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

(11) PI 0311323-0 B1

(22) Data do Depósito: 15/05/2003

(45) Data de Concessão: 26/09/2017

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE C-ARIL GLICOSÍDEO SGLT2, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07H 7/04; C07H 15/20; A61K 31/70

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2002 US 10/151,436

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): BRUCE ELLSWORTH; WILLIAM N. WASHBURN; PHILIP M. SHER; GANG WU; WEI MENG

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO INIBIDOR DE C-ARIL GLICOSÍDEO SGLT2, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO".**

Este pedido de patente é uma continuação-em-parte de U.S. application Serial Nº 09/679 027 depositado em 4 de outubro de 2000 que toma prioridade de pedido de patente provisório Nº 60/194 615 depositado em 5 de abril de 2000 e pedido de patente provisório U.S. Nº 60/158 773 depositado em 12 de outubro de 1999.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a C-aril glicosídeos que são inibi dores de transportadores de glucose dependentes de sódio encontrados nos intestinos e rins (SGLT2) e a um método para tratamento de diabetes, especialmente diabetes tipo II, assim como hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicações diabéticas, aterosclerose e doenças relacionadas, empregando tais C-aril glicosídeos sozinhos ou em combinação com um, dois ou mais outros tipos de agentes antidiabéticos e/ou um, dois ou mais outros tipos de agentes terapêuticos, tais como agentes hipolipidêmicos.

Antecedentes da Invenção

Aproximadamente 1000 milhões de pessoas no mundo todo sofrem de diabetes tipo II (NIDDM), que é caracterizada por hiperglicemia devida a excessiva produção de glucose hepática e resistência periférica a insulina, as causas raízes para as quais ainda são desconhecidas. Hiperglicemia é considerada ser o maior fator de risco para o desenvolvimento de complicações diabéticas, e é provável contribuir diretamente para dano de secreção de insulina visto em NIDDM avançada. Normalização de glucose de plasma em pacientes de NIDDM poderia ser prevista aperfeiçoar ação de insulina, e iniciar o desenvolvimento de complicações diabéticas. Um inibidor do transportador de glucose dependente-sódio SGLT2 no rim pode ser esperado auxiliar na normalização de níveis de glucose no plasma, e talvez peso de corpo, através de aperfeiçoamento de excreção de glucose.

O desenvolvimento de agentes antidiabéticos oralmente ativos e, seguros, novos, também é desejado de modo a complementar as existentes

terapias, incluindo as sulfoniluréias, tiazolidinodionas, metformin, e insulina, e para evitar os potenciais efeitos colaterais associados com o uso destes outros agentes.

Hiperglicemia é um marco de diabetes tipo II (NIDDM); consistente controle de níveis de glucose em plasma em diabetes pode iniciar o desenvolvimento de complicações diabéticas e insuficiência de célula beta vista em doença avançada. Glucose de plasma é normalmente filtrada nos rins nos glomérulos e ativamente reabsorvida no túbulo proximal. SGLT2 parece ser o maior transportador responsável para a retomada de glucose neste sítio. O inibidor específico de SGLT phlorizin ou análogos relacionados de perto, inibem este método de retomada em roedores e cães diabéticos resultando em normalização de níveis de glucose no plasma através de promoção de excreção de glucose sem efeitos colaterais hipoglicêmicos. Tratamento de longo termo (6 meses) de ratos diabéticos Zucker com um inibidor SGLT2 foi reportado aperfeiçoar resposta de insulina para glicemia, aperfeiçoar sensitividade a insulina, e retardar o início de nefropatia e neuropatia nestes animais, sem patologia detectável nos rins e nenhum desequilíbrio de eletrólito em plasma. Inibição seletiva de SGLT2 em pacientes diabéticos pode ser esperada normalizar glucose em plasma através de aperfeiçoamento de excreção de glucose na urina, pelo que aperfeiçoando sensitividade de de insulina, e retardando o desenvolvimento de complicações diabéticas.

Noventa porcento de retomada de glucose nos rins ocorrem nas células epiteliais do segmento S1 inicial do túbulo proximal cortical renal, e SGLT2 é provável ser o principal transportador responsável por esta retomada. SGLT2 é uma proteína de 672 aminoácidos contendo 14 segmentos de extensão-membrana que é predominantemente expressa no segmento S1 inicial dos túbulos proximais renais. A especificidade de substrato, dependência de sódio, e localização de SGLT2 são consistentes com as propriedades do transportador de glucose dependente de sódio, baixa afinidade, alta capacidade, previamente caracterizadas em túbulos proximais de rim cortical humano. Em adição, estudos de supressão de híbrido implicam SGLT2 como o predominante co - transportador de glucose / Na^+ no seg-

mento S1 do túbulo proximal, uma vez que virtualmente toda atividade de transporte de glucose dependente-Na codificada em mRNA de córtex de rim de rato é inibida por um oligonucleotídeo específico para SGLT2 de rato. SGLT2 é um gene candidato para algumas formas de glucosuria familiar, uma anormalidade genética na qual reabsorção de glucose renal é prejudicada em graus variáveis. Nenhuma destas síndromes investigadas até hoje mapeia para o locus SGLT2 sobre cromossoma 16. Entretanto, os estudos de SGLTs de roedores altamente homólogos implicam SGLT2 como o principal transportador dependente-sódio renal de glucose e sugere que o locus de glucosuria que foi mapeado codifique um regulador SGLT2. Inibição de SGLT2 poderia ser prevista para reduzir níveis de glucose em plasma via aperfeiçoada excreção de glucose em pacientes diabéticos.

SGLT1, um outro co-transportador de glucose dependente-Na é 60% idêntica a SGLT2 no nível de aminoácido, é expressa no intestino delgado e no segmento S3 mais distal do túbulo proximal renal. A despeito de suas similaridades de seqüências, SGLT1 e SGLT2 humanas são bioquimicamente distinguíveis. Para SGLT1, a razão molar de Na^+ para glucose transportada é 2:1, enquanto para SGLT2, a razão é 1:1. O K_m para Na^+ é 32 e 250-300 mM para SGLT1 e SGLT2, respectivamente. Valores K_m para tomada de glucose e o análogo de glucose não-metabolizável α-metil-D-glucopiranosídeo (AMG) são similares para SGLT1 e SGLT2, isto é, 0,8 e 1,6 mM (glucose) e 0,4 e 1,6 mM (AMG) para transportadores SGLT1 e SGLT2, respectivamente. Entretanto, os dois transportadores variam em suas especificidades de substrato para açúcares como galactose, que é um substrato somente para SGLT1.

Administração de phlorizin, um inibidor específico de atividade SGLT, proporcionou prova de conceito in vivo através de promoção de excreção de glucose, diminuindo glucose de plasma alimentado e de jejum, e promovendo utilização de glucose sem efeitos colaterais hipoglicêmicos em vários modelos de roedores diabéticos e em um modelo de diabetes canina. Nenhum efeito adverso sobre balanço de íon de plasma, função renal ou morfologia renal foi observado como uma conseqüência de tratamento com

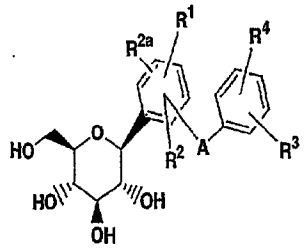
phlorizin por tanto quanto duas semanas. Em adição, nenhum efeito hipoglicêmico ou outros adversos foram observados quando phlorizin é administrado a animais normais, a despeito da presença de glicosuria. Administração de um inibidor de SGLTs renais por um período de 6 meses (Tanabe Seiyaku) foi reportada para aperfeiçoar glucose de plasma alimentado e de jejum, aperfeiçoar secreção de insulina e utilização em modelos de rato NIDDM obesos, e iniciar o desenvolvimento de nefropatia e neuropatia na ausência de efeitos colaterais renais ou hipoglicêmicos.

O próprio phlorizin não é atraente como uma droga oral uma vez que ele é um inibidor de SGLT1/SGLT2 não-específico que é hidrolizado nos intestinos à sua aglicona phloretin, que é um potente inibidor de transporte de glucose facilitado. Simultânea inibição de transportadores de glucose facilitados (GLUTs) é indesejável desde que tais inibidores possam ser previstos exacerbarem resistência à insulina periférica assim como promovendo hipoglicemia no CNS.Inibição de SGLT1 também pode ter sérias conseqüências adversas como é ilustrado pela síndrome hereditária de má-absorção de glucose / galactose (GGM), onde mutações do co-transportador de SGLT1 resulta em prejudicada tomada de glucose nos intestinos, e diarréia e desidratação ameaçadoras de vida. As diferenças bioquímicas entre SGLT2 e SGLT1, assim como os graus de divergência de seqüências entre elas, permitem identificação de seletivos inibidores de SGLT2.

As síndromes de glicosuria familiares são condições nas quais transporte de glucose intestinal, e transporte renal de outros íons e aminoácidos, são normais. Pacientes de glicosuria familiar parecem desenvolver normalmente, têm níveis normais de glucose em plasma, e parecem que não sofrerem maior déficit de saúde como uma conseqüência de seu distúrbios, a despeito de algumas vezes níveis bem altos (110-114 g/diárias) de glucose excretada. Os principais sintomas evidentes nestes pacientes incluem polifagia, poliúria, e polidipsia, e os rins parecem normais em estrutura e função. Assim, a partir da evidência assim disponível, defeitos em retomada renal de glucose parecem ter mínimas conseqüências negativas de longo termo em indivíduos de outro modo normais.

A seguintes referências descrevem inibidores SGLT2 C-aril glicosídeos para tratamento de diabetes.

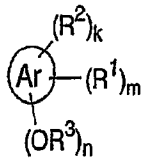
WO 01/27128 descreve compostos da estrutura



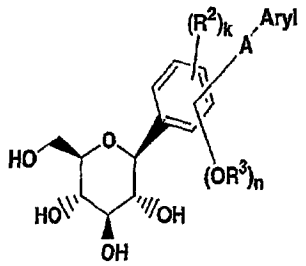
onde A é O, S, NH, ou $(CH_2)_n$ onde n é 0-3; R^1, R^2 e R^{2a} são independentemente hidrogênio, OH, OR^5, alquila, CF_3, $OCHF_2$, OCF_3, SR^{5i} ou halogênio, etc;

R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio, OH, OR^{5a}, OArila, OCH_2Arila, alquila, cicloalquila, CF_3, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogênio, etc. Estes compostos são reportados serem inibidores do transportador SGLT2 e consequentemente representam um modo para tratamento de diabetes e suas complicações.

WO 98/31697 descreve compostos da estrutura



onde Ar inclui, entre outros, fenila, bifenila, difenilmetano, difenil etano, e difenil éter, e R^1 é um glicosídeo, R^2 é H, OH, amino, halogênio, carboxi, alquila, cicloalquila, ou carboxamido, e R^3 é hidrogênio, alquila, ou acila, e k, m, e n são independentemente 1-4. Um subconjunto de compostos descrito em WO 98/31697 contem compostos das seguintes estruturas



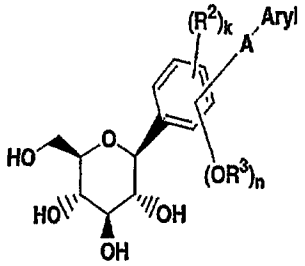
A é O ou $(CH_2)_x$ onde x = 0-3

R^3 é hidrogênio, grupo alquila ou acila onde n é 1-4

R^2 é hidrogênio, alquila, OH, NH_2, halogênio, CO_2H ou carboximida onde k é 1-4 que são descritos para uso no tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, infecções, câncer, e metástases de cânceres, distúrbios de reperfusão, trombose, úlcera, ferimentos, osteoporose, diabetes melitus e aterosclerose entre outras.

Descrição da Invenção

De acordo com a presente invenção, um composto C-aril glicosídeo é provido que tem a estrutura



incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis, todos os seus estereoisômeros, e todos seus ésteres de pró-drogas.

O composto de fórmula I possui atividade como inibidores dos transportadores de glucose dependentes de sódio encontrados nos intestinos e rins de mamíferos e é útil no tratamento de diabetes e as complicações micro- e macro-vasculares de diabetes tais como retinopatia, neuropatia, nefropatia, e cura de ferimento.

A presente invenção provê composto de fórmula I, composições farmacêuticas empregando um tal composto e métodos de uso de um tal composto.

Em adição, de acordo com a presente invenção, é provido um método para tratamento ou retardo de progressão ou início de diabetes, especialmente diabetes tipo I e tipo II, incluindo complicações de diabetes, incluindo retinopatia, neuropatia, nefropatia e cura de ferimento retardada, e doenças relacionadas como resistência a insulina (homeostase de glucose prejudicada), hiperglicemia, hiperinsulinemia, elevados níveis no sangue de

ácidos graxos ou glicerol, obesidade, hiperlipidemia incluindo hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerose e hipertensão, e para aumento de níveis de lipoproteína de alta densidade, onde uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de estrutura I é administrada a um paciente humano em necessidade de tratamento.

Em adição, de acordo com a presente invenção, é provido um método para tratamento de diabetes e doenças relacionadas como definido acima e a seguir, onde uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um composto de estrutura I e um outro tipo de agente antidiabético e/ou um outro tipo de agente terapêutico como um agente hipolipidêmico é administrada a um paciente humano em necessidade de tratamento.

As condições, e doenças coletivamente referidas como "Síndrome X" (também conhecida como Síndrome Metabólica) são detalhadas em Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997).

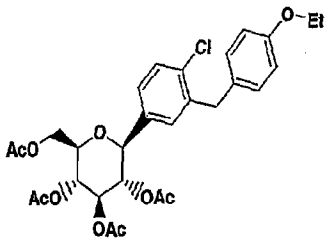
O termo "outros tipos de agentes terapêuticos" como aqui empregado refere-se a um ou mais agentes antidiabéticos (outros que não-inibidores de SGLT2 de fórmula I), um ou mais agentes antiobesidade, agentes antihipertensivos, agentes antiplaquetas, agentes antiateroscleróticos e/ou um ou mais agentes de diminuição de lipídeo (incluindo agentes antiaterosclerose).

No método da invenção acima, o composto de estrutura I da invenção será empregado em uma razão em peso o um, dois ou mais agentes antidiabéticos e/ou um, dois ou mais outros tipos de agente terapêutico (dependendo de seu modo de operação) dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 300:1, preferivelmente de cerca de 0,1:1 a cerca de 10:1.

Descrição Detalhada da Invenção

O composto de fórmula I da invenção pode ser preparado como mostrado no seguinte esquema de reação e sua descrição onde temperaturas são expressas em graus Celsius.

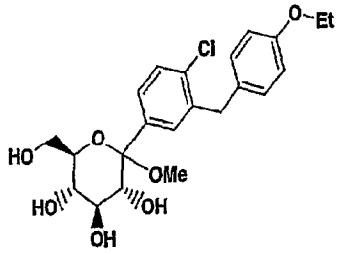
Composto de fórmula I pode ser preparado como mostrado no Esquema 1 através de tratamento de composto de fórmula II



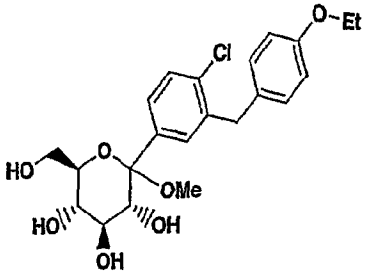
com uma base tal como LiOH ou NaOH em um solvente tal como uma mistura 1:2:3 de H_2O/THF/MeOH ou MeOH aq. ou EtOH aq.

O composto de fórmula II (que é um novo intermediário que cristaliza facilmente) provê um conveniente meio para purificar composto bruto de fórmula Ia que foi obtido como uma mistura de anômeros α e β.

O composto de fórmula II pode ser preparado através de tratamento de composto de fórmula Ia com Ac_2O em um solvente tal como CH_2Cl_2 contendo piridina e um catalisador tal como dimetil amino piridina (DMAP).

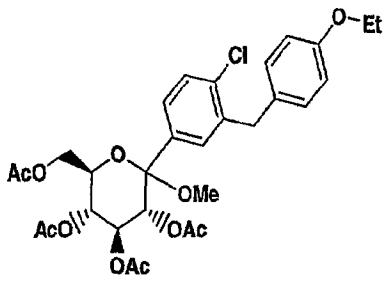


Compostos de fórmula Ia podem ser preparados através de redução de um composto de fórmula III com um agente redutor tal como Et_3SiH em um solvente tal como CH_2Cl_2/MeCN 1:1 a –10°C na presença de um catalisador ácido de Lewis tal como $BF_3.Et_2O$.

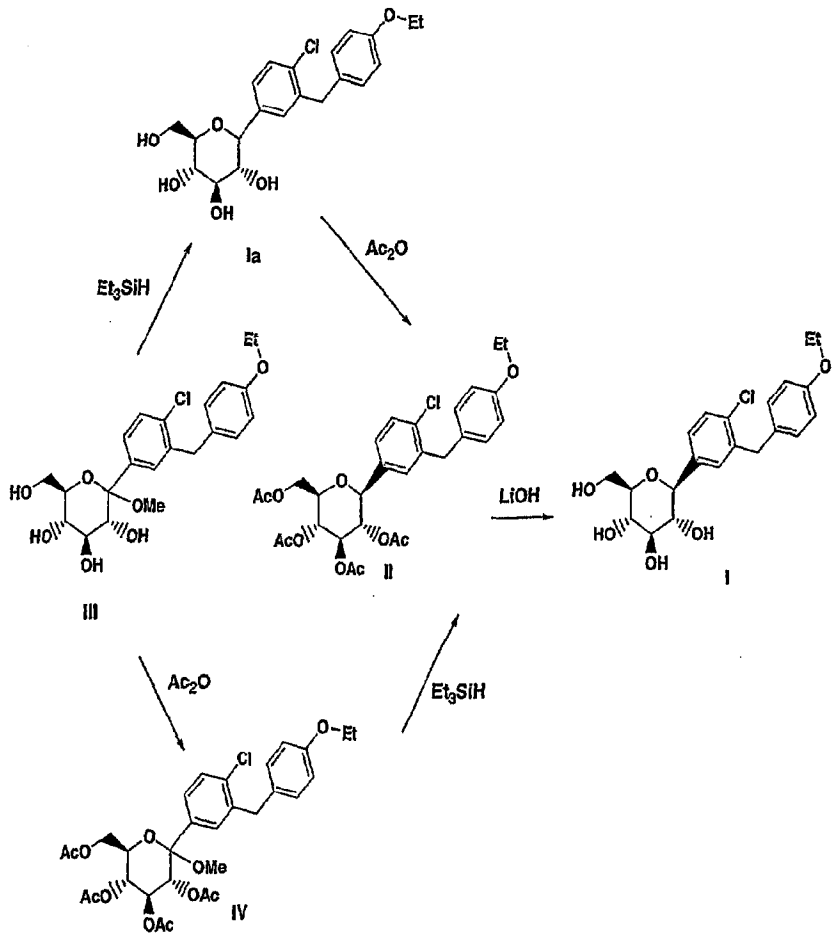


O composto de fórmula II alternativamente pode ser preparado a partir de composto de fórmula III através de primeiro acetilação de composto

de fórmula III com Ac_2O em um solvente, tal como tolueno ou CH_2Cl_2 contendo uma base, tal como base de Hunig ou Et_3N e um catalisador, tal como DMAP para gerar composto de fórmula IV.

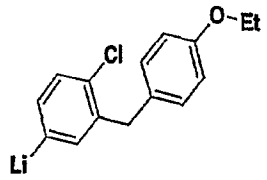


Subseqüente conversão de composto de fórmula IV a composto de fórmula II pode ser obtida através de tratamento a 20°C com um agente redutor, tal como Et_3SiH em um solvente, tal como MeCN contendo 1 equiv de H_2O e um catalisador ácido de Lewis, tal como $BF_3.Et_2O$.

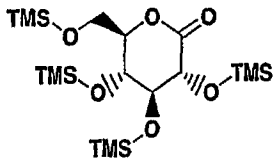


O composto de fórmula III pode ser preparado, como esboçado em Esquema 2, através de 1) adição de uma solução de THF fria de um lítio arila de fórmula V a uma gluconolactona persililada de fórmula VI em um solvente, tal como tolueno a –75°C. Subseqüentemente, uma solução de metanol de um ácido aprótico tal como ácido metanossulfônico (MAS) é adicionada após 30 minutos e a solução agitada a 20°C até transformação do lactol intermediário para III é completa.

V



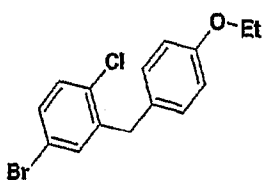
VI



O composto de fórmula VI pode ser preparado através de tratamento de D-gluconolactona comercialmente disponível com um agente sililante tal como cloreto de trimetilsilila em um solvente, tal como THF contendo uma base, tal como N-metilmorfolina.

O composto de fórmula V pode ser preparado através de tratamento de composto de fórmula VII com um lítio alquila tal como n-BuLi ou t-BuLi em um solvente tal como THF a –75°C.

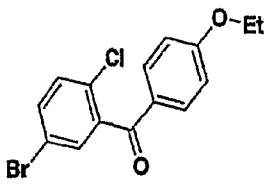
VII



O composto de fórmula VII pode ser facilmente preparado através de tratamento de composto de fórmula VIII com um agente redutor, tal

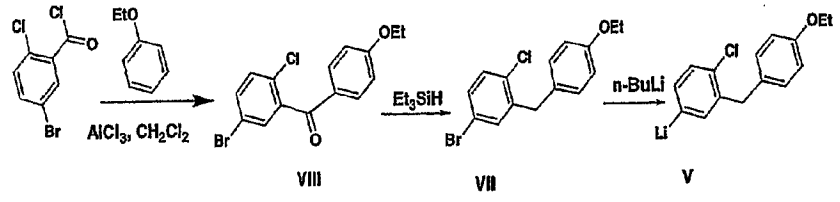
como Et_3SiH em um solvente, tal como CH_2Cl_2/MeCN 1:1 a 0-20°C na presença de um catalisador ácido de Lewis tal como $BF_3.Et_2O$.

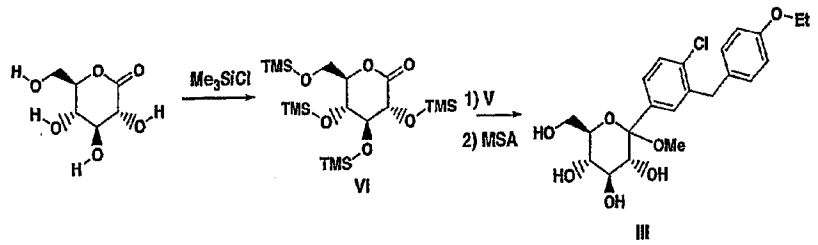
VIII



O composto de fórmula VIII pode ser preparado por acilação de Friedel-Craft de etoxibenzeno comercialmente disponível (phenetole) com cloreto de 2-cloro-5-bromobenzoíla em um solvente tal como CH_2Cl_2 contendo um equivalente de um ácido de Lewis, tal como $AlCl_3$ ou $AlBr_3$.

Cloreto de 2-cloro-5-bromo benzoíla é facilmente preparado a partir de ácido 2-cloro-5-bromobenzóico comercialmente disponível através de tratamento com cloreto de oxalila em um solvente, tal como CH_2Cl_2 contendo uma quantidade catalítica de DMF.





São listadas abaixo definições de vários termos usados na descrição da presente invenção. Estas definições aplicam-se aos termos quando eles são usados por todo o relatório descritivo (à menos que eles sejam de outro modo limitados em específicos exemplos) tanto individualmente como parte de um grupo maior.

As seguintes abreviaturas são aqui empregadas:

Ph = fenila

Bn = benzila

t-Bu = butila terciária

Me = metila

Et = etila

TMS = trimetil silila

TBS = terc-butildimetilsilila

THF = tetrahidrofurano

Et_2O = éter dietílico

EtOAc = acetato de etila

DMF = dimetil formamida

MeOH = metanol

EtOH = etanol

i-PrOH = isopropanol

HOAC ou AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoracético

i-Pr_2NEt = diisopropiletilamina

Et_3N = trietilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

$NaBH_4$ = boroidreto de sódio

n-BuLi = lítio n-butila

Pd/C = paládio sobre carbono

KOH = hidróxido de potássio

NaOH = hidróxido de sódio

LiOH = hidróxido de lítio

K_2CO_3 = carbonato de potássio

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sódio

Ar = argônio

N_2 = nitrogênio

min = minuto(s)

h ou hr = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

μL = microlitro

g = grama(s)

mg = miligrama(s)

mol = mol(es)

mmol = milimole(s)

meq = miliequivalente

RT = temperatura ambiente

sat ou sat'd = saturada

aq. = aquosa

TLC = cromatografia de camada fina

HPLC = cromatografia líquida de alta performance

LC/MS = cromatografia líquida de alta performance / espectrometria de massa

MS ou Mass Spec = espectrometria de massa

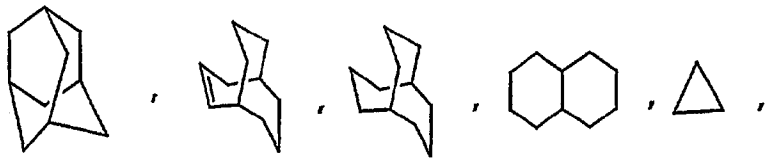
NMR = ressonância nuclear magnética

mp = ponto de fusão

À menos que de outro modo indicado, o termo "alquila inferior" como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo inclui ambos hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada contendo 1 a 8 carbonos, e os termos "alquila" e "alq" como aqui empregados sozinhos ou como parte de um outro grupo incluem ambos hidrocarbonetos de cadeia reta ou ramificada contendo 1 a 20 carbonos, preferivelmente 1 a 10 carbonos, mais preferivelmente 1 a 8 carbonos, na cadeia normal, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isohexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila, os seus vários isômeros de cadeia ramificada, e semelhantes assim como tais grupos incluindo 1 a 4 substituintes, tais como halo, por exemplo, F, Br, Cl ou I ou CF_3, alquila, alcóxi, arila, arilóxi, aril (arila) ou diarila, arilalquila, arilalquilóxi, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquilóxi, amino opcionalmente substituído, hidróxi, hidroxialquila, acila, alcanoíla, heteroarila, heteroarilóxi, cicloheteroalquila, arilheteroarila, arilalcoxicarbonila, heteroarilalquila, heteroarilalcóxi, ariloxialquila, ariloxiarila,

alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquila, trihaloalquila e/ou alquiltio.

À menos que de outro modo indicado, o termo "cicloalquila" como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo inclui grupos hidrocarbonetos cíclicos (contendo 1 ou 2 ligações duplas) saturados ou parcialmente insaturados contendo 1 a 3 anéis, incluindo monociclicoalquila, biciclicoalquila e triciclicoalquila, contendo um total de 3 a 20 carbonos formando os anéis, preferivelmente 3 a 10 carbonos, formando o anel e que podem estar fundidos a 1 ou 2 anéis aromáticos como descrito para arila, que incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclodecila e ciclododecila, ciclohexenila,



quaisquer de cujos grupos podem estar opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes tais como halogênio, alquila, alcóxi, hidróxi, arila, arilóxi, aril alquila, cicloalquila, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acila, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol e/ou alquiltio e/ou qualquer dos substituintes alquila.

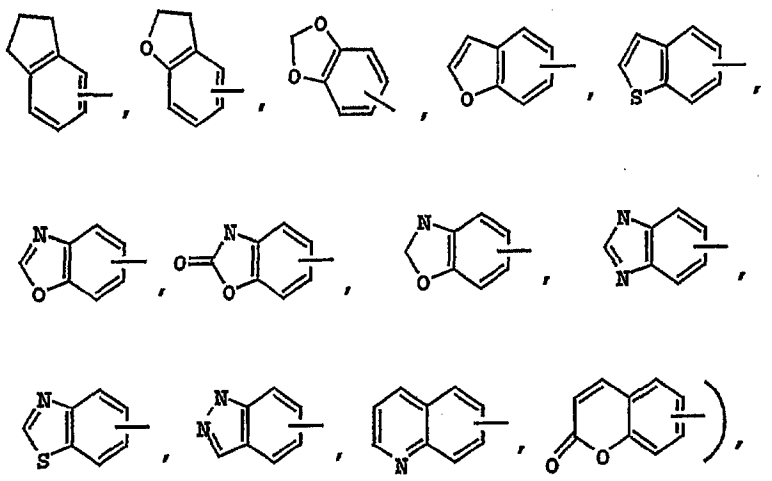
O termo "alcanoíla" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a alquila ligado a um grupo carbonila.

O termo "halogênio" ou "halo" como aqui usado sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a cloro, bromo, flúor, e iodo, com cloro ou flúor sendo preferido.

O termo "íon de metal" refere-se a íons de metais alcalinos como sódio, potássio ou lítio e íons de metais alcalinos-terrosos como magnésio e cálcio, assim como zinco e alumínio.

À menos que de outro modo indicado, o termo "aril" ou "Aril" como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos e bicíclicos contendo 6 a 10 carbonos na porção de anel (tais como fenila ou naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila) e opcionalmente pode incluir um a três adicionais anéis fundidos a um anel

carbocíclico ou um anel heterocíclico (tais como anéis arila, cicloalquila, heteroarila ou cicloheteroalquila, por exemplo.



pode estar opcionalmente substituído através de átomos de carbono disponíveis com 1, 2, ou 3 grupos selecionados de hidrogênio, halo, halo alquila, alquila, halo alquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluormetila, trifluormetóxi, alquinila, cicloalquil-alquila, cicloheteroalquila, ciclo heteroalquilalquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilóxi, ariloxialquila, arilalcóxi, alcóxicarbonila, arilcarbonila, arilalquenila, aminocarbonilarila, ariltio, arilsulfinila, arilazo, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilheteroarila, heteroarilóxi, hidróxi, nitro, ciano, amino, amino substituído onde o amino inclui 1 ou 2 substituintes (que são *alquila, arila ou qualquer um dos outros compostos arila mencionados* nas definições), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquila, alcóxi ariltio, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilamino carbonila, arilaminocarbonila, alcoxicarbonila, amino carbonila, alquilcarboniloxi, arilcarbonilóxi, alquil carbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilamino e aril sulfonamino carbonila e/ou qualquer um dos substituintes alquila aqui mostrados.

À menos que de outro modo indicado, o termo "alcóxi inferior", "alcóxi", "arilóxi" ou "aralcóxi" como aqui empregados sozinhos ou como parte de um outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila ou arila ligados a um átomo de oxigênio.

À menos que de outro modo indicado, o termo "alquiltio inferior",

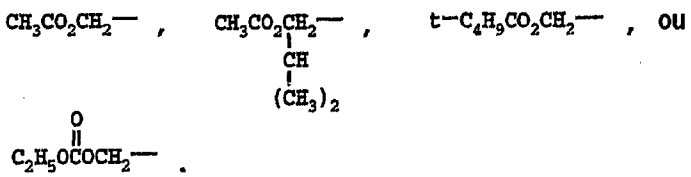
"alquiltio", "ariltio" ou "aralquiltio" como aqui empregado sozinho ou como parte de um outro grupo inclui qualquer um dos grupos alquila, aralquila ou arila acima ligados a um átomo de enxofre.

O termo "polihaloalquila" como aqui usado refere-se a um grupo "alquila" como definido acima que inclui de 2 a 9, preferivelmente de 2 a 5, substituintes halo, tais como F, ou Cl, preferivelmente F, tais como CF_3CH_2, CF_3 ou $CF_3CF_2CH_2$.

O termo "polihaloalquilóxi" como aqui usado refere-se a um grupo "alcóxi" ou "alquiloxi" como definido acima que inclui de 2 a 9, preferivelmente de 2 a 5, substituintes halo, tais como F ou Cl, preferivelmente F, tais como CF_3CH_2O, CF_3O ou $CF_3CF_2CH_2O$.

O termo "ésteres de pró-drogas" como aqui empregado inclui ésteres e carbonatos formados por reação de uma ou mais hidroxilas de compostos de fórmula I com agentes acilantes substituídos com alquila, alcóxi, ou arila empregando procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica para formação de acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos e semelhantes. Em adição, ésteres de pró-drogas que são conhecidos na técnica para ésteres de ácido carboxílico e de fósforo tais como metila, etila, benzila e semelhantes.

Exemplos de tais ésteres de pró-drogas incluem



Onde o composto de estrutura I está em forma ácida ele pode formar um sal farmaceuticamente aceitável tais como sais de metais alcalinos como lítio, sódio ou potássio, sais de metais alcalinos-terrosos como cálcio ou magnésio assim como zinco ou alumínio e outros cátions como amônio, colina, dietanolamina, lisina (D ou L), etilenodiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil) aminometano (TRIS), N-metil glucosamina (NMG), trietanolamina e desidroabietilamina.

Todos os estéreoisômeros do composto da presente invenção

são contemplados, tanto em mistura como em forma pura ou substancialmente pura. O composto da presente invenção pode ter centros assimétricos em qualquer um dos átomos de carbono incluindo qualquer um dos substituintes R. Conseqüentemente, composto de fórmula I pode existir em formas enantioméricas ou diastereoméricas ou em misturas das mesmas. Os métodos para preparação podem utilizar racematos, enantiômeros ou diastereômeros como materiais de partida. Quando produtos diastereoméricos ou enantioméricos são preparados, eles podem ser preparados através de métodos convencionais, por exmeplo, cristalização fracionada ou cromatográfica.

Onde desejado, o composto de estrutura I pode ser usado em combinação com um ou mais outros tipos de agentes antidiabéticos e/ou um ou mais outros tipos de agentes terapêuticos que ser administrado oralmente em mesma forma de dosagem, em uma forma de dosagem oral separada ou através de injeção.

O outro tipo de agente antidiabético que pode ser opcionalmente empregado em combinação com o inibidor SGLT2 de fórmula I podem ser 1, 2, 3 ou mais agentes antidiabéticos ou agentes anti-hiperglicêmicos incluindo secretagogos de insulina ou sensibilizadores à insulina, ou outros agentes antidiabéticos preferivelmente tendo um mecanismo de ação diferente de inibição de SGLT2 e pode incluir biguanidas, sulfonil uréias, inibidores de glicosidase, agonistas de PPAR γ tais como tiazolidinodionas, inibidores de aP2, agonistas duais de PPAR α/γ, inibidores de dipeptil peptidase IV (DP4), e/ou meglitinidas, assim como insulina, peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1), inibidores de PTP1B, inibidores de glicogênio fosforilase e/ou inibidores de glucos-6-fosfatase.

Os outros tipos de agentes terapêuticos que podem ser opcionalmente empregados em combinação com o inibidor de SGLT2 de fórmula I incluem agentes anti-obesidade, agentes anti-hipertensivos, agentes antiplaquetas, agentes antiateroscleróticos e/ou agentes de diminuição de lipídeos.

O inibidor de SGLT2 de fórmula I também pode ser opcionalmente empregado em combinação com agentes para tratamento de complicações de diabetes. Estes agentes incluem inibidores de PKC e /ou inibido-

res de AGE.

É acreditado que o uso do composto de estrutura I em combinação com 1, 2, 3 ou mais outros agentes antidiabéticos produz resultados anti-hiperglicêmicos maiores que aqueles possíveis a partir de cada um destes medicamentos sozinhos e maior que os efeitos anti-hiperglicêmicos aditivos combinados produzidos por estes medicamentos.

O outro agente antidiabético pode ser um agente anti-hiperglicêmico oral preferivelmente uma biguanida tal como metformin ou fenformina ou seus sais, preferivelmente metformina HCl.

Onde o outro agente antidiabético é uma biguanida, o composto de estrutura I será empregado em uma razão em peso para biguanida dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,1:1 a cerca de 5:1.

O outro agente antidiabético também pode ser preferivelmente uma sulfonil uréia tal como gliburida (também conhecido como glibenclamida), glimepirida (descrito em patente US Nº 4 379 785), glipizida, gliclazida, ou clorpropamida, outras sulfonil uréias conhecidas ou outros agentes anti-hiperglicêmicos que atuam sobre o canal dependente-ATP das células-β, com gliburida e glipizida sendo preferidos, que pode ser administrada na mesma ou em forma de dosagem oral separada.

O composto de estrutura I será empregado em uma razão em peso para a sulfonil uréia na faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,2:1 a cerca de 10:1.

O agente antidiabético oral também pode ser um inibidor de glicosidase tal como acarbose (descrito em patente US 4 904 769) ou miglitol (descrito na patente US 4 639 436), que pode ser administrado na mesma ou em uma forma de dosagem oral separada.

O composto de estrutura I será empregado em uma razão em peso para o inibidor de glicosidase dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,5:1 a cerca de 50:1.

O composto de estrutura I pode ser empregado em combinação com um agonista de PPAR γ tal como um agente antidiabético oral tiazolidi-

nodiona ou outro sensibilizador à insulina (que tenha um efeito de sensitividade à insulina em pacientes NIDDM) como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin, mostrado na patente US Nº 4 572 912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito na patente US Nº 5 594 016), GL-262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), ou YM-440 (Yamanouchi), preferivelmente rosiglitazona e pioglitazona.

O composto de estrutura I será empregado em uma razão em peso para a tiazolidinodiona em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,2:1 a cerca de 10:1.

A sulfonil uréia e tiazolidinodiona em quantidades de menos que cerca de 150 mg de agente antidiabético oral podem ser incorporadas em um comprimido único com o composto de estrutura I.

O composto de estrutura I também pode ser empregado em combinação com um agnete anti-hiperglicêmico tal como insulina ou com peptídeo-1 semelhante-glucagon (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37)(como descrito na patente US Nº 5 614 492 para Habener, a descrição da qual é aqui incorporada por referência), assim como AC2993 (Amylen) e LY-315902 (Lilly), que pode ser administrado via injeção, intranasal ou através de dispositivos transdérmicos ou bucais.

Onde presente, metformina, as sulfonil uréias, tais como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida e gliclazida e os inibidores de glicosidase acarbose ou miglitol ou insulina (injetável, pulmonar, bucal ou oral) podem ser empregadas em formulações como descrito acima e em quantidades e dosagens como indicado no Physician's Desk Reference (PDR).

Onde presente, metformina ou seu sal pode ser empregado em quantidades dentro da faixa de cerca de 500 a cerca de 2000 mg por dia que podem ser administrados em dose simples ou doses divididas de uma a quatro vezes diárias.

Onde presente, o agente antidiabético tiazolidinodiona pode ser

empregado em quantidades dentro da faixa de cerca de 0,01 a cerca de 2000 mg/dia que podem ser administradas em doses simples ou divididas uma a quatro vezes por dia.

Onde presente insulina pode ser empregada em formulações, quantidades e dosagens como indicado pelo Physician's Desk Reference.

Onde presente peptídeos GLP-1 podem ser administrados em formulações bucais orais, através de administração nasal ou parenteral como descrito nas patentes US Nºs 5 346 701 (TheraTech), 5 614 492 e 5 631 224 que são aqui incorporadas por referência.

O outro agente antidiabético também pode ser um agonista dual de PPAR α/γ tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) assim como aqueles descrito por Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), e em pedido de patente provisório US Nº 60/155 400, depositado em 22 de setembro de 1999, (depósito advogado LA29) a exposição da qual é aqui incorporada por referência, empregando dosagens como ali mostrado, cujos compostos designados como preferidos são preferidos para uso aqui.

O outro agente antidiabético pode ser um inibidor de aP2 tal como descrito no pedido de patente US Nº 09/391 053, depositado em 7 de setembro de 1999, e em pedido de patente provisório US Nº 60/127 745, depositado em 5 de abril de 1999 (depósito advogado LA27*), empregando dosagens como ali mostrado. São preferidos os compostos designados como preferidos no pedido de patente acima.

O outro agente antidiabético pode ser um inibidor DP4 tal como mostrado em WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/ 67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il) amino] etil] amino] acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como descrito por Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-car-

boxílico (descrito por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-ciano pirrolididas e 4-cianopirrolididas como descrito por Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, Nº 22, pp 1163-1166 e 2745-2748 (1996) empregando dosagens como mostrado nas referências acima.

A meglitinida que opcionalmente pode ser empregada em combinação com o composto de fórmula I da invenção pode ser repaglinida, nateglinida (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei), com repaglinide sendo preferida.

O inibidor de SGLT2 de fórmula I será empregado em uma razão em peso para a meglinida, agonista de PPAR γ, agonista dual de PPAR α/γ, inibidor de aP2 ou inibidor de DP4 dentro da faixa de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, preferivelmente de cerca de 0,2:1 a cerca de 10:1.

O agente hipolipidêmico ou agente de diminuição de lipídeo que pode ser opcionalmente empregado em combinação com os compostos de fórmula I da invenção pode incluir 1, 2, 3 ou mais inibidores de MTP, inibidores de HMG CoA redutase, inibidores de esqualeno sintetase, derivados de ácido fíbrico, inibidores ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de co-transportador de ácido bile / Na^+ ileal, reguladores ascendentes de atividade de receptor de LDL, seqüestrantes de ácido bile, e/ou ácido nicotínico e seus derivados.

Inibidores de MTP aqui empregados incluem inibidores de MTP descritos na patente US 5 595 872, patente US 5 739 135, patente US 5 712 279, patente US 5 760 246, patente US 5 827 875, patente US 5 885 983 e pedido de patente US 09/175 180, depositado em 20 de outubro de 1998, agora patente US 5 962 440. São preferidos cada um dos inibidores de MTP preferidos mostrados em cada uma das patentes e pedidos de patene acima. Todas as patentes e pedidos de patentes acima são aqui incorporados por referência.

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de HMG CoA redutase que inclui, mas não está limitado a, mevastatina e compostos relacionados como descrito na patente US 3 983 140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados como descrito na patente US 4 231 938, pravastati-

na e compostos relacionados como descrito na patente US 4 346 227, simvastatina e compostos relacionados como descrito nas patentes US Nºs 4 448 784 e 4 450 171. O agente hipolipidêmico também pode ser os compostos mostrados em pedido de patente provisório US 60/211 594 e 60/211 595. Outros inibidores de HMG CoA redutase que podem ser aqui empregados incluem, mas não são limitados a, fluvastatina, descrito na patente US 5 354 772, cerivastatina descrito nas patentes US 5 006 530 e 5 177 080, atorvastatina descrito em US 4 681 893, 5 273 995, 5 385 929 e 5 686 104, atavastatina (Nissan / Sankyo's nisvastatina (NK-104)) descrito na patente US 5 011 930, Shionogi-Astra/Zeneca visastatina (ZD-4522) descrito na patente US 5 260 440, e compostos estatina relacionados descritos na patente US 5 753 675, análogos pirazol de derivados de mevalonolactona como descrito na patente US 4 613 610, análogos indeno de derivados mevalono lactona como descrito no pedido de patente PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il substituído) alquil) piran-2-onas e seus derivados como descrito na patente US 4 647 576, Searle's SC-45355 (um derivado de ácido pentanodióico 3-substituído) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como descritos em pedido de patente PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carbóxi-2-hidróxi-propano-fosfônico como descritos na patente FR 2 596 393, pirrol 2,3-dissubstituído, derivados de furano e tiofeno como descrito no pedido de patente EP 0221025, análogos de naftila de mevalonolactona como descrito na patente US 4 686 237, octaidronaftalenos tais como descritos na patente US 4 499 289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como descrito no pedido de patente EP 0 142 146 A2, e derivados de quinolina e piridina descritos na patente US 5 506 219 e 5 691 322.

Em adição, compostos de ácido fosfínico úteis na inibição de HMG CoA redutase apropriados para uso aqui são descritos em GB 2205837.

Os inibidores de esqualeno sintetase apropriados para uso aqui incluem, mas não são limitados a, alfa-fosfono-sulfonatos descritos na patente US 5 712 396, aqueles descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, Nº 10, pp 1869-1871, incluindo isoprenóide (fosfinil-metil) fosfonatos assim como outros inibidores de esqualeno sintetase conhecidos, por exem-

plo, como descrito na patente US 4 871 721 e 4 924 024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Em adição, outros inibidores de esqualeno sintetase apropriados para uso aqui incluem os pirofosfatos terpenóides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, o análogo de difosfato de farnesila A e análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como descritos por Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 e ciclopropanos reportados por Capson, T.L., dissertação de PhD, junho de 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumo.

Outros agentes hipolipidêmicos apropriados para uso aqui incluem, mas não são limitados a derivados de ácido fíbrico, tais como fenofibrate, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, e semelhantes, probucol, e compostos relacionados como descrito na patente US 3 674 836, probucol e gemfibrozila sendo preferidos, seqüestrantes de ácido bile como colstiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), assim como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina N-substituído), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), estigmastanilfosforil colina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277.082 e CL-283,546 (derivados de uréia dissubstituídos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli (dialilmetilamina) como descritos na patente US 4 759 923, amina quaternária poli (cloreto de dialildimetilamônio) e ionenos como mostrados na patente US 4 027 009, e outros agentes de diminuição de colesterol em soro conhecidos.

O outro agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de ACAT tal como descritos em, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel).

(1988), 137(1), 77-85; "The Pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselle, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(es): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 205-205; Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents.6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-AcoA: cholesterol acyltransferase (ACAT).7.Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1- phenylcyclopentyl) methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

O agente hipolipidêmico pode ser um regulador ascendente de atividade de receptor de LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) e LY295427 (Eli Lilly).

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de absorção de colesterol preferivelmente SCH48461 de Schering-Plough assim como aqueles descritos em Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) e J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor de co-transportador de ácido bile / Na^+ ileal tal como descrito em Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, e rosuvastatina.

As patentes US mencionadas acima são aqui incorporadas por referência. As quantidades e dosagens empregadas serão como indicado no

Physician's Desk Reference e/ou nas patentes mostradas acima.

O composto de fórmula I da invenção será empregado em uma razão em peso para o agente hipolipidêmico (onde presente), dentro da faixa de cerca de 500:1 a cerca de 1:500, preferivelmente de cerca de 100:1 a cerca de 1:100.

A dose administrada tem de ser cuidadosamente ajustada de acordo com a idade, peso, e condição do paciente, assim como a via de administração, forma e regime de dosagem, e o desejado resultado.

As dosagens e formulações para o agente hipolipidêmico serão como descritas nas várias patentes e pedidos de patentes discutidos acima.

As dosagens e formulações para o outro agente hipolipidêmico a ser empregado, onde aplicável, serão como mostradas na última edição do Physicians' Desk Reference.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando o inibidor de MTP em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 500 mg e preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg, uma a quatro vezes ao dia.

Uma forma de dosagem oral preferida, como comprimidos ou cápsulas, conterá o inibidor de MTP em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 500 mg, preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 400 mg, e mais preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 250 mg, uma a quatro vezes ao dia.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando um inibidor de HMG CoA redutase, por exemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, ou cerivastatina em dosagens empregadas como indicado no Physician's Desk Reference, tal como em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 1 a 2000 mg, e preferivelmente de cerca de 4 a cerca de 200 mg.

O inibidor de esqualeno sintetase pode ser empregado em dosagens em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 10 mg a cerca de 2000 mg e preferivelmente de cerca de 25 mg a cerca de 200 mg.

Uma forma de dosagem oral preferida, tal como comprimidos ou

cápsulas, conterá o inibidor de HMG CoA redutase em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 80 mg, e mais preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 40 mg.

Uma forma de dosagem oral preferida, tal como comprimidos ou cápsulas conterá o inibidor de esqualeno sintetase em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 500 mg, preferivelmente de cerca de 25 a cerca de 200 mg.

O outro agente hipolipidêmico também pode ser um inibidor de lipoxigenase incluindo um inibidor de 15-lipoxigenase (15-LO) tal como derivados de benzimidazol como descritos em WO 97/12615, inibidores de 15-LO como descritos em WO 97/12613, isotiazolonas como descritos em WO 96/38144, e inibidores de 15-LO como descritos por Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Os compostos de fórmula I e o agente hipolipidêmico podem ser empregados juntos na mesma forma de dosagem oral ou em formas de dosagem oral separadas tomadas ao mesmo tempo.

As composições descritas acima podem ser administradas nas formas de dosagens como descrito acima em doses simples ou divididas de uma a quatro vezes diárias. Pode ser imaginável iniciar um paciente em uma combinação de baixa dose e trabalhar gradualmente para uma combinação de alta dose.

Os agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, e rosuvastatina.

Quando o outro tipo de agente terapêutico que pode ser opcionalmente empregado com o inibidor de SGLT2 de fórmula I é 1, 2, 3 ou mais de um agente antiobesidade, ele pode incluir um agonista adrenérgico beta 3, um inibidor de lipase, um inibidor de retomada de serotonina (e dopami-

na), uma droga beta receptora de tiróide, um agente anorético, um antagonista de NPY, um análogo de Leptina e/ou um agonista de MC4.

O agonista de adrenérgico beta 3 que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas beta 3 conhecidos como mostrado nas patentes US Nos. 5 541 204, 5 770 615, 5 491 134, 5 776 983 e 5 488 064, com AJ9677, L750,355 e CP331648 sendo preferidos.

O inibidor de lipase que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser orlistat ou ATL-962 (Alizyme), com orlistat sendo preferido.

O inibidor de retomada de serotonina (e dopamina) que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser sibutramina, topiramata (Johnson & Johnson) ou axokina (Regeneron), com sibutramina e topiramata sendo preferidos.

O composto beta receptor de tiróide que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser um ligante de receptor de tiróide como descrito em WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e GB98/284425 (KaroBio), com compostos dos pedidos KaroBio sendo preferidos.

O agente anorético que pode ser opcionalmente empregado em combinação com um composto de fórmula I pode ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol, com dexamfetamina sendo preferido.

Os vários agentes anti-obesidade descritos acima podem ser empregados na mesma forma de dosagem com o composto de fórmula I ou em diferentes formas de dosagem, em dosagens e regimes como genericamente conhecidos na técnica ou no PDR.

Exemplos do agente(s) antiplaqueta que pode ser opcionalmente empregado em combinações desta invenção incluem abciximab, ticlopidina, eptifibatida, dipiridamol, aspirina, anagrelida, tirofiban e/ou clopidogrel.

Exemplos do agente(s) anti-hipertensivo que pode ser opcionalmente empregado em combinações desta invenção incluem inibidores de

ACE, antagonistas de cálcio, alfa-bloqueadores, diuréticos, agentes de atuação central, antagonistas de angiotensina-II, beta-bloqueadores e inibidores de vasopeptidase.

Exemplos de inibidores ACE incluem lisinopril, enalapril, quinapril, benazepril, fosinopril, ramipril, captopril, enalaprilat, moexipril, trandolapril, e perindopril; exemplos de antagonistas de cálcio incluem amlodipine, diltiazem, nifedipina, verapamil, felodipina, nisoldipina, isradipina e nicardipina; exemplos de alfa-bloqueadores incluem terazosin, doxazosin e prazosin; exemplos de diuréticos incluem hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona e indapamida; exemplos de agentes atuando centralmente incluem clonidina e guanfacina; exemplos de antagonistas de angiotensina-II incluem losartan, valsartan, irbesartan, candesartan e telmisartan; exemplos de beta- bloqueadores incluem metoprolol, propranolol, atenolol, carvedilol e sotalol; e exemplos de inibidores de vasopeptidase incluem omapatrilat e gemopatrilat.

Na realização do método da invenção, uma composição farmacêutica será empregada contendo o composto de estrutura I, com ou sem um outro agente antidiabético e/ou agente anti-hiperlipidêmico, ou outro tipo de agente terapêutico, em associação com um veículo ou diluente farmacêutico. A composição farmacêutica pode ser formulada empregando veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais e aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de desejada administração. Os compostos podem ser administrados às espécies mamíferas incluindo humanos, macacos, cães, etc., através de via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, ou pós, ou eles podem ser administrados através de uma via parenteral na forma de preparações injetáveis, ou eles podem ser administrados intranasalmente ou em emplastros transdérmicos. A dose para adultos está preferivelmente entre 10 e 2000 mg por dia, a qual pode ser administrada em uma dose simples ou na forma de doses individuais de 1-4 vezes por dia.

Uma típica preparação injetável é produzida pela colocação asséptica de 250 mg de compostos de estrutura I em um frasco, asseptica-

mente secando por congelamento e selando. Para uso, o conteúdo do frasco é misturado com 2 ml de solução salina fisiológica, para produção de uma preparação injetável.

Atividade inibidora de SGLT2 dos compostos da invenção pode ser determinada através do uso de um sistema de ensaio como mostrado abaixo.

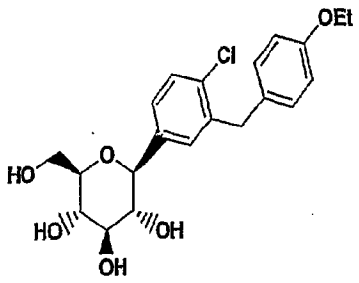
Ensaio Para Atividade SGLT2

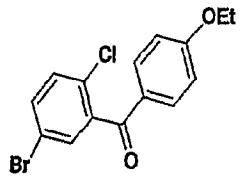
A seqüência de mRNA para SGLT2 humana (GenBank nº M95549) foi clonada por transcrição-reversa e amplificação a partir de mRNA de rim humano, usando técnicas padrÃO de biologia molecular. A seqüência de C DNA foi estavelmente transfectada em células CHO, e clones foram ensaiados para atividade de SGLT2 essencialmente como descrito em Ryan et al. (1994). Avaliação de inibição de atividade de SGLT2 em uma linhaGEM de células selecionada clonalmente foi realizada essencialmente como descrito em Ryan et al., com as seguintes modificações. Células foram crescidas em placas de 96 cavidades por 2-4 dias para 75000 ou 30 000 células por cavidade em mistura nutriente F-12 (Ham's F-12), soro bovino fetal 10%, Geneticin e penicilina-estreptomicina 300 ug/ml. Em confluências, células foram lavadas duas vezes com Hepes/Tris 10 mM, pH 7,4, N-metil-D-glucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, $CaCl_2$ 2,8 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM. Células foram então incubadas com [^{14}C]AMG 10 μM, e inibidor 10 μM (DMSO final = 0,5%) em Hepes/Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, $CaCl_2$ 2,8 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM a 37°C por 1,5 hora. Ensaios de tomada foram resfriados bruscamente com 1X PBS resfriado com gelo contendo florizin 0,5 mM, e células foram então lisadas com NaOH 0,1%. Após adição de fluido de cintilação MicroScint, as células foram deixadas agitar por 1 hora, e então [^{14}C]AMG foi quantificada sobre um contador de cintilação TopCount. Controles foram realizados com e sem NaCl. Para determinação de valores EC_{50}, 10 concentrações de inibidor foram usadas sobre intervalos de 2 log na faixa de resposta apropriada, e placas em triplicata foram feitas médias através de placas.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA e To-

rok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney. Kidney International 45: 48-57.

Os seguintes Exemplos de Trabalho representam realizações preferidas da presente invenção. Todas as temperaturas são expressas em graus Celsius, a menos que de outro modo indicado.

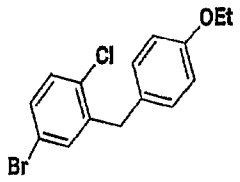




A. 5-bromo-2-cloro-4'-etoxibenzofenona

A uma suspensão agitada de ácido 5-bromo-2-cloro benzóico comercial (250 g, 1,06 mol) em 450 ml de CH_2Cl_2 contendo cloreto de oxalila (1,1 mol) foi adicionado 1,5 ml de DMF. Uma vez a vigorosa evolução de gás tenha cessado, a reação foi agitada por toda noite antes de remoção dos voláteis sob vácuo usando um evaporador rotatório. Após dissolução de cloreto de 5-bromo-2-clorobenzoíla bruto em 200 ml de CH_2Cl_2, a solução amarela foi transferida para um frasco de 3 gargalos, de 2 L com um agitador de espaço superior e um termômetro interno. A mistura agitada foi resfriada para -3° antes de adição de fenetol (130 g, 1,08 mol). $AlCl_3$ (140 g, 1,07 mol) foi adicionado via um funil de adição de sólidos em 30 minutos para assegurar que a temperatura não excede 4°. As copiosas quantidades de gás HCl, que começam a evoluir após 60% do $AlCl_3$ terem sido adicionados, foram arrastadas através de passagem de gás sobre uma solução de NaOH concentrada agitada. HPLC revelou que a reação estava 95% completa 10 minutos após a adição ter terminado. Após a mistura ter sido agitada a $4^{\circ}C$ por

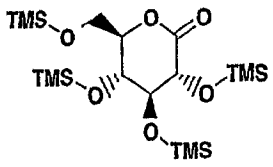
1 hora, a reação foi resfriada bruscamente vertendo sobre gelo. Subseqüentemente, a suspensão foi diluída com H_2O (1 L) e extraída 3x com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos combinados foram lavados 2x com HCl 1N, 1x com H_2O, 2x com NaOH 1M, e 2x com salmoura antes de secagem sobre sulfato de sódio. Após remoção dos voláteis, HPLC revelou o resíduo sendo uma mistura 1:7 de isômeros orto / para. Recristalização 2x a partir de 400 ml de EtOH absoluto rendeu 230 g (64%) de 5-bromo-2-cloro-4'-etoxibenzofenona.



B. 5-bromo-2-cloro-4'-etoxidifenilmetano

A uma solução agitada de Et_3SiH (400 ml, 2,51 moles) e 5-bromo -2-cloro-4'-etoxibenzofenona (390 g, 1,15 mol) em 900 ml de uma mistura 1:2 de 1,2-dicloroetano / MeCN a 10°C foi adicionado $BF_3.Et_2O$ (150 ml, 1,58 mol) em uma taxa de modo que a temperatura não exceda 20°. Cautela, um exoterma moderado ocorre durante a adição. Após agitação por toda noite a 20°C, HPLC revelou a reação estar 90% completa. Após adição de adicionais 40 ml de Et_3SiH e 15 ml de $BF_3.Et_2O$, a reação foi aquecida a 50° por 3 horas. (Nota temperaturas elevadas aumentam formação do produto de reação de Ritter N-acetil-5-bromo-2-cloro-4'-etoxidifenilmetilamina). Com resfriamento, a reação foi resfriada bruscamente com 120g de KOH em 300 ml de água. Após agitação por duas horas, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída 2x com CH_2Cl_2; as camadas orgânicas combinadas foram lavadas 1x com porções de 300 ml de KOH 2M, 2x com água contendo salmoura 10% para auxiliar separação de fase e com salmoura 2x antes de secagem sobre sulfato de sódio. Após remoção de voláteis, o resíduo foi recristalizado de EtOH absoluto para render 230 g de 5-bromo-2-cloro-4'-etoxidifenil metano como um sólido branco.

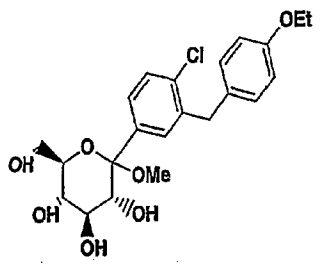
C.



C. 2,3,4,6-tetra-O-trimetil silil-β-D-glucolactona

A uma solução agitada em –5°C de gluconolactona (239 g, 1,34 mol) e N-metilmorfolina (1180 ml, 10,73 moles) em 2,4 L de THF sob Ar foi adicionado cloreto de trimetilsilila (1022 ml, 8,05 moles) via funil de gotejamento em uma taxa tal que a temperatura não exceda 5°C. Após 1 hora, a reação agitada foi aquecida para 35°C por 5 horas com o que ela foi deixada resfriar para 20°C quando a reação foi agitada por toda a noite. Após diluição com 3,6 L de tolueno, a mistura foi resfriada para 0-5°C antes de cautelosamente adicionar 7 L de água em uma taxa de modo que a temperatura não exceda 10°C. Nota, um severo exoterma resulta com adição da primeira porção de água. Após mistura, as fases foram deixadas separarem e então divididas. A fase orgânica foi lavada com NaH_2PO_4 aquoso (2 L), H_2O (1 L), e salmoura (1 L). A camada orgânica foi então concentrada sob vácuo usando um evaporador rotatório; o resultante óleo amarelo-claro foi tomado duas vezes em 250 ml de tolueno e reconcentrado para render 616 g de composto do título.

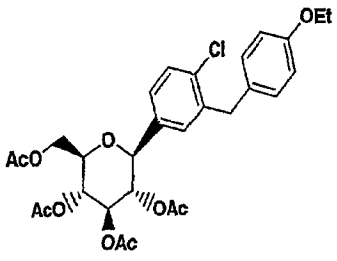
D.



A uma solução agitada a –78°C de Parte B 5-bromo-2-cloro-4'-etoxidifenilmetano (150 g, 0,46 mol) em 1,15 L de THF seco / tolueno 1:2 sob Ar foram adicionados 184 ml de n-BuLi 2,5 M em hexano em gotas para

assegurar que a temperatura permaneça abaixo de –70°C. Após agitação por 30 minutos seguindo adição, esta solução foi transferida por cânula para uma solução agitada a –78°C de Parte C 2,3,4,6-tetra-O-trimetil silil-β-D-glucolactona (236 g, 0,51 mol) em 1,1 L de tolueno em uma taxa tal que manteve a reação abaixo de –70°. A solução foi agitada por 30 minutos a –78° antes de resfriamento pela adição de 1 L de MeOH contendo ácido metanossulfônico (41,8 ml, 0,64 mol). A reação foi agitada por toda noite quando a temperatura elevou-se para 20°C. Análises HPLC revelaram dois novos picos correspondendo à massa do O-metilglicosídeo esperado; a razão tipicamente varia de 95:5 a 80:20. O desejado produto corresponde ao maior pico com menor tempo de retenção. Notar, tempos de retenção mais longos ou adição de mais 50% de ácido metanossulfônico converterá todo o produto isomérico ao desejado O-metil glicosídeo. A reação, uma vez completa, foi resfriada bruscamente pela dição de $NaHCO_3$ (37 g, 0,37 mol) em 200 ml de água. Se o pH não foi fracamente básico, mais $NaHCO_3$ foi adicionado antes de diluição 2 vezes com água e 3 extrações com EtOAc. As frações de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Após concentração usando um evaporador rotatório, o resíduo foi dissolvido em tolueno quente (150 ml). A resultante solução foi vertida em um litro de hexano agitado. O precipitado foi coletado por filtração sob vácuo; a resultante torta de filtro foi lavada 2x com 500 ml de hexano e então secada a ar para render 171 g de composto do título na forma de um sólido branco.

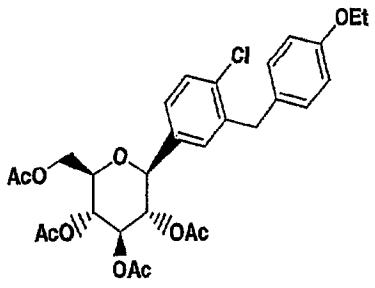
E.



A uma solução agitada a –10°C de Parte D O-metil glicosídeo (123 g, 0,28 mol) em 1,2 L de CH_2Cl_2/MeCN 1:1 foi adicionado Et_3SiH (65,27 g, 0,56 mol) seguido por adição de $BF_3.Et_2O$ (59,75 g, 0,42 moles) em uma

taxa de modo que a temperatura foi mantida entre –5°C e –10°C. A solução agitada foi deixada aquecer para 0° por 5 horas. Quando análise HPLC revelou que a reação estava completa, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de $NaHCO_3$ aq. saturado (310 ml). Os voláteis orgânicos foram removidos sob vácuo usando um evaporador rotatório. O resíduo foi particionado entre 2 L cada de EtOAc e água. Após separação de fases, a camada de água foi extraída 2x com porções de 2 L de EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 L) e com salmoura (2 L) antes de secagem sobre sulfato de magnésio e então concentradas usando um evaporador rotatório para render 104,6 g de espuma solidificada amarela. Após dissolução deste resíduo em CH_2Cl_2 (750 ml), piridina (200 g, 2,53 moles) foi adicionada seguida por Ac_2O (261,1 g, 2,56 moles) em uma porção. Após o resultante exoterma elevando a temperatura de 28° para 47° ter diminuído, DMAP (1,56 g, 13 mmoles) foi adicionado. A reação foi resfriada bruscamente após 1,5 hora pela adição de água (1,8 L) uma vez que análise HPLC tenha indicado a reação ser completa. A mistura foi extraída 2x com CH_2Cl_2 (volume total de 2,7 L); as camadas orgânicas combinadas foram lavadas 2x com HCl 1N (1,8 L), 2x com salmoura (1,8 L) antes de secagem sobre sulfato de magnésio. O resíduo, após concentração usando um evaporador rotatório, foi recristalizado de EtOH absoluto (750 ml) para render 89,5 g do desejado beta-C-glicosídeo tetraacetilado como um sólido branco. Os licores-mãe contiveram o correspondente alfa-C-glicosídeo assim como um isômero furanose mais polar.

F.

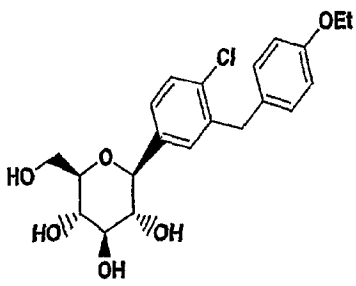


Alternativamente o O-metilglicosídeo de Parte D pode ser primeiro acetilado e então reduzido para render o desejado C-arilglicosídeo tetraacetilado utilizando o seguinte procedimento.

Uma solução de O-metilglicosídeo de Parte D (3,0 g, 6,8 mmoles) em tolueno (45 ml) contendo diisopropiletilamina (6,9 ml, 40 mmoles) foi resfriada para 0°C antes de adição de anidrido acético (3,35 ml, 35,5 mmoles) e DMAP (84 mg, 0,68 mmoles). A solução foi deixada aquecer gradualmente para 20°C; após seis horas, análises tlc revelaram completa conversão a tetraacetato. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de 50 ml de H_3PO_4 20%. Após separação das camadas, a fase aquosa foi extraída 2x com tolueno. As fases orgânicas combinadas foram lavadas 1x com 50 ml de água antes de concentração sob vácuo. O resultante óleo foi dissolvido em 20 ml de tolueno e reconcentrado para render um óleo espesso (4,15 g) que foi usado sem ainda purificação.

Uma solução do óleo bruto acima (4,15 g, 6,8 mmoles) em MeCN (60 ml) contendo um equivalente de H_2O (123 mg, 6,8 mmoles) foi resfriada para 0°C antes de adição de Et_3SiH (3,27 ml, 20,5 mmoles) seguido por $BF_3.Et_2O$ (1,73 ml, 13,7 mmoles). Após agitação por 1 hora, a solução foi deixada aquecer para 20°. Após 4 horas, uma vez que periódica análise de HPLC tenha revelado que a reação não mais progredia além de 60%, 2 ml adicionais de Et_3SiH e 1 ml de $BF_3.Et_2O$ foram adicionados. Duas horas depois, nenhum material de partida permaneceu através de análise HPLC. Após adição de $NaHCO_3$ para resfriar bruscamente a reação, a mistura foi agitada por 30 minutos antes de ser extraída 3x com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 1x com $NaHCO_3$ aq. e salmoura antes de secagem sobre sulfato de sódio. O óleo obtido após concentração sob vácuo foi dissolvido em 70 ml de EtOAc/hexano 25% quente. Com resfriamento, 2,45 g de desejado beta-C-arilglicosídeo tetra acetilado cristalizaram que foram Subseqüentemente isolados por filtração.

G.



A uma solução agitada a 20° de beta-C-glicosídeo tetra acetilado (27,2 g, 49 mmoles)(preparado como descrito em Parte E), em 480 ml de THF/MeOH/H_2O 2:3:1 foi adicionado LiOH.H_2O (2,3 g, 57 mmoles). Após agitação por toda a noite, os voláteis foram removidos usando um evaporador rotatório. O resíduo, após ser dissolvido em EtOAc (300 ml), foi lavado 1x com salmoura (150 ml), 1x com salmoura (50 ml) contendo 10 ml de $KHSO_4$ aq. 5% e finalmente com salmoura (50 ml) antes de secagem sobre sulfato de sódio. Os voláteis foram removidos usando um evaporador rotatório e o resultante óleo na quantidade mínima de CH_2Cl_2 espumou sob vácuo para render 20,4 g de desejado C-arilglicosídeo do título como um sólido esbranquiçado vítreo contendo 0,11% em mol de EtOAc.

Tempo de retenção de HPLC: 7,08 minutos, 94% puro, coluna YMC S5 C-18 4,6 x 50 mm, 2,5 ml/minuto, detecção em 220 nM; 8 minutos gradiente 0-100% B reter 5 minutos em 100% B. Solvente A: MeOH/H_2O 10% + H_3PO_4 0,2%. Solvente B: MeOH/H_2 90% + H_3PO_4 0,2%.

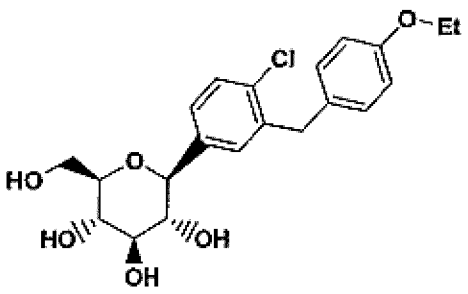
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, 1H, J=6 Hz), 7,31 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J=6 Hz, J= 2,2 Hz), 7,07 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,78 (d, 2H, J=8,8 Hz), 4,07-3,90 (m, 7H), 3,85 (d, 1H, J=10,6 Hz), 3,69 (dd, 1H, J=5,3, 10,6 Hz), 3,42-3,25 (m, 4H), Hz), 1,34 (t, 3H, J=7 Hz).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD) δ 158,8, 140,0, 139,9, 134,4, 132,9, 131,9, 130,8, 130,1, 128,2, 115,5, 82,9, 82,2, 79,7, 76,4, 71,9, 64,5, 63,1, 39,2, 15,2.

Anal. Calculada para $C_{21}H_{25}ClO_6$ LC-EM [M+Na^+] 431; Encontrada 431.

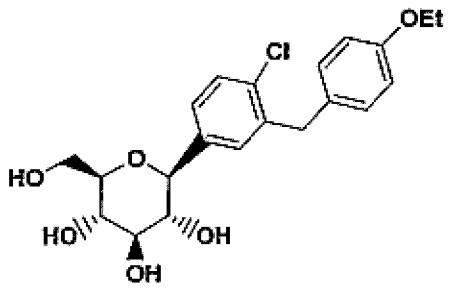
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ter a estrutura



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a estrutura



3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo.

4. Combinação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto inibidor de SGLT2 como definido na reivindicação 3, e um agente antidiabético outro que não um inibidor de SGLT2, um agente para o tratamento de complicações de diabetes, um agente antiobesidade, um agente anti-hipertensivo, um agente antiplaqueta, um agente antiateroscleRótico, e/ou um agente de diminuição de lipídios.

5. Combinação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende o dito composto inibidor de SGLT2 e um agente antidiabético.

6. Combinação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de uma biguanida, uma sulfoniluréia, um inibidor de glicosidase, um agonista de PPAR γ, um agonista dual de PPAR α/γ, um inibidor de aP2, um inibidor de DP4, um sensibilizador à insulina, um peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1), insulina, um meglitinida, um inibidor de PTP1B, um inibidor de glicogênio fosforilase, e/ou um inibidor de glucos-6-fosfatase.

7. Combinação de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbose, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, e/ou NVP-DPP-728A.

8. Combinação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto inibidor de SGLT2 está presente em uma razão em peso para o agente antidiabético dentro da faixa de cerca de 0,01 a cerca de 300:1.

9. Combinação de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente antiobesidade é um agonista adrenérgico beta 3, um inibidor de lipase, um inibidor de retomada de serotonina (e dopamina), um composto beta receptor de tireoide, e/ou um agente anorético.

10. Combinação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente antiobesidade é orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina e/ou mazindol.

11. Combinação de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente de diminuição de lipídeos é um inibidor de MTP, um inibidor de HMG CoA redutase, um inibidor de esqualeno sintetase, um derivado de ácido fíbrico, um regulador ascendente de atividade de receptor de LDL, um inibidor de lipoxigenase, ou um inibidor de ACAT.

12. Combinação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o agente de diminuição de lipídeo é pravastatina, lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, atavastatina, rosuvastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimibe, TS-962, MD-700, e/ou LY295427.

13. Combinação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o inibidor SGLT2 está presente em uma razão em peso para o agente de diminuição de lipídeo dentro da faixa de cerca de 0,01 a cerca de 300:1.