



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 561**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02715273 .5**

96 Fecha de presentación : **03.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1392326**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54

Título: **Terapia combinada que comprende inhibidores de la reabsorción de glucosa y moduladores de receptores de retinoides X.**

30

Prioridad: **04.04.2001 US 281479 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.01.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.01.2010

73

Titular/es:
Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, New Jersey 08560, US

72

Inventor/es: **Bussolari, Jacqueline, C.;**
Chen, Xiaoli;
Conway, Bruce, R.;
Demarest, Keith, T.;
Ross, Hamish, N., M. y
Severino, Rafael

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 331 561 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia combinada que comprende inhibidores de la reabsorción de glucosa y moduladores de receptores de retinoides X.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones para su uso para el tratamiento o profilaxis de la diabetes y el Síndrome X.

Antecedentes de la invención

La diabetes es un trastorno crónico que afecta al metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en animales.

La diabetes mellitus de Tipo I, que comprende aproximadamente 10% de todos los casos de diabetes, era referida previamente como diabetes mellitus insulino dependiente (“DMID”) o diabetes de comienzo juvenil. Esta enfermedad está caracterizada por una pérdida progresiva de la función secretora de insulina por las células beta del páncreas. Esta característica también es compartida por la diabetes no idiopática, o “secundaria”, que tiene su origen en la enfermedad pancreática. La diabetes mellitus de Tipo I está asociada con los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en fase final, amputación de miembros e infarto de miocardio.

La diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente o DMNID) es un trastorno metabólico que implica la desregulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad alterada a la insulina. La diabetes mellitus de tipo II se desarrolla usualmente en la edad adulta y está asociada con la incapacidad del organismo para utilizar o elaborar suficiente insulina. Además de la resistencia a la insulina observada en los tejidos diana, los pacientes que sufren diabetes mellitus de tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina - esto es, los pacientes tienen niveles de insulina más bajos de los pronosticados para una concentración de glucosa en plasma dada. La diabetes mellitus de tipo II está caracterizada por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en fase final, amputación de miembros e infarto de miocardio.

El Síndrome X, también denominado Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI), Síndrome Metabólico, o Síndrome X Metabólico, es reconocido en alrededor de 2% de las caracterizaciones coronarias diagnósticas. A menudo incapacitante, presenta síntomas o factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo II y enfermedades cardiovasculares, incluyendo tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucemia basal alterada (GBA), hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (p. ej., altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL), hipertensión y obesidad.

La terapia para pacientes con DMID se ha centrado consecuentemente en la administración de insulina exógena, que puede estar derivada de diversas fuentes (p. ej., insulina humana, bovina, porcina). El uso de material de especies heterólogas da lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina que tienen efectos limitadores de la actividad y dan como resultado requerimientos progresivos de dosis más altas con el fin de lograr los efectos hipoglucémicos deseados.

El tratamiento típico de la diabetes mellitus de Tipo II se centra en el mantenimiento del nivel de glucosa en sangre tan próximo a lo normal como sea posible con modificación del estilo de vida referente a la dieta y el ejercicio, y cuando sea necesario, el tratamiento con agentes anti-diabéticos, insulina o una de sus combinaciones. La DMNID que no puede ser controlada con la gestión de la dieta se trata con agentes antidiabéticos orales.

Si bien la resistencia a la insulina no siempre es tratada en todos los pacientes con Síndrome X, los que exhiben un estado prediabético (p. ej., TAG, GBA), donde los niveles de glucosa en ayunas pueden ser superiores a los normales pero no para el criterio de diagnóstico de la diabetes, se trata en algunos países (p. ej., Alemania) con metformina para prevenir la diabetes. Los agentes anti-diabéticos se pueden combinar con agentes farmacológicos para el tratamiento de co-morbidades concomitantes (p. ej., antihipertensores para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la lipídemia).

Las terapias de primer orden incluyen típicamente metformina y sulfonilureas así como tiazolidinodionas. La monoterapia con Metformina es una elección de primer orden, particularmente para tratar a pacientes diabéticos de tipo II que también son obesos y/o dislipidémicos. La carencia de una respuesta apropiada a la metformina a menudo está seguida de tratamiento con metformina combinada con sulfonilureas, tiazolidinodionas, o insulina. La monoterapia con sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de fármacos) también es una opción común de tratamiento de primer orden. Otra elección de terapia de primer orden pueden ser las tiazolidinodionas. Los inhibidores de la alfa glucosidasa también se utilizan como terapias de primer y segundo orden. A los pacientes que no responden apropiadamente a la monoterapia antidiabética oral, se les administran combinaciones de los agentes anteriormente mencionados. Cuando

el control glucémico no se puede mantener con antidiabéticos orales solos, se utiliza la terapia con insulina como monoterapia, o combinada con agentes antidiabéticos orales.

Un desarrollo reciente en el tratamiento de la hiperglucemia está enfocado a la excreción de la glucosa excesiva directamente a la orina. Se ha demostrado que los inhibidores específicos de SGLT aumentan la excreción de glucosa en la orina y disminuyen los niveles de glucosa en sangre en modelos de roedor de DMID y DMNID. No obstante, no se ha contemplado en la técnica la terapia combinada que comprende un modulador de receptores de retinoides X (RXR) y un inhibidor de la reabsorción de glucosa.

10 Compendio de la invención

La presente invención está dirigida a usos y composiciones para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados. Más específicamente, esta invención está dirigida al uso combinado, las composiciones farmacéuticas y los procedimientos para formular o elaborar una composición farmacéutica mostrada en las reivindicaciones.

Un aspecto de la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la reabsorción de glucosa, un modulador de RXR, y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos un inhibidor de la reabsorción de glucosa, un modulador de RXR, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención es el uso combinado para tratar la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa y administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un modulador de RXR, proporcionando dicha administración combinada el efecto terapéutico deseado.

Otra realización de la invención es el uso combinado para inhibir el comienzo de la diabetes o del Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una dosis eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa y administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un modulador de RXR, proporcionando dicha administración combinada el efecto profiláctico deseado.

En los usos descritos, la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados, se seleccionan entre DMID, DMNID, TAG, GBA, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico o síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, enfermedades cardíacas, síndrome del intestino irritable, inflamación, y cataratas.

También está incluido en la invención el uso de uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa combinado con uno o más moduladores de RXR para la preparación de un medicamento para tratar una condición seleccionada entre DMID, DMNID, TAG, GBA, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico o síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, enfermedades cardíacas, síndrome del intestino irritable, inflamación, y cataratas.

Descripción detallada de la invención

Todos los diabéticos, con independencia de sus antecedentes genéticos y medioambientales, tienen en común una aparente carencia de insulina o una función insulínica inadecuada. Puesto que la transferencia de glucosa de la sangre al músculo y al tejido graso es dependiente de insulina, los diabéticos carecen de la capacidad de utilizar la glucosa adecuadamente, lo que conduce a la acumulación no deseada de glucosa en la sangre (hiperglucemia). La hiperglucemia crónica conduce a un descenso de la secreción de insulina y contribuye al aumento de resistencia a la insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en sangre aumenta de manera que la diabetes se auto-exacerba (Diabetologia, 1985, "Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired isle cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes", Vol. 28, pág. 119); Diabetes Care, 1990, Vol. 13, No. 6, "Glucose Toxicity", págs. 610-630). Por lo tanto, tratando la hiperglucemia, el ciclo de auto-exacerbación antedicho se interrumpe de manera que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

En la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.153.632 de R. Rieveley se describe un método y una composición establecida para ser para el tratamiento de la diabetes mellitus (Tipo I, Tolerancia Alterada a la Glucosa ["TAG"] y Tipo II), que incorpora una cantidad terapéutica de uno o más sensibilizadores a la insulina junto con uno o más de una insulina ingerida oralmente, una insulina inyectada, una sulfonilurea, una biguanida o un inhibidor de la alfa-glucosidasa para el tratamiento de la diabetes mellitus.

De acuerdo con un aspecto, la invención caracteriza la combinación de un modulador de PPAR, preferiblemente un agonista de PPAR δ , y un inhibidor de SGLT, preferiblemente un inhibidor de SGLT 2 o un inhibidor selectivo de SGLT 2.

65 A. Términos

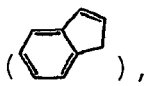
Algunos términos se definen más abajo y mediante su uso a través de esta descripción.


ES 2 331 561 T3

A no ser que se indique lo contrario, “alquilo” y “alcoxi” según se utilizan en la presente memoria, utilizados sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluyen alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 2-butenilo, 2-butinilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos previamente. Los grupos alquilo y alcoxi se pueden sustituir independientemente con uno a cinco, preferiblemente uno a tres grupos seleccionados entre halógeno (F, Cl, Br, I), oxo, OH, amino, carboxilo, y alcoxi. Los grupos alquilo y alcoxi se pueden unir también independientemente a uno o más radicales PEG (polietilenglicol).

El término “acilo” según se utiliza en la presente memoria, utilizado sólo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (cadena lineal o ramificada) derivado de un ácido orgánico por eliminación del grupo hidroxilo. El grupo acilo es, por ejemplo, un grupo alcanilo C_2-C_{20} sustituido opcionalmente, un grupo alcoxi(inferior)alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo sustituido opcionalmente, un grupo benzoilo sustituido opcionalmente, un grupo fenoxicarbonilo sustituido opcionalmente, o un residuo aminoácido que se obtiene eliminando un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un aminoácido correspondiente (donde los grupos amino y/o los grupos carboxilo de dicho residuo se pueden proteger con un grupo protector convencional). El término “Ac” según se utiliza en la presente memoria, utilizado sólo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

“Ariilo” es un radical carbocíclico aromático incluyendo, pero no limitado a, fenilo, 1-o 2-naftilo y similares. El radical carbocíclico aromático puede estar sustituido con la reposición independiente de 1 a 3 de sus átomos de hidrógeno con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo C_1-C_8 sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquilo C_1-C_8)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcanoilo, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquil(inferior)carbamoilo, un grupo fenoxicarbonilo, alquilen(inferior)dioxi, benzoilo, alquil-CO-O-, alquil-O-CO-, $-CONH_2$, alquil-O-CO-O-, o

alquil-CO-NH-. Los radicales ariilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, indeno ,

indano , fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, toliilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. “Ph” o “PH” indica fenilo.

El término “heteroarilo” según se utiliza en la presente memoria representa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a benzofuranilo, benzotiofenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo o quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, furanilo, y quinolinilo. Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente entre halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo C_1-C_8 sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(C_1-C_8 -alquil)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcanoilo, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquil(inferior)carbamoilo, un grupo fenoxicarbonilo, alquilen(inferior)dioxi, benzoilo, alquil-CO-O-, alquil-O-CO-, $-CONH_2$, alquil-O-CO-O-, o alquil-CO-NH-.

Los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, y “heterociclilo” hacen referencia a un grupo cíclico total o parcialmente saturado, sustituido opcionalmente que es, por ejemplo, un sistema anular de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 11 miembros bicíclico, o de 10 a 15 miembros tricíclico, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar también oxidados opcionalmente. Los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternarizados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahydrofurilo; piperidinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-piperidonilo; tetrahydropiranilo; tetrahydrotio-piranilo; tetrahydrotio-piranilsulfona; morfolinilo; tiomorfolinilo; tiomorfolinilsulfóxido; tiomorfolinil-sulfona; 1,3-dioxolano; dioxanilo; tietanilo; tiiranilo; y similares. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo; tetrahydro-isoquinolinilo; dihydroisoindolilo; dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihydro-benzofurilo; dihydrobenzotienilo; dihydrobenzotio-piranilo; dihydrobenzotio-piranilsulfona; dihydro-benzopiranilo; indolinilo; isocromanilo; isoindolinilo; piperonilo; tetrahydroquinolinilo; y similares. Cuando el grupo he-

teroarilo está sustituido, el heterociclilo puede estar sustituido independientemente con uno a cinco, preferiblemente uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquil C₁-C₈) amino, formilo, carboxilo, alcocarbonilo, alcocarboniloxi, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquil (inferior)carbamoiloxi, un grupo fenoxicarboniloxi, alquilen(inferior)dioxi, benzoiloxi, alquil-CO-O-, alquil-O-CO-, -CONH₂, alquil-O-CO-O-, o alquil-CO-NH-.

Se pretende que el término “composición” abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término “administración combinada” incluye la administración simultánea donde: 1) los dos o más agentes se administran a un sujeto en momentos sustancialmente similares; y 2) los dos o más agentes se administran a un sujeto en momentos diferentes, a intervalos independientes que se pueden solapar o coincidir o no.

El término “sujeto” según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un ser humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término “modulador de RXR” según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a agonistas de receptores de Retinoides X. Preferiblemente el modulador aumenta la sensibilidad a la insulina. El modulador es un agonista de RXR.

La diabetes, el Síndrome X, y los síntomas o complicaciones asociados incluyen condiciones tales como DMID, DMNID, TAG, GBA, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, enfermedades cardíacas, síndrome del intestino irritable, inflamación, y cataratas. Los ejemplos de un estado prediabético incluyen TAG y GBA.

Los métodos son conocidos en la técnica para determinar las dosis eficaces para los fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, se formulan o no en la misma composición. Para los fines terapéuticos, el término “cantidad eficaz en conjunto” según se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinado, que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Para los fines profilácticos (es decir, inhibición del comienzo o la progresión de un trastorno), el término “cantidad eficaz en conjunto” hace referencia a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinado, que inhibe en un sujeto el comienzo o la progresión de un trastorno que están siendo buscados por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, el retraso de cuyo trastorno está mediado por la modulación de la actividad de reabsorción de glucosa o la actividad RXR o ambas. De este modo, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad eficaz terapéuticamente o profilácticamente independientemente; (b) al menos un fármaco de la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra combinado con el segundo fármaco o con fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

El término “grupos protectores” hace referencia a los radicales conocidos en la técnica que se utilizan para enmascarar grupos funcionales; los grupos protectores se pueden eliminar durante las transformaciones sintéticas posteriores o mediante condiciones metabólicas u otras condiciones de administración *in vivo*. Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de los grupos protectores de hidroxilo y diol se proponen más abajo.

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos, y éteres silílicos.

Éteres Metílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos incluyen metiloximetílico, metiltiomético, *t*-butiltiomético, (fenildimetilsilil)metoximetílico, benciloximetílico, *p*-metoxibenciloximetílico, (4-metoxifenoxi)metílico, guayacolmetílico, *t*-butoximetílico, 4-penteniloximetílico, siloximetílico, 2-metoxietoximetílico, 2,2,2-tricloroetoximetílico, bis(2-cloroetoxi)metílico, 2-(trimetilsilil)etoximetílico, tetrahidropiranílico, 3-bromotetrahidropiranílico, tetrahidrotiopiranílico, 1-metoxiciclohexílico, 4-metoxitetrahidropiranílico, 4-metoxitetrahidrotio-piranílico, 4-metoxitetrahidrotio-piranilo S,S-dioxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ílico, 1,4-dioxan-2-ílico, tetrahidrofuranílico, tetrahidro-tiofuranílico y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ílico.

ES 2 331 561 T3

Éteres Etílicos Sustituídos

Los ejemplos de los éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietílico, 1-(2-cloroetoxi)etílico, 1-metil-1-metoxietílico, 1-metil-1-benciloxietílico, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetílico, 2,2,2-tricloroetílico, 2-trimetilsililetílico, 2-(fenilselenil)etílico, *t*-butílico, alílico, *p*-clorofenílico, *p*-metoxifenílico, 2,4-dinitrofenílico, bencilico, y éteres de polietilenglicol.

Éteres Bencílicos Sustituídos

Los ejemplos de los éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilico, 3,4-dimetoxibencilico, *o*-nitrobencilico, *p*-nitrobencilico, *p*-halobencilico, 2,6-diclorobencilico, *p*-cianobencilico, *p*-fenilbencilico, 2-y 4-picolílico, 3-metil-2-picolilo N-óxido, difenilmetílico, *p,p'*-dinitrobenzohidrílico, 5-dibenzosuberílico, trifenilmetílico, α -naftildifenilmetílico, *p*-metoxifenildifenilmetílico, di(*p*-metoxifenil)fenilmetílico, tri(*p*-metoxifenil)-metílico, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetílico, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metílico, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metílico, 4,4',4''-tris(benzoil-oxifenil)metílico, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metílico, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetílico, 9-antrílico, 9-(9-fenil)xantenílico, 9-(9-fenil-10-oxo)antrílico, 1,3-benzoditiolan-2-ílico, y benzisotiazolil-S,S-dioxido.

Éteres Silícicos

Los ejemplos de los éteres silícicos incluyen trimetilsilílico, trietilsilílico, triisopropilsilílico, dimetilisopropilsilílico, dietilisopropilsilílico, dimetilhexilsilílico, *t*-butildimetilsilílico, *t*-butildifenilsilílico, tribencilsilílico, tri-*p*-xililsilílico, trifenilsilílico, difenilmetsilílico, y *t*-butilmtoxifenilsililo.

Ésteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo se puede proteger en forma de un éster. Los ejemplos de los ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), y ésteres de polietilenglicol.

Carbonatos

Los ejemplos de los carbonatos incluyen carbonato de metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, y carbonatos polietilenglicol.

Escisión Asistida

Los ejemplos de la escisión asistida incluyen 2-yobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo carbonato, 4-(metiltiometoxi)-butirato, y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Ésteres diversos

Los ejemplos de los ésteres diversos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloato), *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *p*-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosfordiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, y 2,4-dinitrofenilsulfenato

Sulfonatos

Los ejemplos de los sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato(mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

Protección para 1,2- y 1,3-dioles

Acetales y Cetales Cíclicos

Los ejemplos de los acetales y cetales cíclicos incluyen metileno, etilideno, 1-*t*-butiletideno, 1-feniletideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, acetónido (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, *p*-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno, y 2-nitrobencilideno.

Ortoésteres Cíclicos

Los ejemplos de los ortoésteres cíclicos incluyen metoximetileno, etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilidino, 1,2-dimetoxietilideno, α -metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(N,N-dimetilamino)bencilideno, y 2-oxaciclopentilideno.

Derivados de Sililo

Los ejemplos de los derivados de sililo incluyen el grupo di-*t*-butilsilileno, y el derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

B. Inhibidores de la Reabsorción de Glucosa

Un método para tratar la hiperglucemia es excretar la glucosa en exceso directamente a la orina de manera que se normalice la concentración de glucosa en sangre. Por ejemplo, los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT), encontrados primordialmente en la membrana coriónica del intestino y el riñón, son una familia de proteínas implicadas activamente en el procedimiento normal de absorción de glucosa. Entre ellos, SGLT1 está presente en las células epiteliales intestinales y renales (Lee *et al.*, 1994), mientras que SGLT2 se encuentra en el epitelio del riñón (You *et al.*, 1995, MacKenzie *et al.*, 1994). La absorción de glucosa en el intestino está mediada principalmente por SGLT1, un transportador de baja capacidad y alta afinidad con una razón de transporte de Na⁺:glucosa de 2:1, SGLT2, también conocido como SAAT1, transporta Na⁺ y glucosa a una razón 1:1 y funciona como transportador de baja afinidad y alta capacidad. Estos SGLT son caracterizados en la Tabla 1:

TABLA 1

ISOFORMA	TEJIDO	Estequiometría	Sustrato Preferido	K _m * in vitro	TmG** in vitro	K _m * in vivo
SGLT1	Intestino delg.	2:1	D-glucosa D-galactosa	0,1	nd	Nd
	Riñón (S1, S3)	2:1	D-glucosa	0,39	7,9	0,3
SGLT2 (SAAT1)	Riñón (S3)	1:1	D-glucosa	1,64	83	6

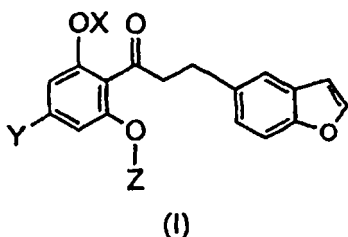
* (mM) para la D-glucosa
** Velocidad Máxima de transporte pmoles/min/mm

La reabsorción renal de glucosa está mediada por SGLT1 y SGLT2 (Silverman *et al.*, 1992; Deetjen *et al.*, 1995). La glucosa en plasma se filtra en el glomérulo y se reabsorbe transepitelialmente en los túbulos proximales. SGLT1 y SGLT2 están localizados en las membranas plasmáticas apicales del epitelio y su energía deriva del gradiente de sodio entrante creado por las bombas de ATPasa Na⁺/K⁺ localizadas en la membrana basolateral. Una vez reabsorbida, la glucosa citosólica elevada es transportada después al espacio intersticial por los transportes de glucosa facilitados (GLUT1 y GLUT2). Por lo tanto, la inhibición de SGLT reduce la glucosa en plasma a través de la supresión de la reabsorción de glucosa en el riñón. Se puede determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un inhibidor de SGLT, de manera que sea suficiente para aumentar la excreción de glucosa en la orina, o para disminuir la glucosa en plasma, en un sujeto mediante una cantidad deseada por día, utilizando métodos establecidos en la técnica. Recientemente, se ha encontrado que la florizina, un glucósido natural presente en cortezas y tallos de Rosaceae (p. ej., manzana, pera, etc.), inhibe los co-transportadores de Na⁺-glucosa localizados en la membrana coriónica del intestino y el riñón. Inhibiendo la actividad del co-transportador de Na⁺-glucosa, la florizina inhibe la reabsorción de glucosa en los túbulos renales y promueve la excreción de glucosa de manera que el nivel glucosa en plasma es controlado a un nivel normal durante un largo período a través de la administración diaria subcutánea (Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79, pág. 1510).

ES 2 331 561 T3

El documento JP 8-347406, presentado el 26 de Diciembre de 1996, y las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5767094, 5830873, y 6048842 (todos de Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) describen derivados de propiofenona que tienen actividad hipoglucémica inhibiendo la actividad del cotransportador de sodio-glucosa. Los documentos JP2762903, JP2795162, JP2906978, y las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5424406 y 5731292, todos de Tanabe Seiyaku Co., Ltd., describen derivados de dihidrochalcona que tienen actividad hipoglucémica basada en su actividad aumentadora de la glucosa en orina.

En particular, en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6048842 se describe un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes, que tiene la estructura de Fórmula I:



donde OX es un grupo hidroxilo que puede estar protegido opcionalmente, Y es un grupo alquilo inferior, y Z es un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo pueden estar protegidos opcionalmente.

Donde OX de Fórmula I es un grupo hidroxilo protegido, el grupo protector puede ser cualquier grupo protector que pueda ser un grupo protector para un grupo hidroxilo fenólico, por ejemplo, un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior tal como un grupo metoximetilo; un grupo alilo; y un grupo acilo tal como un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo arilcarbonilo (p. ej., un grupo benzoilo). Entre estos grupos protectores, los preferibles son un grupo acilo tal como un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)alcoxi(inferior)carbonilo, y los especialmente preferibles son un grupo alcanilo inferior, y un grupo alcoxi(inferior)carbonilo.

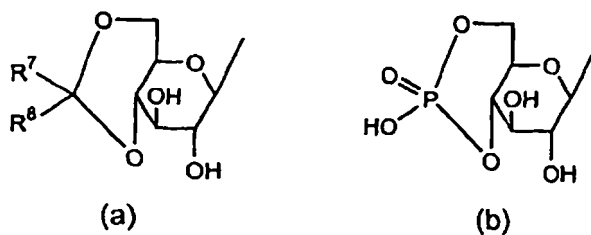
Cuando Z de Fórmula I es un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo están protegidos, el grupo protector puede ser cualquier grupo protector convencional para el grupo hidroxilo que se puede eliminar fácilmente mediante un método convencional tal como tratamiento con ácido, hidrólisis, reducción, etc. El grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo están protegidos con los grupos protectores anteriormente mencionados se puede seleccionar entre (i) un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo están acilados, (ii) un grupo β -D-glucopiranosilo donde dos grupos hidroxilo se combinan para formar un grupo 1-alcoxi(inferior)-alquiliden(inferior)dioxi, un grupo bencilidendioxi, un grupo fosfínico(dioxi), o un grupo carbonildioxi junto con sus grupos protectores, y (iii) un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o dos grupos hidroxilo están acilados, y los otros dos grupos hidroxilo se combinan para formar un grupo 1-alcoxi(inferior)-alquiliden(inferior)dioxi, un grupo bencilidenodioxo, un grupo fosfínico(dioxi), o un grupo carbonildioxi junto con sus grupos protectores. No obstante, no se debe considerar que los grupos protectores de los grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están limitados a los grupos protectores anteriores, y pueden ser cualesquiera que se puedan eliminar después de administrar el presente compuesto al organismo vivo y produzcan los grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo, o puedan promover la absorción del compuesto deseado en el organismo vivo, o hagan más fácil de administrar el presente compuesto al organismo vivo, o puedan aumentar la solubilidad en aceite y/o agua del presente compuesto.

Cuando el grupo hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo es acilado, el grupo acilo es preferiblemente un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-alcoxi(inferior)carbonilo, o un grupo arilcarbonilo (p. ej., un grupo benzoilo), o un residuo aminoácido que se obtiene eliminando un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un aminoácido correspondiente (donde los grupos amino y/o los grupos carboxilo y/o los grupos hidroxilo de dicho residuo se pueden proteger con un grupo protector convencional). El residuo aminoácido incluye un grupo que se obtiene eliminando un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, serina, sarcosina, prolina, fenilalanina, leucina, isoleucina, glicina, triptófano, cisteína, histidina, tirosina, o valina, o una de sus antípodas, o uno de sus compuestos racémicos.

Cuando Z es un grupo β -D-glucopiranosilo donde dos grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo se combinan para formar un grupo 1-alcoxi(inferior)alquiliden-(inferior)dioxi, un grupo bencilidendioxi, un grupo fosfínico(dioxi), o un grupo carbonildioxi junto con sus grupos protectores, dicho grupo β -D-glucopiranosilo puede ser un grupo β -D-glucopiranosilo donde los grupos 4- y 6-hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo se combinan para formar un grupo 1-

ES 2 331 561 T3

alcoxi(inferior)alquiliden-(inferior)dioxi, un grupo bencilidendioxi, un grupo fosfínico(dioxi), o un grupo carbonildioxi junto con sus grupos protectores. Tal grupo β -D-glucopiranosilo tiene una de las siguientes dos fórmulas:



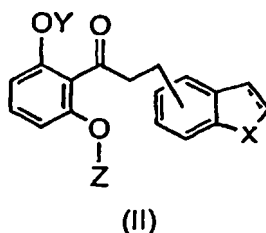
donde uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y el otro es un grupo alcoxi inferior, o uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo fenilo, o R^7 y R^8 se combinan para formar un grupo oxo.

Cuando dos grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo se combinan para formar un grupo 1-alcoxi(inferior)alquiliden(inferior)dioxi junto con sus grupos protectores, el grupo 1-alcoxi-(inferior)alquiliden(inferior)dioxi es preferiblemente un grupo 1-alcoxi(inferior)etilidendioxi, y más preferiblemente un grupo 1-metoxietilidendioxi o un grupo 1-etoxietilidendioxi.

Y de la Fórmula I es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

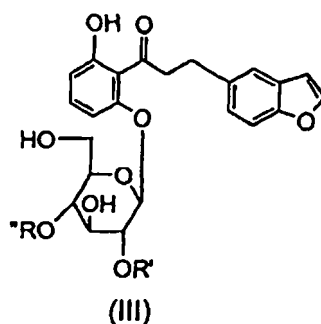
Los derivados de propiofenona de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen también una de sus sales intramoleculares, o uno de sus solvatos o hidratos.

Además, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5830873 describe un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, útil para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes que tiene la estructura de Fórmula II:



donde X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo metileno, OY es un grupo hidroxilo protegido o no protegido, Z es un grupo β -D-glucopiranosilo o un grupo 4-O-(α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo de estos grupos pueden estar acilados opcionalmente, y la línea discontinua significa la presencia o ausencia de un enlace doble.

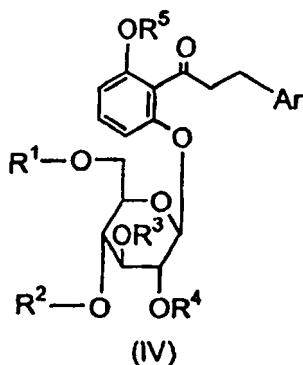
Además, la Patente de los Estados Unidos. Núm. 5767094 describe un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, útil para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes que tiene la estructura de Fórmula III:



donde R' es un grupo alcanilo inferior, y R'' es un átomo de hidrógeno, o R' es un átomo de hidrógeno, y R'' es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo.

ES 2 331 561 T3

Adicionalmente, las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5424406 y 5731292 describen un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, útil para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes que tiene la estructura de Fórmula IV:



donde Ar es un grupo arilo, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo α -D-glucopiranosilo, o R¹ y R² se pueden combinar entre sí para formar un grupo metileno sustituido, R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, y OR⁵ es un grupo hidroxilo protegido o no protegido o un grupo alcoxi inferior.

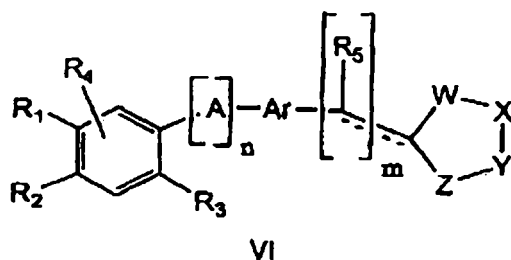
Otros inhibidores de SGLT incluyen alquil- y fenil-glucósidos, 1-5-isoquinolinosulfonil)-2-metilpiperazino-HCl (indirectamente vía proteína quinasa C), p-cloromercuribenzoato (PCMB), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCCD), iones cobre y cadmio, y lantánidos trivalentes.

Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, y V se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, y 6048842.

C. Moduladores de RXR

Los moduladores de receptores de Retinoides X (RXR) son también fármacos sensibilizadores a la insulina, que incluyen, pero no están limitados a:

- (1) bexaroteno (ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455);
- (2) ácido 9-cis-retinoico;
- (3) LGD 1268 (ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-il)nicotínico, conocido como ALRT 268 o LG 100268); y
- (4) heterociclos sustituidos tales como los compuestos de Fórmula VI,



donde

n y m son independientemente 0 o 1;

R₁ y R₂ son 1) independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, acilo, amino, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida o haloalcoxi; o 2) R₁ y R₂ junto con el anillo

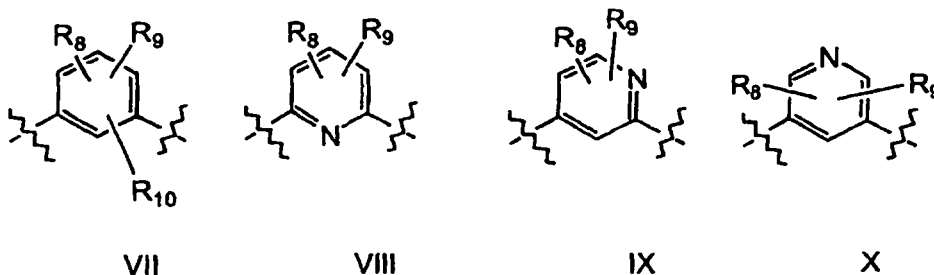
ES 2 331 561 T3

aromático unido a ellos forman un residuo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

5 R_3 y R_4 son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, heteroarilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

10 A es $-CR_6R_7-$ donde R_6 y R_7 son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi; o R_6 y R_7 forman juntos un residuo cicloalquilo que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

15 Ar es la Fórmula VII, VIII, IX o X:

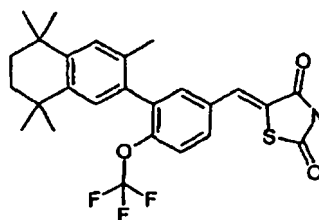


30 donde R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, sustituido alqueno, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, alquilamida, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

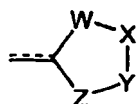
35 R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo o alquilo sustituido;

- 40
- representa un enlace presente o ausente; y W, X, Y y Z son independientemente o juntos residuos $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S-$, $-O-$, o $-NH-$.

45 Un ejemplo preferido de compuestos de Fórmula VI es MX-6054, que es 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-, (5Z)-, también denominado 3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-4-trifluorometoxibencilideno-2,4-tiazolidinodiona, representado por la siguiente fórmula:



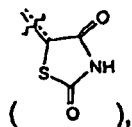
60 Otros ejemplos preferidos de moduladores de RXR incluyen compuestos de Fórmula VI donde el grupo



ES 2 331 561 T3

es 2,4-tiazolidinodiona

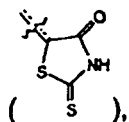
5



10

2-tioxo-4-tiazolidinodiona

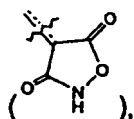
15



20

isoxazolidinodiona

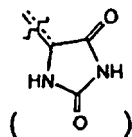
25



30

2,4-imidazolidinodiona

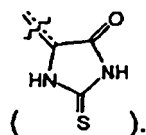
35



40

o 2,4-tioxo-4-imidazolidinodiona

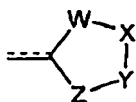
45



50

Cuando n es 1, preferiblemente R_1 y R_2 junto con el anillo aromático al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo, y R_3 es alquilo o alquilo sustituido. También preferiblemente, A es $-CR_6R_7-$ donde R_6 y R_7 son independientemente o juntos alquilo; o R_6 y R_7 forman juntos a cicloalquilo que comprende 1 o 2 átomos de oxígeno y más preferiblemente un anillo de 1,3-dioxolano. Más preferiblemente, el grupo

55



60

es 2,4-tiazolidinodiona, 2-tioxo-4-tiazolidinodiona, isoxazolidinodiona, 2,4-imidazolidinodiona o 2,4-tioxo-4-imidazolidinodiona.

Preferiblemente, los compuestos de Fórmula VI se seleccionan entre:

65

- 3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-4-trifluorometoxibencilideno-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

ES 2 331 561 T3

- 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;
- 5 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;
- 10 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;
- 15 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-tiazolidinodiona;
- 20 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;
- 25 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;
- 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-imidazolidinodiona; y
- 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-imidazolidinodiona.
- 30

Estos y otros moduladores de RXR se describen en los documentos WO 0116122 y WO 0116123, de Maxia Pharmaceuticals, Inc. Estas publicaciones también describen las sustancias para elaborar y utilizar los moduladores de RXR descritos.

D. Agentes Antidiabéticos Adicionales

Los agentes antidiabéticos que se pueden utilizar opcionalmente como tercer agente antidiabético incluyen, pero no están limitados a:

(A) Sensibilizadores a la insulina de tiazolidinodionas y no tiazolidinodionas, que disminuyen la resistencia a la insulina periférica aumentando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana.

- 45 1. Algunos de estos fármacos son conocidos por unirse y activar el receptor-gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Los ejemplos de los agonistas de PPAR-gamma son tiazolidinodionas tales como:
- 50 (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi) fenil)metil)-, (Z)-2-butenedioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi) fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como AVANDIA; también conocida como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c. SB 210232, o maleato de rosiglitazona);
- 55 (2) ploglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)-metil)-, monohidrocloreto, (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como ACTOS, ZACTOS, o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, hidrocloreto de ploglitazona (USAN));
- 60 (3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, o PRELAY; también conocida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);
- 65 (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona o 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona); y
- (5) 5-BTZD.

ES 2 331 561 T3

Adicionalmente, las no tiazolidinodionas que actúan como agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitadas a:

- (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716: isoxazolidino-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);
- (2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)-bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y
- (3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil) etil)-o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

También se han mostrado otros agentes que tienen actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonística de PPAR γ , SPPAR γ , y/o PPAR α/δ . Los ejemplos se enumeran más abajo:

- (1) AD 5075;
- (2) R 119702 (Hidrocloruro de (+)-5-(4-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bencil)-tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011);
- (3) CLX-0940 (agonista de receptores alfa activados por proliferadores de peroxisomas/agonista de receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas);
- (4) LR-90 (ácido 2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista de PPAR α/γ);
- (5) Tularik (agonista de PPAR γ);
- (6) CLX-0921 (agonista de PPAR γ);
- (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista de PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
- (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis (fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico);
- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocido como GW 2331, agonista de PPAR α/γ);
- (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)-fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolil-metilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfa S)-, agonista de PPAR α/γ);

ES 2 331 561 T3

- (24) L-796449 (agonista de PPAR α/γ);
- (25) Fenofibrato (Ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster 1-metiletílico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR α);
- (26) GW-9578 (agonista de PPAR α);
- (27) GW-2433 (agonista de PPAR α/γ);
- (28) GW-0207 (agonista de PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista de PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agonista de PPAR γ);
- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (agonista de receptores activados por proliferadores de peroxisomas);
- (34) LY-510929 (agonista de receptores activados por proliferadores de peroxisomas);
- (35) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
- (36) GW-1536 (agonista de PPAR α/γ).

(B) Otros agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitados a:

- (1) INS-1 (D-quiroinositol o D-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidroxiciclohexano);
- (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1B);
- (3) inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3);
- (4) agonistas de adrenoceptores beta 3 tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil)amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- (5) glucógeno fosforilasa;
- (6) inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto de órgano-vanadio);
- (9) polinicotinato crómico;
- (10) agonista del canal del potasio NN 414;
- (11) YM 268 (5, 5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis(tiazolidino-2,4-diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7-alfa-(3,4-diclorofenil)-tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
- (15) S 15261 (éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etil)ético de ácido (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)-amino)etil)benzoico);
- (16) AZM 134 (Alizyme);

ES 2 331 561 T3

- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- 5 (19) PNU 140975 (ácido 1-(hidrazinoiminometil)-hidrazino)acético;
- (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidrazinoiminometil)-hidrazino)acético;
- (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinodiona);
- 10 (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- 15 (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 (diéster dimetílico de ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi) bencil)-malónico);
- 20 (27) Dexlipotam (ácido 5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa-lipoico o ácido (R)-tiónico);
- (28) BM 170744 (Ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
- 25 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- 30 (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
- 35 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidino-2,4-diona);
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- 40 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de la quinasa IkappaB (IKK B),
- 45 (38) inhibidores de proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) Estimuladores de p38 MAPK
- (39) trifosfato de fosfatidil-inosítido
- (40) inhibidores de receptores de reciclaje de insulina
- 50 (41) moduladores del transportador de glucosa 4
- (42) antagonistas de TNF- α
- 55 (43) Antagonistas del antígeno 1 de diferenciación de células plasmáticas (PC-1)
- (44) inhibidores de proteínas de unión a lípidos de adipocitos (ALBP/aP2)
- (45) fosfoglicanos
- 60 (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- 65 (48) factor de maduración de las células de los islotes;
- (49) factor promotor de insulina (IPF o factor 1 promotor de insulina);

ES 2 331 561 T3

- (50) somatomedina C acoplada a proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, Somato-Kine);
- (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanina, producida por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;
- (52) inhibidores de la glucosa-6 fosfatasa;
- (53) proteína transportadora de glucosa para ácidos grasos;
- (54) antagonistas de receptores de glucocorticoides; y
- (55) moduladores de la glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

(C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la absorción de glucosa. Los ejemplos incluyen metformina tal como:

- (1) 1,1-dimetilbiguanida (p. ej., Metformina-DepoMed, Metformina-Biovailo Corporación, o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de metformina)); y
- (2) hidrocloreuro de metformina (monohidrocloreuro de diamiduro de ácido N,N-dimetilimidodicarbonimídico, también conocida como LA 6023, BMS 207150, GLUCÓFAGO, o GLUCÓFAGO XR.

(D) Inhibidores de la alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando de este modo la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen con posterioridad en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

- (1) acarbosa (D-glucosa, O-4,6-didesoxi-4-(((1S-(1alfa,4alfa,5beta,6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocida como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, o ASCAROSE);
- (2) Miglitol (3,4,5-piperidinotriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);
- (3) CKD-711 (0-4-desoxi-4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-D-glucopiranosil);
- (4) emiglitato éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);
- (5) MOR 14 (3,4,5-piperidinotriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-(2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))-, también conocido como N-metildesoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y
- (6) Voglibosa (3,4-didesoxi-4-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol,3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, también conocida como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen insulinas no inyectables o inhaladas regulares o de acción rápida, acción intermedia, y acción lenta, insulina selectiva del tejido, glucofosfoquinina (D-quirosinosa), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias mínimas en la secuencia de aminoácido natural y miméticos de insulina de molécula pequeña (insulinomiméticos), y moduladores de endosomas. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

- (1) Biota;
- (2) LP 100;
- (3) (SP-5-21)-oxobis (1-pirrolidino-carbodioato-S,S')vanadio,
- (4) insulina aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, o NOVOLAG);

ES 2 331 561 T3

- (5) insulina detemir (29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina humana)-(1A-21A), Insulina (1B-29B) o NN 304);
- 5 (6) insulina lispro (insulina 28B-L-lisina-29B-L-prolina humana, o análogos de insulina humana Lys(B28), Pro(B29), también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, o HUMALOG MIX 50/50);
- (7) insulina glargina (insulina humana (A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);
- 10 (8) Suspensión de Insulina Zinc, prolongada (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;
- (9) Suspensión de Insulina Zinc (Lente), una suspensión de insulina 70% cristalina y 30% amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, o NOVOLIN L;
- 15 (10) HUMULIN 50/50 (isofano insulina 50% e inyección de insulina 50%);
- (11) HUMULIN 70/30 (isofano insulina 70% NPH e inyección de insulina 30%), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Precargada;
- 20 (12) suspensión de isofano insulina tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Precargada, HUMULIN N;
- (13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Precargada, HUMULIN R, o Regular U-500 (Concentrada);
- 25 (14) ARIAD;
- (15) LY 197535;
- 30 (16) L-783281; y
- (17) TE-17411,
- 35

(F) Moduladores de la secreción de insulina tales como:

- (1) péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y sus miméticos;
- 40 (2) péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y sus miméticos;
- (3) exendina y sus miméticos;
- 45 (4) inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
- (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidinocarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetil), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);
- 50 (4b) P 3298 o P32/98 (fumarato de di-(3N-((2S, 3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina));
- (4c) TSL 225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico);
- (4d) Valino pirrolidida (valpir);
- 55 (4e) 1-aminoalquiloquinolinona-4-carboxilatos y sus análogos;
- (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil)pirrolidina);
- 60 (4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;
- (4h) Nitrilos de dipéptidos (2-cianopirrolodidas);
- (4i) inhibidores de CD26; y
- 65 (4j) SDZ 274-444;

ES 2 331 561 T3

- (5) antagonistas de glucagón tales como AY-279955; y
- (6) agonistas de amilina que incluyen, pero no están limitados a, pramlintida (AC-137, Symlin, triproamilina o acetato de pramlintida).

5

(G) Secretagogos de Insulina, que aumentan la producción de insulina estimulando las células pancreáticas beta, tales como:

- 10 (1) asmitiglinida (ácido (2 (S)-cis)-octahidro-gamma-oxo-alfa-(fenilmetil)-2H-isoindolo-2-butanoico, sal de calcio, también conocida como hidrato cálcico de mituglimida, KAD 1229, o S 21403);
- (2) Ro 34563;
- 15 (3) nateglinida (trans-N-((4-(1-metiletil)-ciclohexil)carbonil)-D-fenilalanina, también conocida como A 4166, AY 4166, YM 026, FOX 988, DJN 608, SDZ DJN608, STARLIX, STARSIS, FASTIC, TRAZEC);
- (4) JTT 608 (ácido trans-4-metil-gamma-oxociclohexanobutanoico);
- 20 (5) sulfonilureas tales como:
 - (5a) clorpropamida (1-[(p-clorofenil) sulfonil]-3-propilurea, también conocida como DIABINESE);
 - 25 (5b) tolazamida (TOLINASE o TOLANASE);
 - (5c) tolbutamida (ORINASE o RASTINON);
 - (5d) gliburida (1-[[p-[2-(5-cloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil]-3-ciclohexilurea, también conocida como Glibenclamida, DIABETA, MICRONASE, GLYNASE PresTab, o DAONIL);
 - 30 (5e) glipizida (1-ciclohexil-3-[[p-[2-(5-etilpirazinecarboxamido)etil]fenil] sulfonil]urea, también conocida como GLUCOTROL, GLUCOTROL XL, MINODIAB, o GLIBENESE);
 - 35 (5f) glimepirida (1H-pirrolo-1-carboxamida, 3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-[[[(4-metilciclohexil)amino]-carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-oxo-, trans-, también conocida como Hoe-490 o AMARYL);
 - (5g) acetohexamida (DYMELOR);
 - 40 (5h) gliclazida (DIAMICRON);
 - (5i) glipentida (STATICUM);
 - 45 (5j) gliquidona (GLURENORM); y
 - (5k) glisolamida (DIABENOR);
- (6) bloqueadores del canal de K⁺ incluyendo, pero no limitados a, meglitinidas tales como
 - 50 (6a) Repaglinida (ácido (S)-2-etoxi-4-(2-((3-metil-1-(2-(1-piperidinil)fenil)-butil)amino)-2-oxoetil)benzoico, también conocida como AGEE 623, AGEE 623 ZW, NN 623, PRANDIN, o Novo-Norm);
 - 55 (6b) imidazolininas; y
 - (6c) antagonistas del adrenoceptor α -2;
- (7) polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PacAP);
- 60 (8) péptido intestinal vasoactivo (VIP);
- (9) análogos de aminoácidos; y
- 65 (10) activadores de la glucoquinasa.

ES 2 331 561 T3

(H) Factores de Crecimiento tales como:

- (1) factores de crecimiento de tipo insulina (IGF-1, IGF-2);
- (2) neurotrofinas de molécula pequeña;
- (3) somatostatina;
- (4) péptido liberador de la hormona de crecimiento (GHRP);
- (5) factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRF); y
- (6) fragmentos de la hormona de crecimiento humana.

(I) Inmunomoduladores tales como:

- (1) vacunas;
- (2) inhibidores de células T
- (3) anticuerpos monoclonales;
- (4) antagonistas de interleuquina 1 (IL-1); y
- (5) BDNF.

(J) Otros agentes antidiabéticos:

- (1) Glucagon rHu;
- (2) análogos de DHEA;
- (3) inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa (CPT);
- (4) neurogénesis de los islotes;
- (5) inhibidores del amiloide β pancreático; y
- (6) moduladores de UCP (proteína de desacoplamiento)-2 y UCP-3.

Además, también se puede utilizar un segundo modulador de RXR, descrito antes en la Sección C, como tercer agente antidiabético, siempre que sea diferente del primer modulador de RXR.

E. Combinaciones

La invención se refiere a una terapia combinada que comprende administrar un inhibidor de la reabsorción de glucosa, tal como un inhibidor de SGLT, y un modulador de RXR para el tratamiento de la diabetes o del Síndrome X, o de sus síntomas o complicaciones asociados. La eficacia demostrada de los inhibidores de SGLT en numerosos modelos de DMNID valida la utilidad de este fármaco solo para el tratamiento de la DMNID en seres humanos. Puesto que los inhibidores de la reabsorción de glucosa tienen un mecanismo de acción diferente del de los moduladores de RXR, la combinación descrita con los moduladores de RXR tiene la ventaja de reducir la cantidad de cualquier fármaco necesaria para lograr la eficacia terapéutica o farmacéutica combinada, con respecto al uso de cualquier fármaco solo, reduciendo de este modo uno o más efectos secundarios adversos, que a menudo incluyen ganancia de peso, edema, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglucemia, o hepatotoxicidad, o cualquiera de sus combinaciones.

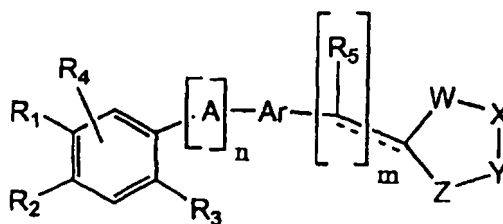
La invención se refiere a un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o sus complicaciones en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa combinado con una cantidad eficaz en conjunto de un modulador de RXR. En un aspecto de la invención, el modulador de RXR es un agonista de RXR que aumenta la sensibilidad a la insulina en el sujeto. Los métodos para determinar la actividad de sensibilización a la insulina de un agente son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un sensibilizador a la insulina puede aumentar la tolerancia a la glucosa en un sujeto en un ensayo oral de tolerancia a la glucosa.

ES 2 331 561 T3

Particularmente, la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados se seleccionan entre DMID, DMNID, TAG, y GBA. Más concretamente, el modulador de RXR es un compuesto de Fórmula VI,

5

10

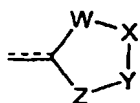


VI

15

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A, Ar, m, n, W, X, Y, y Z se describen como antes en la Sección C. Preferiblemente, el grupo

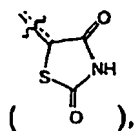
20



25

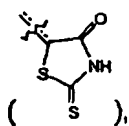
es 2,4-tiazolidinodiona

30



2-tioxo-4-tiazolidinodiona

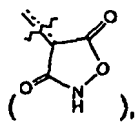
35



40

isoxazolidinodiona

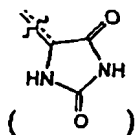
45



50

2,4-imidazolidinodiona

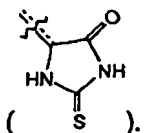
55



60

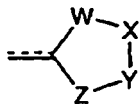
o 2,4-tioxo-4-imidazolidinodiona

65



ES 2 331 561 T3

5 Cuando n es 1, preferiblemente R_1 y R_2 junto con el anillo aromático al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo, y R_3 es alquilo o alquilo sustituido. También preferiblemente, A es $-CR_6R_7-$ donde R_6 y R_7 son independientemente o juntos alquilo; o R_6 y R_7 forman juntos a cicloalquilo que comprende 1 o 2 átomos de oxígeno y más preferiblemente un anillo de 1,3-dioxolano. Más preferiblemente, el grupo



10

es 2,4-tiazolidinodiona, 2-tioxo-4-tiazolidinodiona, isoxazolidinodiona, 2,4-imidazolidinodiona o 2,4-tioxo-4-imidazolidinodiona.

15

Preferiblemente, los compuestos de Fórmula VI se seleccionan entre:

20

3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-4-trifluorometoxibencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

25

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

30

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

35

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-tiazolidinodiona;

40

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

45

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-imidazolidinodiona; y

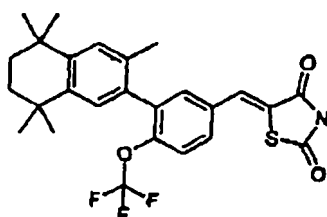
50

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-imidazolidinodiona.

55

Uno de los compuestos preferidos de Fórmula VI es MX-6054, que es 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-, (5Z)-, también denominado 3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-4-trifluorometoxibencilideno-2,4-tiazolidinodiona, representado por la siguiente fórmula:

60



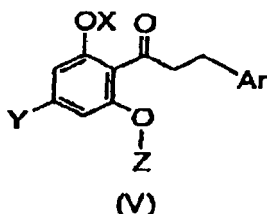
65

ES 2 331 561 T3

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa, uno o más moduladores de RXR, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, el modulador de RXR es un agonista de RXR que aumenta la sensibilidad a la insulina en el sujeto.

5 En particular, el inhibidor de la reabsorción de glucosa es preferiblemente un inhibidor de SGLT1 y/o SGLT2. Más concretamente, el inhibidor de la reabsorción de glucosa se selecciona preferiblemente entre una propiofenona, una dihidrochalcona, y uno de sus derivados.

Específicamente, el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula V:



20 donde

Ar es arilo o heteroarilo;

OX es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido;

25 Y es hidrógeno o alquilo; y

Z es glucopiranosilo donde uno o más de sus grupos hidroxilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre α -D-glucopiranosilo, alcanilo, alcocarbonilo, y alquilo sustituido.

30 Preferiblemente, Z es β -D-glucopiranosilo.

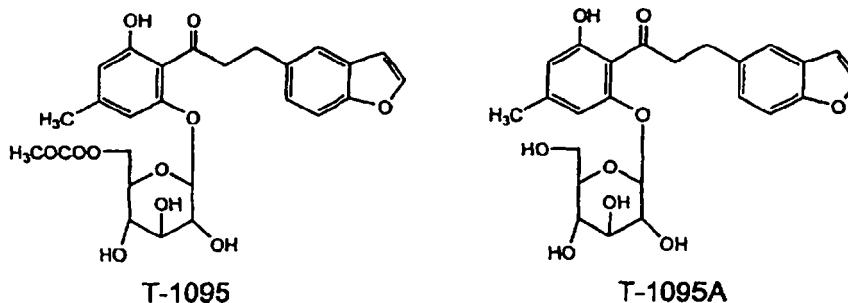
Un grupo preferido de compuestos de Fórmula V son los compuestos de Fórmula I donde los sustituyentes son los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6048842, particularmente las reivindicaciones 2 a 10.

35 Un grupo preferido de compuestos de Fórmula V son los compuestos de Fórmula II donde los sustituyentes son los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5830873, particularmente las reivindicaciones 2 a 8 y 13 a 16.

40 Un grupo preferido de compuestos de Fórmula V son los compuestos de Fórmula III donde los sustituyentes son los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5767094, particularmente las reivindicaciones 2, 3, 8, y 9.

45 Un grupo preferido de compuestos de Fórmula V son los compuestos de Fórmula IV donde los sustituyentes son los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5731292 y 5424406, particularmente las reivindicaciones 4 a 13 de la Patente de los Estados Unidos Núm. 5731292 y las reivindicaciones 6 a 13 y 15 a 18 de la Patente de los Estados Unidos Núm. 5424406.

Preferiblemente, el inhibidor de la reabsorción de glucosa se selecciona entre T-1095 y T-1095A:



60 T-1095A es un inhibidor selectivo y potente de SGLT en el riñón. T-1095 es un profármaco y se convierte en su forma activa T-1095A en el hígado. Se ha demostrado que la administración oral de T-1095 suprime los niveles elevados de glucosa en sangre aumentando la excreción de glucosa en modelos de roedor de DMID y DMNID. El tratamiento durante 3 semanas a 6 meses con T-1095 redujo los niveles de glucosa en sangre tras la ingesta y en ayunas y HbA1c en modelos de roedores diabéticos (rata diabética inducida con estreptozotocina (STZ), ratón KK amarillo, ratón db/db, ratas Obesas Diabéticas Zucker y ratas GK). Por añadidura, hubo un descenso de la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia, y del desarrollo de microalbuminuria en los ratones KK amarillos y otros modelos de ratones diabéticos. Los resultados del ensayo oral de tolerancia a la glucosa y los estudios de pinzamiento hiperinsulinémico euglucémico revelaron la mejora de la tolerancia a la glucosa y la reducción de la resistencia a la insulina. No se obser-

ES 2 331 561 T3

vó ninguna señal de aumento de peso, infección del tracto urinario, desequilibrio de electrolitos en plasma, cambios en la toma de alimento, choque hipoglucémico agudo ni cambios patológicos en el riñón durante el tratamiento con T-1095. La presencia del carbonato puede conferir selectividad a SGLT. Para SGLT-1 intestinal, T-1095A es un sustrato mejor que T-1095. El profármaco es hidrolizado *in vivo* para producir T-1095A, que también es un sustrato mejor para la inhibición de SGLT-2 en el riñón.

T-1095 o T-1095A pueden estar protegidos con uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, cuyos ejemplos se enumeran en la Sección A.

Para su uso en medicina, la sal o las sales de los compuestos de Fórmula I, II, III, IV, o V hacen referencia a “la sal o las sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Otras sales pueden, no obstante, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benecenosulfónico, oxálico, pamoi-co, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales alcalinas/catiónicas representativas incluyen, pero no están limitadas a, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, o cinc. Los compuestos de Fórmula I, II, III, IV, o V, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden incluir una de sus sales intramoleculares, o uno de sus solvatos o hidratos.

F. Administración, Formulación, y Dosificaciones

La utilidad de los compuestos, composiciones, y combinaciones descritos, para tratar los trastornos de metabolismo de glucosa y de lípidos se puede determinar de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica (véanse las referencias enumeradas más abajo), así como todos los procedimientos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, y 6048842. El compuesto se puede administrar a un paciente mediante cualquier ruta de administración convencional, incluyendo, pero no limitadas a, la administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Preferiblemente, la formulaciones son para la administración oral.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa y uno o más moduladores de RXR asociados con un portador farmacéuticamente aceptable.

La dosificación diaria de los productos puede variarse a lo largo de un amplio intervalo de 1 a 1000 mg por ser humano adulto por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 o 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 2 veces al día. Las dosificaciones, no obstante, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la condición que esté siendo tratada y el compuesto que esté siendo empleado. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación post-periódica. Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizaciones líquidas medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para su inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente o los ingredientes activos principales se mezclan con un portador farmacéutico, p. ej. ingredientes para comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa y uno o más moduladores de RXR, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere significar que el ingrediente o los ingredientes activos se dispersan uniformemente en la composición de manera que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito antes que contiene de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente o los ingredientes activos de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras de la composición novedosa se pueden recubrir o componer de otro modo para producir una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede utilizar una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas a las que se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para su administración oralmente o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

5 Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados pueden incluir también gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Ventajosamente, las combinaciones de uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa y uno o más moduladores de RXR de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, se pueden administrar uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa y/o uno o más moduladores de RXR de acuerdo con la presente invención en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en esta técnica. Para su administración en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

20 Por ejemplo, para la administración en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelululosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

30 Cuando la presente invención está dirigida a la administración combinada, los compuestos se pueden co-administrar simultáneamente, sucesivamente, o en una sola composición farmacéutica. Cuando los compuestos se administran separadamente, el número de dosificaciones de cada compuesto proporcionadas por día, puede no ser necesariamente el mismo, p. ej. cuando un compuesto pueda tener una duración de la actividad superior, y sea por lo tanto administrado menos frecuentemente.

35 Las dosificaciones óptimas que se van a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto concreto utilizado, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la patología. Además, factores asociados al paciente concreto que esté siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

40 Las composiciones novedosas de la presente invención se pueden administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, incluyendo pero no limitados a lípidos anfipáticos tales como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidil-etanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceroles, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diaciltrimetilamonio-propanos, diacildimetilamonio-propanos, y estearilamina, lípidos neutros tales como triglicéridos, y sus combinaciones. Estos pueden contener colesterol o pueden carecer de colesterol.

50 A partir de las Fórmulas V, VI y otras fórmulas descritas resulta evidente que algunos compuestos en las composiciones de la invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya en su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros se pueden preparar también sintéticamente a partir de sustancias de partida estereoquímicamente puras apropiadas, o utilizando reacciones estereoespecíficas.

60 Algunos compuestos en las composiciones de la presente invención pueden tener diferentes isómeros individuales, por ejemplo trans y cis, y diferentes uniones alfa y beta (por debajo y por encima del plano del dibujo). Además, cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma de un estereoisómero individual o en forma racémica como una mezcla de algunos posibles estereoisómeros. Las formas no racémicas se pueden obtener mediante síntesis o resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tal como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sales. Los compuestos también pueden resolverse mediante unión covalente a un agente auxiliar quiral, seguido de separación cromatográfica

ES 2 331 561 T3

y/o separación cristalográfica, y eliminación del agente auxiliar quirál. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando cromatografía quirál. A no ser que se indique lo contrario, se pretende que el alcance de la presente invención cubra todos estos isómeros o estereoisómeros *per se*, así como también las mezclas de isómeros *cis* y *trans*, las mezclas de diastereómeros y las mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos).

El efecto terapéutico del inhibidor de la reabsorción de glucosa administrado combinado con un modulador de RXR en el tratamiento de la diabetes, el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados se puede mostrar mediante métodos conocidos en la técnica. Se pretende que los siguientes ejemplos de tratamiento combinado con inhibidores de SGLT y agonistas de RXR ilustren la invención pero no la limiten.

Ejemplo 1

Efectos sobre la Glucosa en Plasma, la Insulina en Plasma, los Triglicéridos en Plasma, los Ácidos Grasos Libres en Plasma, el Peso del Hígado, y el Peso Corporal

Para examinar el efecto de T-1095 combinado con un agonista de RXR, se tratan diariamente ratones db/db hembra (6-7 semanas de edad/Jackson Labs, ME) durante 11 días con vehículo (metilcelulosa al 0,5%), un agonista de RXR tal como MX-6054 (0,1-10 mpk (mg/kg)), T-1095 (100 mpk), o MX-6054 más T-1095. Los ratones (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de ensayo o vehículo mediante gavage oral a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y los días 4, 8 y 11. Dieciocho horas después de la dosis final, se pesan los ratones y se anestesian con CO₂/O₂ (70:30). Después se toman muestras de sangre de los ratones mediante punción en el seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 mL sobre hielo. Las muestras de plasma se analizan después en busca de glucosa, insulina, triglicéridos, y ácidos grasos libres. Los hígados se extirpan, se pesan y se congelan.

Los inhibidores de SGLT y los agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. La mejora del control glucémico, medido como un descenso de la glucosa en plasma, insulina en plasma, ácidos grasos libres en plasma, o triglicéridos en plasma, o una de sus combinaciones, se puede observar a concentraciones menores de un agonista de RXR tal como MX-6054 cuando se administra combinado con T-1095. Por lo tanto, puede hacerse evidente un desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta para el efecto de un agonista de RXR tal como MX-6054 sobre los parámetros anteriores. Por añadidura, la ganancia de peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se administra con el inhibidor de SGLT, puesto que la promoción por los inhibidores de SGLT de la excreción de glucosa en la orina y la pérdida de calorías por el organismo se demuestra por la reducción del peso o de la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SGLT promueven una leve diuresis, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observado comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Una reducción en la cantidad de un agonista de RXR tal como MX-6054 necesaria para lograr eficacia mejora a su vez el perfil de efectos secundarios. El descenso de los efectos secundarios puede incluir condiciones tales como el hígado graso, el aumento de peso del hígado, la ganancia de peso corporal, la ganancia de peso del corazón, el edema, la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia hepática, la hipoglucemia, y la hepatotoxicidad, o cualquiera de sus combinaciones.

Ejemplo 2

Efectos sobre Glucosa en Plasma, la Insulina en Plasma, los Ácidos Grasos Libres en Plasma, los Triglicéridos en Plasma, el Peso del Hígado, y el Peso Corporal

Para examinar el efecto de T-1095 combinado con un agonista de RXR, se tratan diariamente ratones db/db hembra (6-7 semanas de edad/Jackson Labs, ME) diariamente durante 11 días con vehículo (metilcelulosa al 0,5%), un agonista de RXR tal como MX-6054 (10 mpk), T-1095 (3, 10, 30, o 100 mpk), o MX-6054 más T-1095. Los ratones (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de ensayo o vehículo mediante gavage oral a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y los días 4, 8 y 11. Dieciocho horas después de la dosis final, se pesan los ratones y se anestesian con CO₂/O₂ (70:30). Después se toman muestras de sangre de los ratones mediante punción en el seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 mL sobre hielo. Las muestras de plasma se analizan después en busca de glucosa, insulina, ácidos grasos libres, y triglicéridos. Los hígados se extirpan, se pesan y se congelan.

Los inhibidores de SGLT y los agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. La ganancia de peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se administran con el inhibidor de SGLT, puesto que la promoción por los inhibidores de SGLT de la excreción de glucosa en la orina y la pérdida de calorías por organismo se demuestra por la reducción del peso o de la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SGLT promueven una leve diuresis, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observado comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Una reducción en la cantidad de los agonistas de RXR necesaria para lograr eficacia mejora a su vez el perfil de efectos secundarios. El descenso de los efectos secundarios puede incluir condiciones tales como el hígado graso, el aumento de peso del hígado, la ganancia de peso corporal, el aumento de peso/tamaño del corazón, el edema, la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia hepática, hipoglucemia, y la hepatotoxicidad, o cualquiera de sus combinaciones.

ES 2 331 561 T3

Ejemplo 3

Efectos sobre la Glucosa en plasma, HbA1c, el Hematocrito, la Insulina en Plasma, los Triglicéridos en Plasma, los Ácidos Grasos Libres en Plasma, el Colesterol Total, los HDL, los Niveles de Fármaco en Plasma, el Peso del Hígado, el Peso del Corazón, el Contenido de Grasa y el Peso Corporal

Para examinar el efecto de T-1095 combinado con un agonista de RXR, las ratas ZDF macho (6 semanas de edad/GMI) se tratan diariamente durante 28 días con vehículo (metilcelulosa al 0,5%), un agonista de RXR tal como MX-6054 (0,1 mpk-10 mpk), T-1095 (3-100 mpk), o MX-6054 más T-1095. Las ratas (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de ensayo o vehículo mediante gavage oral a un volumen de 2 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y dos veces a la semana durante la duración del estudio. El día antes de la dosis final, los animales se mantienen en ayunas durante la noche. Una hora después de la dosis final, las ratas se pesan y se anestesian con CO₂/O₂ (70:30). Después se toman muestras de sangre de las ratas mediante punción en el seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 mL sobre hielo. Las ratas reciben después una sensibilización con glucosa (2 g/kg p.o) y se colocan en jaulas metabólicas para la recogida de orina (4 horas). Los animales se sacrifican después y se extirpan los depósitos de grasa epididimal, los hígados, y los corazones, se pesan y se congelan para su examen histológico. Las muestras de plasma se analizan después en busca de glucosa, HbA1c, insulina, hematocrito, niveles de fármaco en plasma, colesterol total, HDL, ácidos grasos libres, y triglicéridos. Se miden el volumen de orina y la glucosa en orina, las proteínas, la osmolaridad, los electrolitos (Na, K, Cl), BUN, la creatinina.

Los inhibidores de SGLT y los agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. La mejora del control glucémico, medido como un descenso de la glucosa en plasma, HbA1c, la insulina en plasma, o los triglicéridos en plasma, o una de sus combinaciones, se puede observar a concentraciones menores de los agonistas de RXR cuando se administran combinados con T-1095. Por lo tanto, puede hacerse evidente un desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta por el efecto de los agonistas de RXR sobre los parámetros anteriores. Por añadidura, la ganancia de peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se administra con el inhibidor de SGLT, puesto que la promoción por los inhibidores de SGLT de la excreción de glucosa en la orina y la pérdida de calorías por el organismo se demuestra por la reducción del peso o de la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SGLT promueven una leve diuresis, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observado comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Esto se puede demostrar mediante una reducción del aumento de peso del corazón inducido por el agonista de RXR. Una reducción en la cantidad de agonistas de RXR necesaria para lograr la eficacia mejora a su vez el perfil de efectos secundarios. El descenso de los efectos secundarios puede incluir condiciones tales como el hígado graso, el aumento de peso del hígado, la ganancia de peso corporal, la ganancia de peso del corazón, el edema, la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia hepática, hipoglucemia, y la hepatotoxicidad, o cualquiera de sus combinaciones.

Ejemplo 4

Efectos sobre la Glucosa en Plasma, HbA1c, el Hematocrito, la Insulina en Plasma, los Ácidos Grasos Libres, los Triglicéridos en Plasma, los Niveles de Fármaco en Plasma, el Peso del Hígado, el Peso del Corazón, y el Peso Corporal

Para examinar el efecto de T-1095 combinado con un agonista de RXR, los ratones db/db hembra (6 semanas de edad/Jackson Labs, ME) se tratan diariamente durante 28 días con vehículo (metilcelulosa al 0,5%), un agonista de RXR tal como MX-6054 (0,1 mpk-10 mpk), T-1095 (3-100 mpk), o MX-6054 más T-1095. Los ratones (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de ensayo o vehículo mediante gavage oral a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y dos veces a la semana durante la duración del estudio. Una hora después de la dosis final, se pesan los ratones y se anestesian con CO₂/O₂ (70:30). Después se toman muestras de sangre de los ratones mediante punción en el seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 mL sobre hielo. Los ratones se mantienen después en ayunas durante la noche y se toman muestras de sangre mediante una pinza en la cola antes de recibir una sensibilización con glucosa (2 g/kg p.o). La sangre se recoge a los 30, 60, 120, y 180 minutos de la sensibilización. Los animales se sacrifican después y los hígados y los corazones se extirpan, se pesan y se congelan para el examen histológico. Las muestras de plasma se analizan después en busca de glucosa, HbA1c, insulina, hematocrito, niveles de fármaco, ácidos grasos libres, y triglicéridos.

Los inhibidores de SGLT y los agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. La mejora del control glucémico, medida como un descenso de glucosa en plasma, HbA1c, insulina en plasma, o triglicéridos en plasma, o una de sus combinaciones, se puede observar a concentraciones menores de los agonistas de RXR cuando se administra combinado con T-1095. Por lo tanto, puede hacerse evidente un desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta por el efecto de los agonistas de RXR sobre los parámetros anteriores. Por añadidura, la ganancia de peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se administra con el inhibidor de SGLT, puesto que la promoción por los inhibidores de SGLT de la excreción de glucosa en la orina y la pérdida de calorías por organismo se demuestra por la reducción del peso o de la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SGLT promueven una leve diuresis, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observada comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Esto se puede demostrar por una reducción del aumento de peso del corazón inducido por el agonista de RXR. Una reducción en la cantidad de agonistas de RXR necesaria para lograr eficacia mejora a su vez el perfil de efectos secundarios.

ES 2 331 561 T3

El descenso de los efectos secundarios puede incluir condiciones tales como el hígado graso, el aumento de peso del hígado, la ganancia de peso corporal, la ganancia de peso del corazón, el edema, la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia hepática, hipoglucemia, y la hepatotoxicidad, o cualquiera de sus combinaciones.

5 Ejemplo 5

Efectos sobre la Glucosa en Plasma, los Triglicéridos en Plasma, el Peso del Hígado, el Peso del Corazón y el Peso Corporal

10 Para examinar el efecto de T-1095 combinado con un agonista de RXR, los ratones db/db macho (7 semanas de edad/Jackson Labs, ME) fueron tratados diariamente durante 11 días con vehículo (metilcelulosa al 0,5%), un agonista de RXR tal como MX-6054 (0,1 mg/kg-10 mg/kg), T-1095 (100 mg/kg), o MX-6054 más T-1095. Los ratones (n=8 animales/grupo) recibieron los compuestos de ensayo o vehículo mediante gavaje oral a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registró el día 1, antes de la dosificación, y los días 4, 8 y 11. Dos horas después de la dosis final (día 11), los ratones se pesaron y se anestesiaron con CO₂/O₂ (70:30). Después se tomaron muestras de sangre de los ratones mediante punción en el seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 mL sobre hielo. Los hígados se extirparon, se pesaron y se congelaron.

20 Después se analizaron las muestras de plasma en busca de glucosa y triglicéridos utilizando un reactivo Trinder (Sigma Diagnostics) y GPO-Trinder (Sigma Diagnostics). Los resultados se muestran en las Tablas 2 y 3.

TABLA 2

25 *Efecto de la dosificación oral el día 11 de MX-6054 +/-T-1095 (100 mg/kg) en ratones db/db hembra de 7-8 semanas de edad. Efectos sobre los niveles de glucosa y triglicéridos en plasma después de la ingesta*

Tratamiento	Glucosa (mg/dL) ± ETM	Triglicéridos (mg/dL) ± ETM
Control de Vehículo	368 ± 68	248 ± 35
0,1 mpk MX-6054	357 ± 46	260 ± 24
0,3 mpk MX-6054	342 ± 41	262 ± 25
1 mpk MX-6054	406 ± 57	259 ± 28
3 mpk MX-6054	255 ± 42	206 ± 24
10 mpk MX-6054	224 ± 13 *	1899 ± 11
0,1 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	193 ± 12 **	240 ± 24
0,3 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	228 ± 12 *	220 ± 38
1 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	226 ± 21 *	206 ± 29
3 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	228 ± 18	213 ± 13
10 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	185 ± 16 **	141 ± 8 *
100 mpk T-1095	201 ± 9 *	196 ± 11
* p < 0,05 versus control de vehículo. ** p < 0,01 versus control de vehículo.		

ES 2 331 561 T3

Se extirparon los hígados y los corazones, se pesaron y se congelaron. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

*Efecto de la dosificación oral de 35 días de MX-6054 +/-T-1095 en ratones db/db hembra de 6-7 semanas de edad.
Efectos sobre los pesos corporales y del hígado*

Control de Vehículo	-0,7 ± 1,3	1,91 ± 0,1
0,1 mpk MX-6054	-0,7 ± 0,7	1,76 ± 0,11
0,3 mpk MX-6054	0,2 ± 0,4	1,93 ± 0,09
1 mpk MX-6054	0,6 ± 0,6	1,98 ± 0,09
3 mpk MX-6054	-0,8 ± 1,3	1,89 ± 0,09
10 mpk MX-6054	2,5 ± 1,1	2,38 ± 0,16 *
0,1 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	-0,8 ± 1,3	1,71 ± 0,05
0,3 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	-1,6 ± 0,4	1,67 ± 0,05
1 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	-1,0 ± 0,9	1,74 ± 0,13
3 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	-0,3 ± 0,9	1,89 ± 0,11
10 mpk MX-6054 + 100 mpk T-1095	-2,4 ± 0,7 #	1,99 ± 0,08 #
100 mpk T-1095	0,7 ± 0,3	1,64 ± 0,07
* p < 0,05 versus vehículo, # p < 0,001 versus 10 mpk MX-6054 solo, ## p < 0,01 versus 10 mpk MX-6054 solo.		

Los inhibidores de SGLT y los agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. La mejora del control glucémico, medido como un descenso de la glucosa en plasma se puede observar a concentraciones menores de los agonistas de RXR cuando se administran combinados con T-1095. Específicamente, se observó un desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta por el efecto de los agonistas de RXR sobre la glucosa en plasma.

Los estudios anteriores muestran que la administración oral de T-1095 combinado con un modulador de RXR mejoró el estatus de los marcadores de la diabetes mellitus, incluyendo los niveles de glucosa en sangre, y triglicéridos.

Por añadidura, la ganancia de peso observada después del tratamiento con la concentración más alta de los agonistas de RXR fue menos pronunciada cuando se administran con el inhibidor de SGLT. Esto es debido muy probablemente a la capacidad de los inhibidores de SGLT de promover la excreción en la orina de glucosa y la pérdida de calorías por el organismo. El tratamiento con MX-6054 también produjo un aumento significativo de peso del hígado que se previno con la administración simultánea de T-1095. Por lo tanto, se puede observar una mejora inesperada de efectos secundarios adversos tales como el aumento de la ganancia de peso corporal, el aumento de peso del hígado, la hipertrofia hepática en el hígado graso, la hepatotoxicidad, y la hipoglucemia o cualquiera de sus combinaciones.

ES 2 331 561 T3

Los ejemplos anteriores pueden mostrar también que la administración oral de T-1095 combinado con un modulador de RXR mejora el estatus de otros marcadores de la diabetes mellitus incluyendo los niveles de hemoglobina glucosilada (Hgb A1C). Particularmente, la administración oral de T-1095 combinado con uno o más moduladores de RXR puede reducir el peso corporal o la ganancia de peso corporal así como el peso del hígado o la ganancia de peso del hígado, en comparación con la administración de uno o más moduladores de RXR solos.

De este modo, para tratar la diabetes, particularmente la diabetes mellitus de Tipo II, o el Síndrome X, se puede emplear un compuesto de Fórmulas I, II, III, IV, o V combinado con uno o más moduladores de RXR, preferiblemente agonistas de RXR que aumentan la sensibilidad a la insulina, que comprende administrar repetidas dosis orales del compuesto de fórmula I en el intervalo de aproximadamente 25 a 1000 mg una vez o dos veces al día y repetidas dosis del agente o los agentes anti-diabéticos a dosificaciones eficaces en conjunto. La dosificación eficaz en conjunto para los moduladores de RXR descritos en la presente memoria puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica basándose en pautas de dosificación convencionales. En particular, tal administración combinada puede ser eficaz para lograr la reducción de peso corporal, de la ganancia de peso corporal, del peso del hígado, o de la ganancia de peso del hígado en el sujeto.

Adicionalmente, se puede utilizar un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un modulador de RXR para reducir el peso corporal, la ganancia de peso corporal, o el peso del hígado del sujeto que lo necesite, donde la administración combinada puede ser en cualquier orden y las cantidades eficaces en conjunto combinadas proporcionan el efecto terapéutico deseado.

También, se puede utilizar un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un modulador de RXR para controlar el peso corporal, la ganancia de peso corporal, el peso del hígado, o la ganancia de peso del hígado de el sujeto que tenga diabetes, Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados, donde la administración combinada puede ser en cualquier orden y proporcionando las cantidades eficaces en conjunto combinadas el efecto terapéutico deseado.

Las dosificaciones óptimas que se van a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la patología. Por añadidura, factores asociados con el paciente concreto que esté siendo tratado, incluyendo el sexo del paciente, la edad, el peso, la dieta, el tiempo de administración y las enfermedades concomitantes, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la reabsorción de glucosa y un agonista de receptores de retinoides X (RXR) para su uso combinado como medicamento en un método para tratar, o para inhibir el comienzo de, la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados en un sujeto, comprendiendo el método

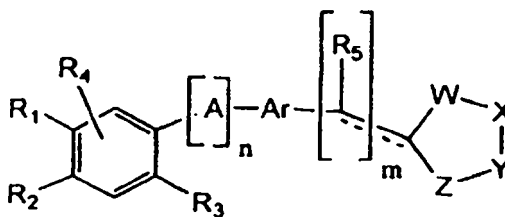
- (a) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa; y
- (b) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un agonista de RXR,

estando dicha administración simultánea en cualquier orden y proporcionando las cantidades eficaces en conjunto combinadas el efecto terapéutico, o profiláctico deseado.

2. La combinación de la reivindicación 1, donde el agonista de RXR se selecciona entre

- (a) bexaroteno;
- (b) ácido 9-cis-retinoico; y
- (c) ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-il-nicotínico.

3. La combinación de la reivindicación 1, donde el agonista de RXR es un compuesto de Fórmula (VI),



(VI)

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o una de sus mezclas racémicas, éster, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde

n y m son independientemente 0 o 1;

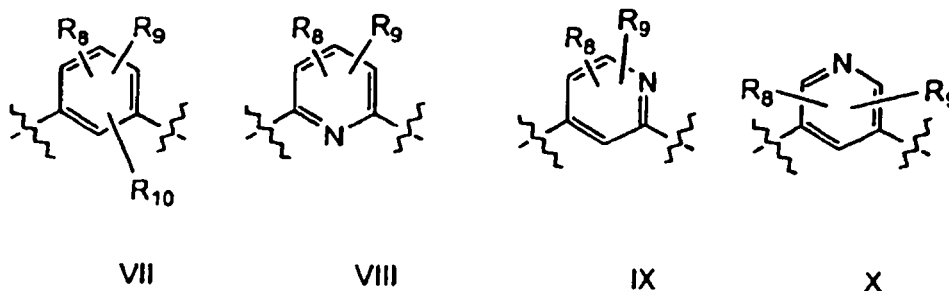
R₁ y R₂ son 1) independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, sustituido alqueno, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, acilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida o haloalcoxi; o 2) R₁ y R₂ junto con el anillo aromático al que están unidos forman un residuo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

R₃ y R₄ son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, sustituido alqueno, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, heteroarilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

A es -CR₆R₇- donde R₆ y R₇ son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi; o R₆ y R₇ forman juntos un residuo cicloalquilo que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

ES 2 331 561 T3

Ar es la Fórmula VII, VIII, IX o X:



donde R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, sustituido alqueno, alquino, alquino sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, alquilamida, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo o alquilo sustituido;

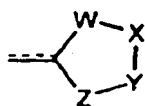
----- representa un enlace presente o ausente; y

W, X, Y y Z son independientemente o juntos residuos $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S-$, $-O-$, o $-NH-$.

4. La combinación de la reivindicación 3, donde n es 1, R_1 y R_2 junto con el anillo aromático al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo, y R_3 es alquilo o alquilo sustituido.

5. La combinación de la reivindicación 3, donde n es 1, A es $-CR_6R_7-$ donde R_6 y R_7 son independientemente o juntos alquilo, o R_6 y R_7 forman juntos un cicloalquilo que comprende 1 o 2 átomos de oxígeno y más preferiblemente un anillo de 1,3-dioxolano.

6. La combinación de la reivindicación 3, donde n es 1, el grupo



es 2,4-tiazolidinodiona, 2-tioxo-4-tiazolidinodiona, isoxazolidinodiona, 2,4-imidazolidinodiona o 2,4-tioxo-4-imidazolidinodiona.

7. La combinación de la reivindicación 3, donde n es 1, y el compuesto de Fórmula VI se selecciona entre

3-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-4-trifluorometoxibencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencilideno-2,4-imidazolidinodiona;

ES 2 331 561 T3

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-tiazolidinodiona;

5 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-tiazolidinodiona;

10 4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2-tioxo-2,4-imidazolidinodiona;

4-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1,3-dioxolano]bencil-2,4-imidazolidinodiona; y

15 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-propil]bencil-2,4-imidazolidinodiona.

8. La combinación de la reivindicación 3, donde el agonista de RXR es 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-, (5Z).

20

9. La combinación de la reivindicación 1, donde la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados se seleccionan entre DMID, DMNID, TAG, GBA, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, enfermedades cardíacas, síndrome del intestino irritable, inflamación, y cataratas.

25

10. La combinación de la reivindicación 1 o 3, donde la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados es la DMID.

11. La combinación de la reivindicación 1 o 3, donde la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados es la DMNID.

30

12. La combinación de la reivindicación 1 o 3, donde la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados es la TAG o la GBA.

13. La combinación de la reivindicación 1 o 3, donde el método comprende adicionalmente administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un tercer agente antidiabético.

35

14. La combinación de la reivindicación 13, donde el tercer agente antidiabético se selecciona entre

40

(aa) insulinas,

(bb) análogos de insulina;

45

(cc) moduladores de la secreción de insulina, y

(dd) secretagogos de insulina.

15. La combinación de la reivindicación 14, donde la diabetes o el Síndrome X, o sus síntomas o complicaciones asociados es la DMID.

50

16. La combinación de la reivindicación 1, donde dicho comienzo es del estado pre-diabético a la DMNID.

17. La combinación de la reivindicación 1, 3 o 7, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT).

55

18. La combinación de la reivindicación 17, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT1.

60

19. La combinación de la reivindicación 17, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT2.

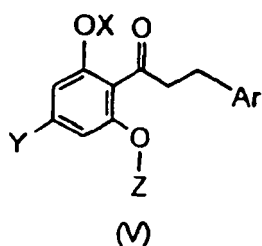
20. La combinación de la reivindicación 17, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se selecciona entre una dihidrochalcona, una propiofenona, y uno de sus derivados.

65

ES 2 331 561 T3

21. La combinación de la reivindicación 20, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (V)

5



10

15 o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

Ar es arilo o heteroarilo;

20

OX es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido;

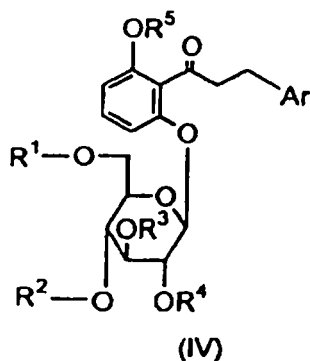
Y es hidrógeno o alquilo; y

25

Z es glucopiranosilo donde uno o más de sus grupos hidroxilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre α -D-glucopiranosilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, y alquilo sustituido.

22. La combinación de la reivindicación 21, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (IV)

30



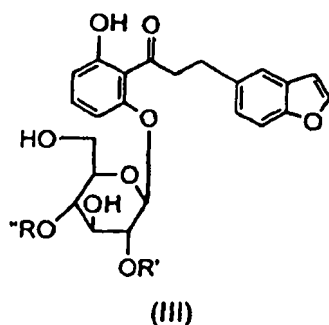
35

40

45 donde Ar es un grupo arilo, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo α -D-glucopiranosilo, o R¹ y R² se pueden combinar entre sí para formar un grupo metileno sustituido, R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, y OR⁵ es un grupo hidroxilo protegido o no protegido o un grupo alcoxi inferior.

50 23. La combinación de la reivindicación 21, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (III)

55



60

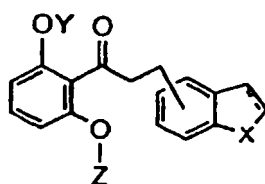
65

donde R' es un grupo alcanoilo inferior, y R'' es un átomo de hidrógeno, o R' es un átomo de hidrógeno, y R''' es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo.

ES 2 331 561 T3

24. La combinación de la reivindicación 21, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (II)

5



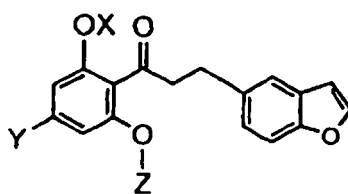
10

(II)

15 donde X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo metileno, OY es un grupo hidroxilo protegido o no protegido, Z es un grupo β -D-glucopiranosilo o un grupo 4-O-(α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo de estos grupos puede estar acilado opcionalmente, y la línea discontinua significa la presencia o ausencia de un enlace doble.

20 25. La combinación de la reivindicación 21, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (I)

25



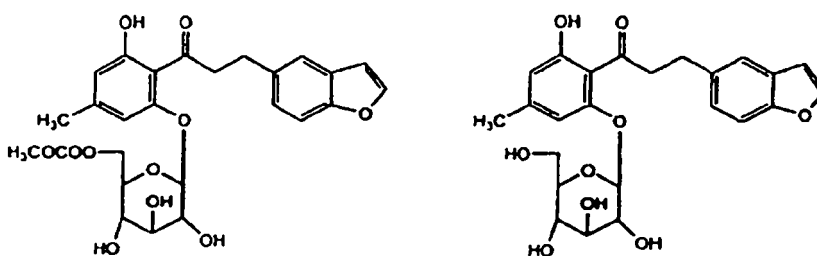
30

(I)

35 donde OX es un grupo hidroxilo que puede estar protegido opcionalmente, Y es un grupo alquilo inferior, y Z es un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo pueden estar protegidos opcionalmente.

26. La combinación de la reivindicación 25, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095 o T-1095A

40



45

T-1095

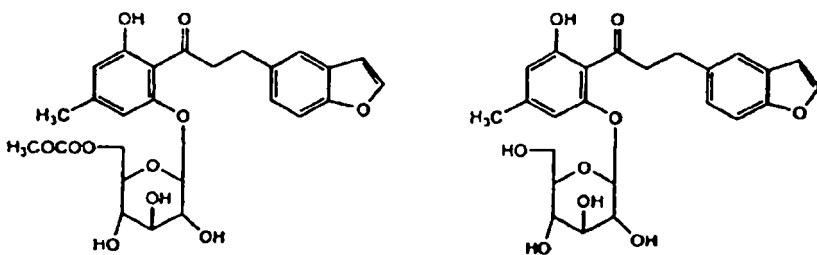
T-1095A

50

con uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. La combinación de la reivindicación 25, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095 o T-1095A,

55



60

T-1095

T-1095A

65

ES 2 331 561 T3

o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 28. La combinación de la reivindicación 25, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095 o T-1095A con uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, formas profármaco, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

29. La combinación de la reivindicación 28 donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095.

10 30. La combinación de la reivindicación 28 donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095A.

31. La combinación de la reivindicación 2, 3, 7 u 8, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se selecciona entre los inhibidores de la reabsorción de glucosa descritos en la reivindicación 25 o 28.

15 32. La combinación de la reivindicación 28, donde la cantidad eficaz en conjunto de T-1095 o T-1095A es de aproximadamente 10 a 1000 mg.

20 33. La combinación de la reivindicación 28, donde la cantidad eficaz en conjunto de T-1095 o T-1095A es una cantidad suficiente para reducir la excursión de glucosa en plasma que sigue a una comida.

34. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la reabsorción de glucosa, un agonista de RXR, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, donde el agonista de RXR se selecciona entre

(a) bexaroteno;

(b) ácido 9-cis-retinoico;

30 (c) ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-ilnicotínico); y

(d) 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-, (5Z).

35 36. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, donde el agonista de RXR se selecciona entre un compuesto de Fórmula (VI), como se ha definido en la reivindicación 3.

40 37. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, 35 o 36, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT).

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19, 20, 21 y 25.

45 39. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se define como en la reivindicación 25 y, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095 o T-1095A, teniendo opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 40. Un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos un inhibidor de la reabsorción de glucosa, un agonista de RXR, y un portador farmacéuticamente aceptable.

41. Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar uno o más inhibidores de la reabsorción de glucosa combinados con un agonista de RXR para la preparación de un medicamento para tratar una condición seleccionada entre DMID, DMNID, TAG, GBA, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, ictus, enfermedades cardíacas, síndrome del intestino irritable, inflamación, y cataratas.

42. El procedimiento de la reivindicación 40 o reivindicación 41, donde el agonista de RXR se selecciona entre

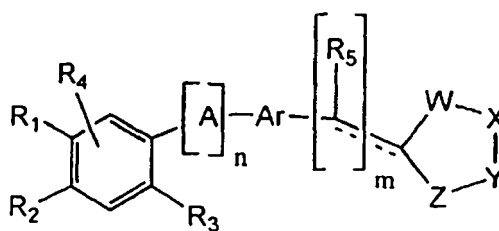
60 (a) bexaroteno:

(b) ácido 9-cis-retinoico;

65 (c) ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-ilnicotínico); y

(d) 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-, (5Z).

43. El procedimiento de la reivindicación 40 o reivindicación 41, donde el agonista de RXR es un compuesto de Fórmula (VI),



(VI)

o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

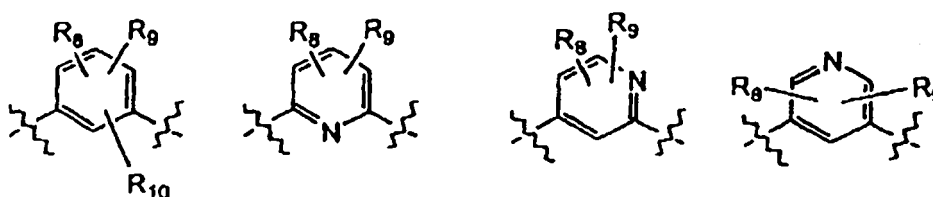
n y m son independientemente 0 o 1;

R₁ y R₂ son 1) independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, sustituido alquenilo, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxilo, acilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida o haloalcoxi; o 2) R₁ y R₂ junto con el anillo aromático al que están unidos forman a cicloalquilo, sustituido cicloalquilo, cicloalquenilo, sustituido cicloalquenilo residuo que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

R₃ y R₄ son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, sustituido alquenilo, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, heteroarilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

A es -CR₆R₇- donde R₆ y R₇ son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi; o R₆ y R₇ forman juntos un residuo cicloalquilo que puede comprender opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S, NH o N-alquilo;

Ar es la Fórmula VII, VIII, IX o X:



VII

VIII

IX

X

donde R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente o juntos hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, sustituido alquenilo, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, aciloxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, alquilamida, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, alquilurea, arilurea, alquilcarbamato, arilcarbamato, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, tioalquilo, tiohaloalcoxi; carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida;

R₅ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo o alquilo sustituido;

----- representa un enlace presente o ausente; y

W, X, Y y Z son independientemente o juntos residuos -C(O)-, -C(S)-, -S-, -O-, o -NH-.

44. El procedimiento de la reivindicación 40, 41, 42 o 43, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT).

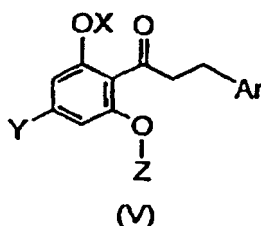
ES 2 331 561 T3

45. El procedimiento de la reivindicación 44, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT1.

5 46. El procedimiento de la reivindicación 44, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT2.

47. El procedimiento de la reivindicación 44, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se selecciona entre una dihidrochalcona, una propiofenona, y uno de sus derivados.

10 48. El procedimiento de la reivindicación 47, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (V)



25 o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

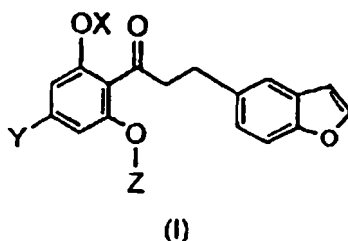
Ar es arilo o heteroarilo;

OX es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido;

30 Y es hidrógeno o alquilo; y

Z es glucopiranosilo donde uno o más de sus grupos hidroxilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre α -D-glucopiranosilo, alcanilo, alcoxicarbonilo, y alquilo sustituido.

35 49. El procedimiento de la reivindicación 48, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es un compuesto de Fórmula (I)



50 donde OX es un grupo hidroxilo que puede estar protegido opcionalmente, Y es un grupo alquilo inferior, y Z es un grupo β -D-glucopiranosilo donde uno o más grupos hidroxilo pueden estar protegidos opcionalmente.

55 50. El procedimiento de la reivindicación 49, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa es T-1095 o T-1095A, teniendo opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

51. Un inhibidor de la reabsorción de glucosa y un agonista de RXR para su uso combinado como medicamento en un método para inhibir la progresión de una condición prediabética en un sujeto a una condición diabética, comprendiendo el método

60 (a) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un inhibidor de la reabsorción de glucosa; y

(b) administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz en conjunto de un agonista de RXR,

65 siendo dicha co-administración en cualquier orden y proporcionando las cantidades eficaces en conjunto combinadas el efecto inhibidor deseado.

52. La combinación de la reivindicación 51, donde dicha condición es la TAG o la GBA.

ES 2 331 561 T3

53. La combinación de la reivindicación 51, donde dicha inhibición de la progresión de una condición prediabética es la prevención de la progresión de la condición prediabética a una condición diabética.

54. La combinación de la reivindicación 53, donde el agonista de RXR se selecciona entre

5

(a) bexaroteno;

(b) ácido 9-cis-retinoico;

10

(c) ácido 6-(1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-ilcicloprop-1-ilnicotínico; y

(d) 2,4-tiazolidinodiona, 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro,3,5,5,8,8-pentametil-2-naftlenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno, (5Z).

15

55. La combinación de la reivindicación 53, donde el agonista de RXR es un compuesto de Fórmula (VI), como se ha definido en la reivindicación 3.

56. La combinación de la reivindicación 51, 52, 53, 54 o 55, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa se define como en cualquiera de las reivindicaciones 17, 20, 21 y 25.

20

57. La combinación de la reivindicación 56, donde el inhibidor de la reabsorción de glucosa como se ha definido en la reivindicación 25 y es T-1095 o T-1095A, teniendo opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o uno de sus isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas racémicas, ésteres, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

30

35

40

45

50

55

60

65