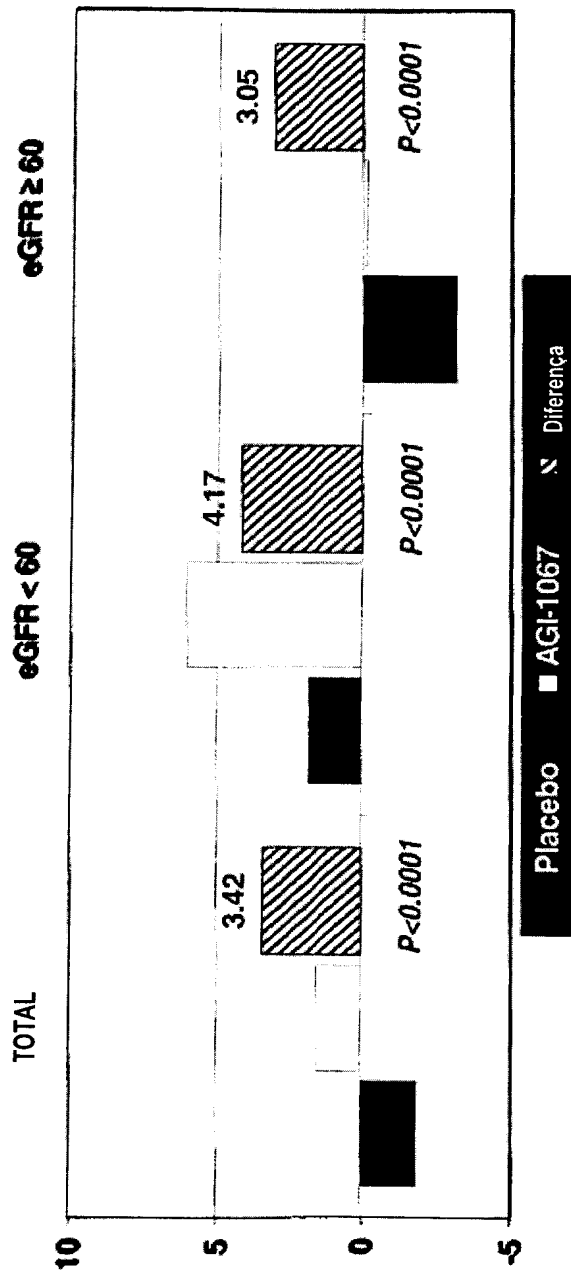


FIGURA 14: DIABÉTICOS -- ALTERAÇÃO NO EGFR (TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA)

'E)

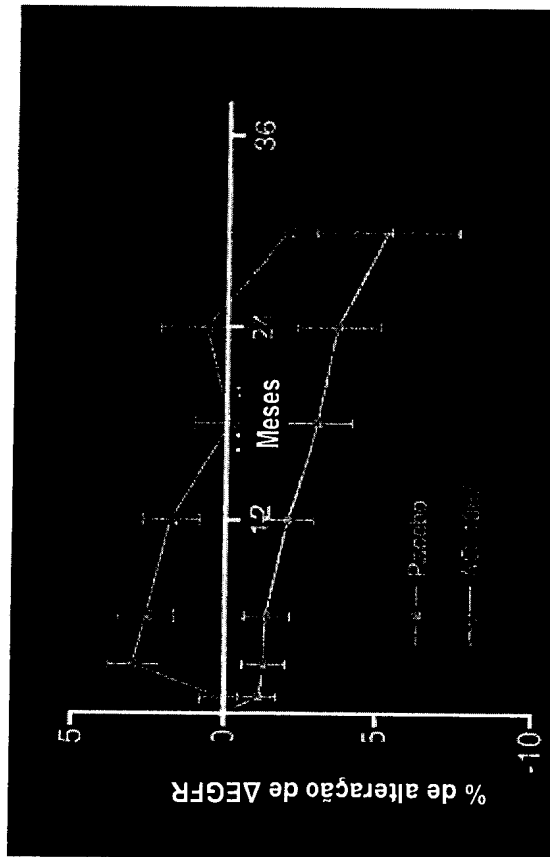


FIGURA 15: EVENTOS ADVERSOS POSSIVELMENTE RELACIONADOS AO CONTROLE DE DABETES

	Placebo (n=3038)	AGI-1067 (n=3049)
Aumento de glicose no sangue	108	64
DM agravado	79	81
Controle de DM inadequado	43	31
Hiperglicemia NOS	35	25
Aumento da hemoglobina glicosilada	33	18
Diabetes mellitus NOS	14	9
Flutuações de glicose no sangue	15	5
Glicose anormal no sangue	9	4
Glicose presente na urina	11	1
Intolerância à glicose	4	2
Redução da glicose no sangue	1	5
Glicosúria	2	0

FIGURA 16: ALTERAÇÕES ABSOLUTAS EM EGFR (TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA)
 FIGURA: ALTERAÇÃO SIGNIFICATIVA da linha-base para eGFR (População ITT)
 Estudo AGI-1067-042 (ARISE)

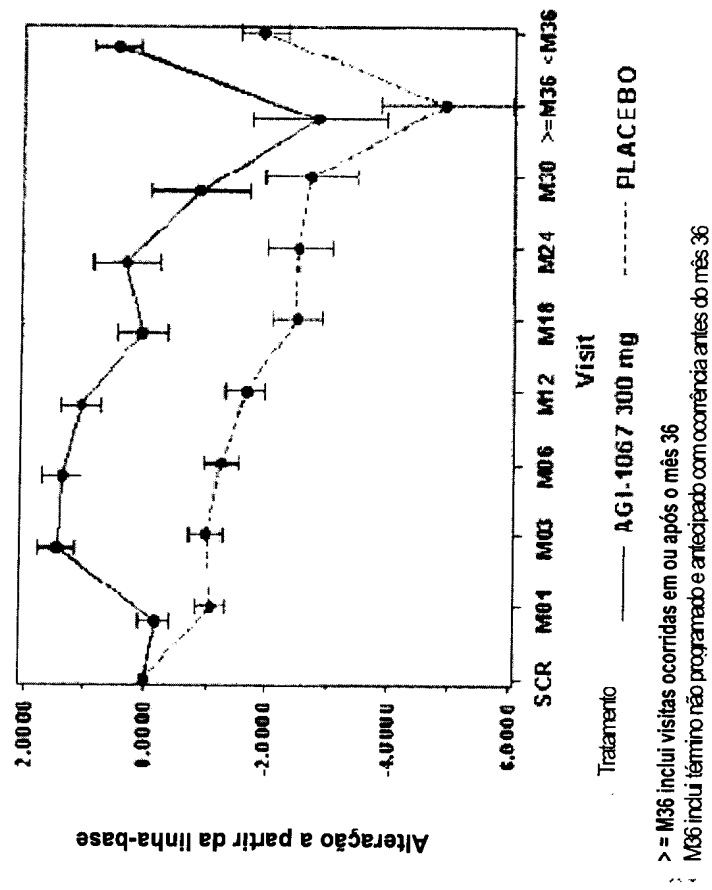


FIGURA 17: ALTERAÇÕES ABSOLUTAS no eGFR (TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA)

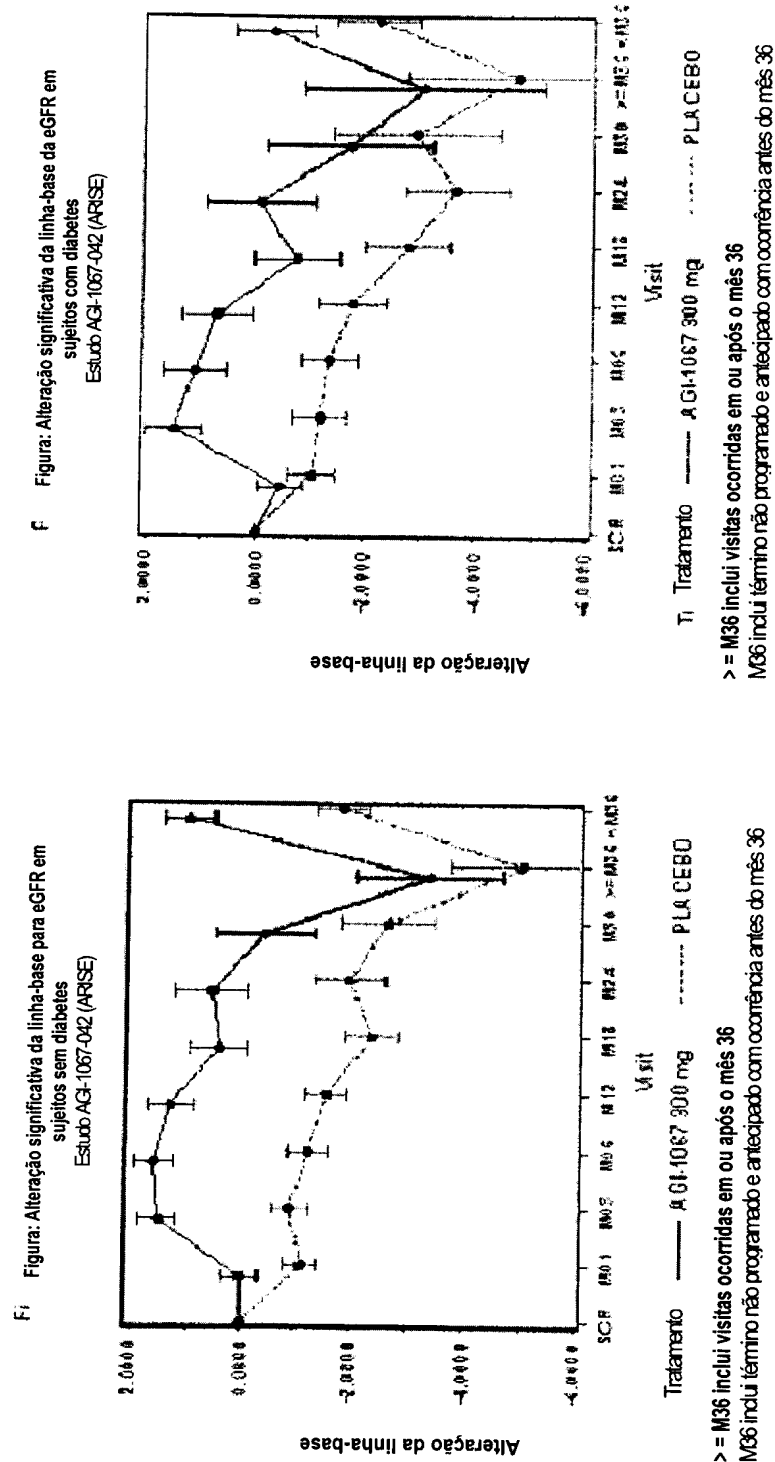


FIGURA 18: ALTERAÇÕES NO FPG PARA SUJEITOS NÃO DIABÉTICOS A PARTIR DA LINHA-BASE AO M12

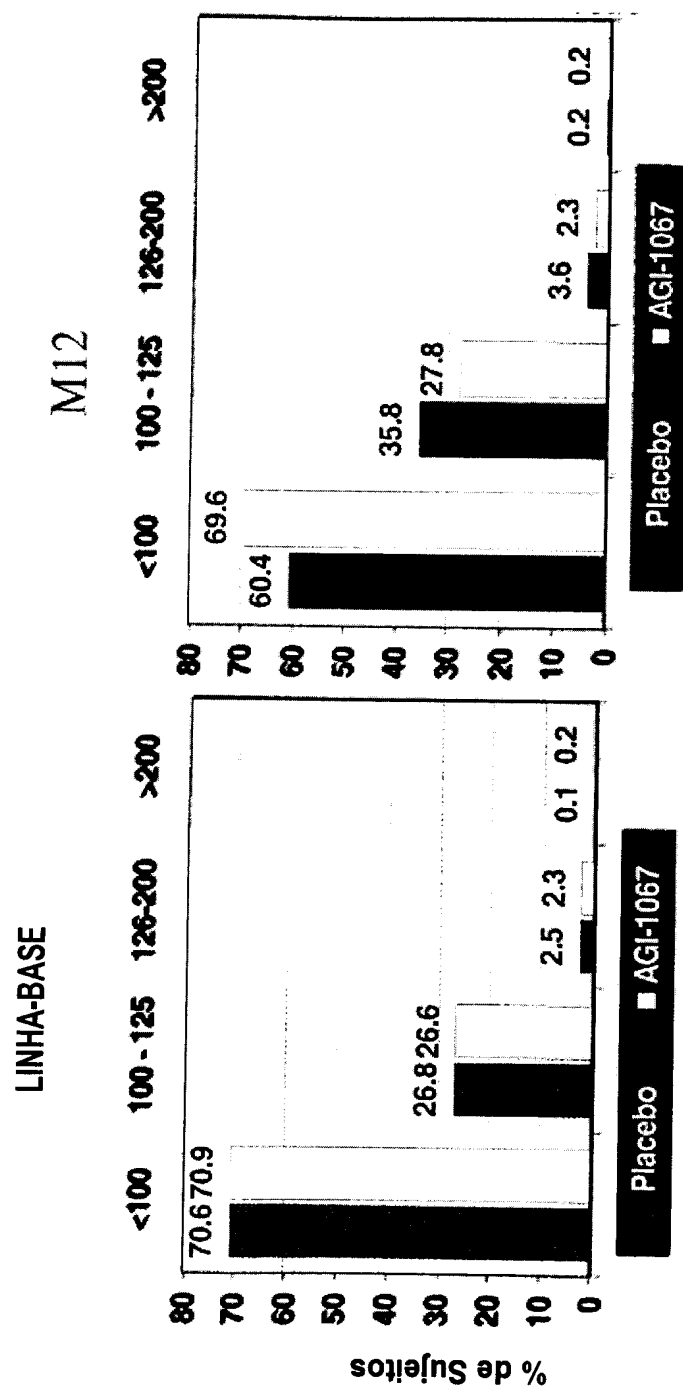


FIGURA 19: ALTERAÇÕES NO FPG PARA SUJEITOS DIABÉTICOS A PARTIR DA LINHA-BASE AO M12

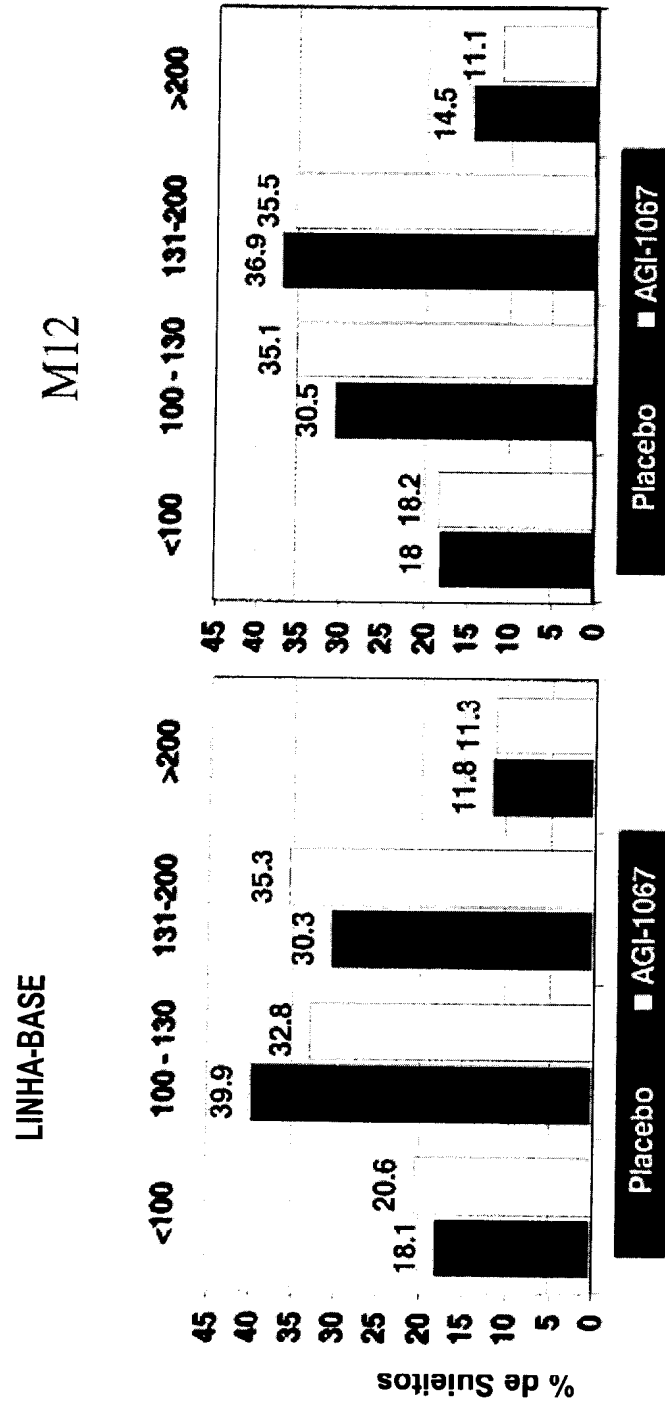


FIGURA 20: ALTERAÇÕES A PARTIR DO BL NA GLICOSE –DIABÉTICOS E INTOLERÂNCIA À GLICOSE DE JEJUM

Figura. Alteração significativa da linha-base para glicose em sujeitos com diabetes
Estudo AGI-1067-042 (ARISE)

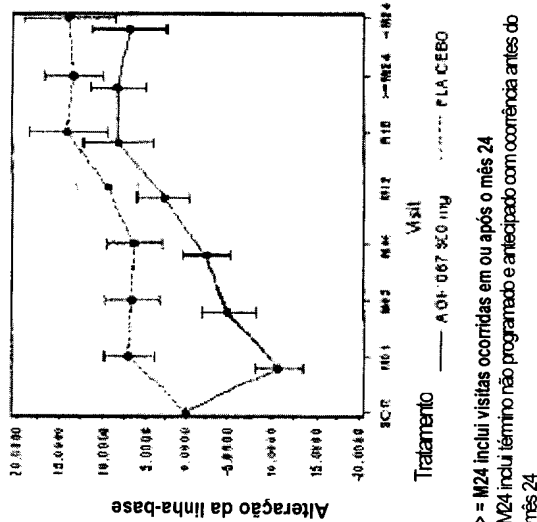
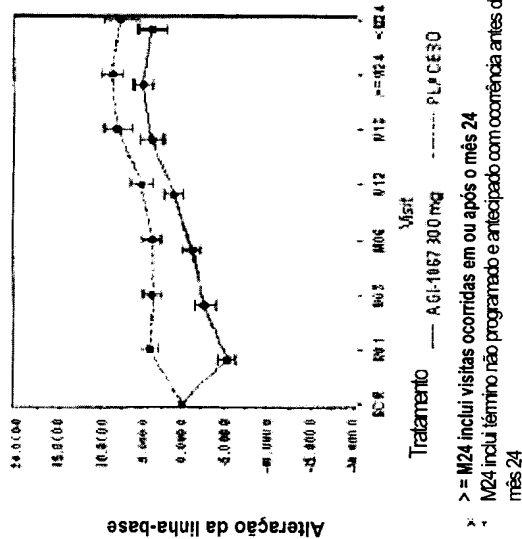


Figura. Alteração significativa da linha-base para glicose
Estudo AGI-1067-042 (ARISE)



RESUMO

**USOS E COMPOSIÇÕES DE DERIVADOS DE PROBUCOL PARA O
TRATAMENTO DE DIABETES**

Esta presente invenção fornece métodos e composições
5 farmacêuticas para o tratamento ou a profilaxia do diabetes
e desordens relacionadas, compreendendo a administração de
uma quantidade eficaz de um monoéster de probucol,
particularmente o éster de ácido monossuccínico, ou um sal
ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.