

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 764**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/7034</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/198</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/50</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/351</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/401</b>	(2006.01)		
<b>A61K 38/28</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014** **E 21155065 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023** **EP 3862003**

54 Título: **Un inhibidor de SGLT-2 para usar en el tratamiento de un trastorno metabólico en animales felinos**

30 Prioridad:

**17.12.2013 EP 13197821**  
**01.10.2014 EP 14187228**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.05.2024**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**  
**(100.0%)**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**REICHE, DANIELA, BIRTE;**  
**HAAG-DIERGARTEN, SILKE;**  
**HENNINGS, LEAH, JEANETTE;**  
**KLEY, SASKIA y**  
**TRAAS, ANNA MICHELLE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 969 764 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

Un inhibidor de SGLT-2 para usar en el tratamiento de un trastorno metabólico en animales felinos

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a medicina veterinaria, en particular al tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos en animales felinos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los animales felinos, por ejemplo los gatos, se ven afectados por diversos trastornos metabólicos. Se conocen una diversidad de trastornos metabólicos en animales felinos, incluyendo hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes (tal como diabetes *mellitus* de tipo 1 o de tipo 2, o prediabetes), lipidosis hepática, obesidad, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, cetosis (en particular cetoacidosis), dislipidemia, disadipocinemia, obesidad, inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular inflamación sistémica de bajo grado, que también comprende tejido adiposo, síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis y/o inflamación del páncreas. Existen diversas correlaciones entre estos trastornos. Entre estos trastornos, en el gato, la diabetes, en particular la prediabetes y la diabetes *mellitus* de tipo 2, así como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la lipidosis hepática y la obesidad están ganando cada vez más importancia. Esto se puede atribuir, al menos parcialmente, al cambio de los hábitos de vida y alimentación de los animales de compañía durante los últimos años.

La diabetes *mellitus* está caracterizada por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y triglicéridos basadas en una carencia relativa o absoluta de insulina. Es una endocrinopatía relativamente común en animales felinos tales como el gato. La incidencia en gatos ha aumentado aproximadamente de 5 a 12 veces en las últimas cuatro décadas hasta aproximadamente un 0,5 a un 1,2 %. Se han identificado varios factores de riesgo: edad, obesidad, castración y sexo. Los gatos macho, castrados, obesos y de edad avanzada (>10 años) tienen probablemente el mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus*.

La clasificación actual divide la diabetes *mellitus* en tres clases:

- (1.) el Tipo 1 que resulta de la pérdida de función de las células secretoras de insulina, por ejemplo por destrucción inmunológica de células beta o autoanticuerpos frente a insulina (diabetes juvenil en seres humanos);
- (2.) el Tipo 2 que resulta de una incapacidad de las células estimuladas por insulina a responder adecuadamente a los estímulos de insulina; también está asociada, por ejemplo, a acumulación amiloide en células beta; el tipo 2 se desarrolla habitualmente durante un largo período de tiempo del denominado estado de prediabetes;
- (3.) diabetes *mellitus* secundaria, que puede deberse a fármacos diabetogénicos (por ejemplo, glucocorticoides de larga duración, acetato de megestrol, etc.) o a otras enfermedades primarias tales como pancreatitis, adenocarcinoma de páncreas, síndrome de Cushing, hipo o hipertiroidismo, tumores producidos por la hormona del crecimiento que dan como resultado acromegalia.

En particular, la diabetes *mellitus* de tipo 2 es un problema creciente para las poblaciones de gatos en el mundo desarrollado. Los cambios de estilo de vida de los dueños de los gatos se ve reflejado en sus gatos - cada vez más se mantienen en el interior, con niveles de actividad reducidos, y se alimentan con una dieta rica en calorías, lo que conduce a obesidad y predisposición a diabetes *mellitus* de tipo 2. Dado que estas tendencias continúan, la incidencia de diabetes *mellitus* en los gatos aumentará con seguridad en concordancia.

Para el tratamiento de la diabetes en seres humanos, en especial la diabetes *mellitus* de tipo 2, se han aprobado varios fármacos antihiper glucémicos orales. Estos fármacos actúan, por ejemplo, estimulando la secreción de insulina en el páncreas de manera independiente de glucosa o dependiente de glucosa (sulfonilurea/meglitinidas, o inhibidores de DPP IV, respectivamente), aumentando la sensibilidad tisular a la insulina (biguanidas, tiazolidinadionas), o ralentizando la absorción de glucosa intestinal posprandial (inhibidores de alfa-glucosidasa).

Se han contemplado otros enfoques para tratar la diabetes y reducir la hiperglucemia en seres humanos, incluyendo la inhibición del cotransportador de glucosa renal dependiente de sodio SGLT2. SGLT2 regula en el riñón los niveles de glucosa mediando la reabsorción de glucosa en plasma después de la filtración de la sangre. De ese modo, la inhibición de SGLT2 induce glucosuria y puede reducir los niveles de glucosa en sangre. Por ejemplo, el compuesto 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno se describe como inhibidor de SGLT2 en el documento de Patente WO 2007/128749. También se conocen una amplia diversidad de inhibidores de SGLT2 adicionales. En el documento de Patente WO 2011/117295, que se refiere a medicación de animales no humanos principalmente carnívoros con inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), se enumeran diversos inhibidores de SGLT2 entre numerosos tipos distintos de compuestos en el contexto de terapias de combinación con inhibidores de DPP-IV.

La inhibición de SGLT2 no se ha contemplado anteriormente para el tratamiento de trastornos metabólicos en animales felinos, tales como gatos. En los animales felinos las medicaciones para trastornos metabólicos están mucho menos

avanzadas que en los seres humanos. Desafortunadamente, aunque un tratamiento o profilaxis sea eficaz en seres humanos, por ejemplo, o en otros animales no felinos, no es posible concluir que el mismo enfoque también sea eficaz, seguro y de otro modo apropiado en un animal felino, tal como un gato.

- 5 Los animales felinos difieren significativamente de los seres humanos o, por ejemplo, de los perros con respecto a su metabolismo.

10 Los animales felinos que son estrictamente carnívoros no están bien adaptados a los carbohidratos en la dieta. Por ejemplo, los hígados felinos no muestran ninguna actividad de glucocinasa (Tanaka *et al.*, Vet Res Commun. 2005, 29(6):477-485). En la mayoría de los mamíferos, por ejemplo perros o seres humanos, la glucocinasa hepática actúa como "sensor de glucosa" que permite al metabolismo hepático responder apropiadamente a los cambios de concentración de glucosa en plasma. Además, la liberación de insulina de un páncreas de gato parece ser menos sensible a la glucosa como estímulo en comparación con la mayoría de las demás especies (Curry *et al.*, Comp Biochem Physiol. 1982. 72A(2): 333-338).

15 Otra adaptación a una dieta estrictamente carnívora se refiere a la utilización de proteínas y grasas para la producción de energía, es decir, la gluconeogénesis. En un animal omnívoro, la gluconeogénesis se produce principalmente en situaciones de ayuno. Por el contrario, en un carnívoro obligado, tal como el gato, la gluconeogénesis parece estar constantemente activa en el hígado, independientemente del estado nutricional y es posprandialmente incluso mayor que en estado de ayunas (Hoenig *et al.* Am J Physiol, 2011, 301(6):R1798-1807, Verbrugghe *et al.*, Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(2):172-182).

20 En consecuencia, la fisiopatología de los trastornos metabólicos felinos y, de ese modo, también su respuesta a la medicación de dichos trastornos difiere con respecto a otras especies.

25 En lo referente a las complicaciones diabéticas, por ejemplo, problemas de visión y cataratas, se observan habitualmente para la diabetes *mellitus* en los perros, pero se encuentran raras veces en animales felinos.

30 Las medicaciones orales para la diabetes que se conocen de la medicina humana, tales como glipizida (sulfonilurea), funcionan en menor proporción de gatos, pero estos fármacos pueden ser completamente ineficaces si el páncreas no funciona. Además, en algunos estudios, se ha mostrado que la glipizida y otros fármacos hipoglucémicos orales provocan efectos secundarios, tales como vómitos e ictericia, y dañan el páncreas conduciendo incluso a una reducción de las posibilidades de remisión de diabetes, en los gatos. También se ha mostrado que causan daño hepático. Se ha informado de eficacias incluso inferiores para otros grupos de compuestos, es decir, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinadonas e inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (Palm CA *et al.*, Vet Clin Small Anim 2013, 43: 407-415).

40 En la actualidad, se considera que el tratamiento de referencia para los gatos diabéticos es la inyección de insulina. Sin embargo, los gatos son notoriamente impredecibles en su respuesta a la insulina exógena. Ningún tipo único de insulina es rutinariamente eficaz en el mantenimiento del control de la glucemia, incluso con una administración dos veces al día. Incluso con el cumplimiento estricto del dueño, el control es a menudo malo y son habituales problemas secundarios. Muchos dueños consideran imposible conseguir niveles aceptables de cumplimiento, ya que la sincronización entre la ingesta de alimentos y la inyección de insulina es imposible en la mayoría de los casos. En última instancia, numerosos gatos con diabetes *mellitus* se someten a eutanasia a causa de la enfermedad.

45 Los factores que gobiernan el cumplimiento del paciente y el dueño también son muy diferentes. En los gatos, por ejemplo, la administración oral es aún mucho más deseable que en los seres humanos.

50 Un tratamiento que permitiera un mejor cumplimiento y, por lo tanto, mejor control glucémico que los tratamientos actuales basados en insulina ayudaría a atenuar la progresión de la enfermedad y retrasar o prevenir la aparición de complicaciones en numerosos animales.

55 Además, aún en el caso de que los gatos diabéticos se traten agresivamente con insulina y se consiga la remisión clínica, esto tampoco normaliza necesariamente la secreción de insulina, la función de las células beta pancreáticas y/o la resistencia a la insulina. Los gatos siguen siendo propensos a una nueva aparición de diabetes. Sería deseable disponer de un tratamiento para la diabetes en animales felinos que mejore, por ejemplo, la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas (Reusch CE *et al.*, Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde 2011, 153811): 495-500).

60 El documento de Patente WO 2010/092123 desvela inhibidores de SGLT-2 para tratar diabetes *mellitus* de tipo 1, diabetes *mellitus* de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa o hiperglucemia en pacientes humanos.

65 El documento de Patente WO 2012/062698 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de un inhibidor de SGLT-2 y una insulina, que es adecuada para el tratamiento o prevención de ciertos trastornos metabólicos en seres humanos. El documento de Patente EP 2368552 A1 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor específico de DPP-IV para uso en el tratamiento de trastornos metabólicos en animales no humanos predominantemente carnívoros, en particular gatos y perros.

El documento Osto M *et al.* General and Comparative Endocrinology 2013, 182: 48-53, representa una pequeña revisión de la diabetes en seres humanos y gatos.

5 El documento de Patente WO 2010/048358 desvela inhibidores de etoxifenilmetilo de SGLT-2.

El documento de Patente WO 2008/116179 desvela formulaciones farmacéuticas que contienen el inhibidor de SGLT-2 dapagliflozina e hidrato de propilenglicol.

10 De ese modo, sigue existiendo la necesidad particular de tratamientos eficaces, seguros y apropiados de otro modo para trastornos metabólicos, incluyendo diabetes, en animales felinos.

# DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

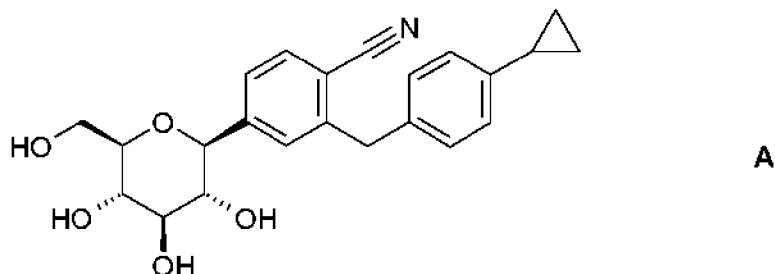
15 Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la inhibición de SGLT2 es eficaz y segura en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos como se reivindica en animales felinos.

20 De ese modo, la presente invención proporciona el uso de uno o más inhibidores de SGLT2 o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos en el tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico de un animal felino, como se reivindica.

25 Además, la presente invención proporciona el uso de uno o más inhibidores de SGLT2 o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos en el tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico de un animal felino, como se reivindica, en donde los uno o más inhibidores de SGLT2 son 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (que en lo sucesivo se denomina compuesto A) o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 El compuesto A tiene la siguiente fórmula química:



35 Se definen aspectos adicionales de la invención en lo sucesivo, así como en las reivindicaciones.

La forma farmacéuticamente aceptable de los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, puede ser un complejo cristalino entre los uno o más inhibidores de SGLT2 y uno o más aminoácidos, tales como prolina.

40 De acuerdo con la invención, los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden proporcionarse, por ejemplo, para administración oral o parenteral, preferentemente para administración oral.

45 Los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse en dosificaciones de 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de 0,2 a 2,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal por día. De ese modo, los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el Compuesto A, o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden prepararse para la administración de 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de 0,2 a 2,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal por día.

Los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, o formas cristalinas farmacéuticamente aceptable de los mismos se administran preferentemente solo una vez al día.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de

SGLT2 como principios activos, preferentemente el compuesto A, o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso de acuerdo con la invención como se desvela en el presente documento.

En los ejemplos provistos en el presente documento se demuestran experimentalmente beneficios terapéuticos y/o profilácticos que resultan de la inhibición de SGLT2 de acuerdo con la presente invención. Los datos experimentales desvelados en el presente documento pretenden ilustrar la invención, pero no tienen ningún efecto limitante en el ámbito de protección, que se define posteriormente en el presente documento mediante las reivindicaciones.

En particular, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención conduce ventajosamente a una reducción en la resistencia a la insulina en animales felinos tratados resistentes a la insulina. Es decir, de forma análoga, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención conduce ventajosamente al aumento de la sensibilidad a la insulina en animales felinos tratados resistentes a la insulina. La sensibilidad a la insulina puede calcularse mediante una diversidad de índices sustitutivos, por ejemplo, durante una estimulación con glucosa, como el índice de Belfiore modificado ( $1/\log(\Delta\text{AUC-glucosa} \cdot \Delta\text{AUC-insulina})$ ).

De ese modo, la invención permite una mejora en el tratamiento y/o prevención de la diabetes, en particular de la diabetes *mellitus* de tipo 2, en animales felinos.

El uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención conduce ventajosamente a una reducción de excursiones insulínicas, por ejemplo según se mide durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (ivGTT), o después de cualquier otra forma de ingesta de glucosa, por ejemplo después de una comida de alto contenido en carbohidratos (excursión insulínica posprandial) o después de elevación inducida por estrés de glucosa en sangre. Más específicamente, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la invención también conduce ventajosamente a una reducción de la secreción de insulina de segunda fase, por ejemplo según se mide durante una prueba ivGTT, o después de cualquier otra forma de ingesta de glucosa, por ejemplo después de una comida.

El uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención también conduce ventajosamente a una reducción en los niveles en plasma de ácidos grasos no esterificados, o a una mejora en la eliminación de ácidos grasos no esterificados del torrente sanguíneo, por ejemplo según se mide durante una prueba ivGTT, o después de cualquier otra forma de prueba que eleve la insulina en sangre.

De ese modo, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A de acuerdo con la presente invención conduce generalmente a una mejora en la tolerancia a la glucosa, es decir, reduce la intolerancia a la glucosa.

La excursión glucémica en una prueba intravenosa de tolerancia a la insulina (ivITT) de un animal felino tratado de acuerdo con la invención también mejora, ventajosamente, en comparación con un animal sin tratar.

El uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención también conduce ventajosamente a una reducción en la grasa corporal, niveles de leptina en sangre, y/o relación de intercambio respiratorio (RER). La invención también está asociada a efectos antiobesidad y puede prevenir, en particular ventajosamente, el aumento de peso y/o conducir a una disminución en la masa corporal de un animal felino. En un aspecto, la invención permite controlar de ese modo la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad como se reivindica en un animal felino.

Los efectos de los usos de acuerdo con la presente invención (es decir, los efectos beneficiosos mencionados anteriormente en resistencia/sensibilidad a la insulina, excursión insulínica, secreción de insulina de segunda fase, tolerancia a la glucosa, eliminación de ácidos grasos no esterificados, grasa corporal, niveles de leptina en sangre, valores de RER y/o masa corporal) también son ventajosos en que permiten el tratamiento subclínico, por ejemplo el tratamiento del estado de prediabetes en animales felinos. De ese modo, permiten la posibilidad de prevenir o retrasar la aparición de diabetes *mellitus* en animales felinos. Más particularmente, permiten la posibilidad de prevenir o retrasar la progresión de ciertos trastornos, síntomas o afecciones metabólicos que se describen en el presente documento (tales como hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, excursión insulínica o excursión glucémica anómalas, altos niveles de ácidos grasos no esterificados en sangre o leptina, obesidad y/o pérdida de células beta pancreáticas) en diabetes *mellitus*, en particular diabetes *mellitus* de tipo 2, en animales felinos.

Una ventaja adicional de la presente invención es que el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, es eficaz frente a trastornos metabólicos por sí solos, es decir, si se desea, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, en un animal felino proporciona una monoterapia (es decir, una terapia independiente; es decir, no se administra ningún otro medicamento al animal felino para el tratamiento o prevención del mismo trastorno metabólico). La invención también permite la posibilidad de una terapia de combinación con otro fármaco (por ejemplo, un fármaco sensibilizador de insulina adicional o la propia insulina).

Una ventaja adicional de la presente invención es que, sorprendentemente, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2,

preferentemente el compuesto A, es eficaz frente a trastornos metabólicos por sí solos, es decir, si se desea, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, en un animal felino proporciona una monoterapia (es decir, una terapia independiente; es decir, no se administra ningún otro medicamento al animal felino para el tratamiento o prevención del mismo trastorno metabólico). La invención también permite la posibilidad de reemplazar la terapia de insulina en animales felinos, o de una terapia de combinación con insulina u otro fármaco (por ejemplo, un fármaco hipoglucémico). Tal combinación conduce ventajosamente a una disminución en la dosis y/o frecuencia con la que se administra la insulina o el otro fármaco (por ejemplo, fármaco hipoglucémico), en comparación con la monoterapia del animal felino con la insulina o el otro fármaco. De la forma más ventajosa, el animal felino puede abandonar la insulina o el otro fármaco. De ese modo, se consigue una remisión clínica.

De ese modo, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención, proporciona una mejora en el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas, como se reivindica, es decir, incluyendo diabetes y/o prediabetes, en animales felinos.

Los efectos del uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A de acuerdo con la presente invención (por ejemplo, los efectos beneficiosos mencionados anteriormente en resistencia/sensibilidad a la insulina, excursión insulínica, secreción de insulina de segunda fase, tolerancia a la glucosa, eliminación de ácidos grasos no esterificados, grasa corporal, niveles de leptina en sangre, valores de RER, masa corporal y/o hiperglucemia) pueden ser con respecto al mismo animal felino, o uno comparable, antes de la administración de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención, y/o con respecto a un animal felino comparable que no ha recibido dicho tratamiento (por ejemplo, un grupo de placebo). En cualquier caso, cuando se realiza una comparación, la comparación puede realizarse después de cierto período de tratamiento, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días; 10 días, 14 días; 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas; 1, 2, 3 o 4 meses. Preferentemente, el período de tratamiento es 4 semanas. Alternativamente, el período de tratamiento puede ser 6 u 8 semanas. Alternativamente, el período de tratamiento puede ser 8 semanas o más, por ejemplo 8-16 semanas.

Una ventaja adicional de la presente invención es que uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, pueden administrarse eficazmente a un animal felino por vía oral. Además, los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solo una vez al día. Estas ventajas permiten un mejor cumplimiento del animal felino tratado y del dueño. Esto conduce a un mejor control glucémico de los trastornos (por ejemplo, diabetes) para los que los animales felinos se tratan actualmente con insulina. En general, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención ayuda de ese modo a atenuar (es decir, retrasa o previene) la progresión de trastornos metabólicos y retrasa o previene la aparición de trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes) y sus complicaciones en animales felinos.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos como se reivindica en animales felinos.

La invención también proporciona métodos de tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos como se reivindica en animales felinos, que comprenden administrar a un animal felino que necesita tal tratamiento y/o prevención una dosis eficaz de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, como se reivindica.

Ventajosamente, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención no causa hipoglucemia.

Los efectos del uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención (por ejemplo, los efectos beneficiosos mencionados anteriormente en resistencia/sensibilidad a la insulina, excursión insulínica, secreción de insulina de segunda fase, tolerancia a la glucosa, eliminación de ácidos grasos no esterificados, grasa corporal, niveles de leptina en sangre, valores de RER, masa corporal y/o hiperglucemia) pueden ser con respecto al mismo animal felino, o uno comparable, antes de la administración de los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención, y/o con respecto a un animal felino comparable que ha recibido, por ejemplo, tratamiento de insulina convencional (por ejemplo, un grupo de control) o que no se ha tratado.

Una ventaja adicional de la presente invención es que los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, pueden administrarse eficazmente a un animal felino por vía oral, por ejemplo en forma líquida. Además, los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención pueden administrarse solo una vez al día. Estas ventajas permiten una dosificación y cumplimiento óptimos del animal felino tratado y del dueño.

En general, el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención puede, de ese modo, atenuar, retrasar o prevenir la progresión de un trastorno metabólico, por ejemplo los trastornos metabólicos desvelados en el presente documento, o puede retrasar o prevenir la aparición de trastornos metabólicos y sus complicaciones en animales felinos.

## Definiciones

5 Todos los valores y concentraciones presentados en el presente documento están sometidos a variaciones inherentes aceptables en las ciencias biológicas dentro de un margen de error de  $\pm 10\%$ . El término "aproximadamente" también se refiere a esta variación aceptable.

10 Los efectos de tratamiento desvelados en el presente documento (tal como una mejora, reducción o aparición retrasada de un trastorno, enfermedad o afección, o la mejora, reducción, aumento o retraso de un efecto, índice, nivel de marcador u otro parámetro relativo a un trastorno, enfermedad o afección) pueden observarse con una significación estadística de  $p < 0,05$ , preferentemente  $< 0,01$ .

15 Cuando se hace referencia en el presente documento a una desviación (por ejemplo, un aumento, elevación, exceso, prolongación, subida, reducción, disminución, mejora, retraso, niveles anómalos, o cualquier otro cambio, alteración o desviación con respecto a una referencia), la desviación puede ser, por ejemplo, de un  $5\%$  o más, particularmente un  $10\%$  o más, más particularmente un  $15\%$  o más, más particularmente un  $20\%$  o más, más particularmente un  $30\%$  o más, más particularmente un  $40\%$  o más, o más particularmente un  $50\%$  o más, con respecto al valor de referencia pertinente, a menos que se indique de otro modo. Por lo general, la desviación será de al menos un  $10\%$ , es decir, un  $10\%$  o más. La desviación también puede ser de un  $20\%$ . La desviación también puede ser de un  $30\%$ . La desviación también puede ser de un  $40\%$ . El valor de referencia pertinente puede generarse a partir de un grupo de animales de referencia que se tratan con placebo en lugar de los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, o que no se tratan.

25 En el presente documento, una excursión, por ejemplo una excursión insulínica o excursión glucémica, indica un cambio en la concentración o nivel en sangre a lo largo del tiempo. La magnitud de las excursiones, por ejemplo excursiones insulínicas o excursiones glucémicas, puede expresarse como valores de área bajo la curva (AUC).

30 En el presente documento, las expresiones "sustancia activa" o "principio activo" incluyen los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, o una forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso de acuerdo con la invención como se reivindica. En el caso de una combinación con un compuesto activo, o compuestos activos adicionales, las expresiones "principio activo" o "sustancia activa" también pueden incluir el compuesto activo adicional.

35 En el presente documento, la expresión "asociado a", incluye en particular la expresión "causado por".

En el presente documento, ivGTT se refiere a una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa. En una prueba ivGTT pueden emplearse, por lo general,  $0,8$  g de dextrosa por kg de masa corporal.

40 En el presente documento, ivITT se refiere a una prueba intravenosa de tolerancia a la insulina. En una prueba ivITT, pueden emplearse, por lo general,  $0,05$  U de insulina por kg de masa corporal.

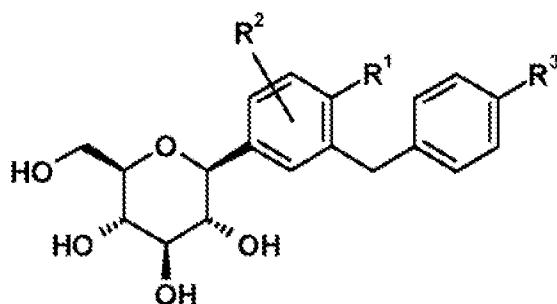
45 Las referencias a los métodos de tratamiento por terapia de la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en esos métodos.

## Inhibidores de SGLT2

50 Los inhibidores de SGLT2 para uso de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo como se describe, por ejemplo, en los documentos de Patente WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 o WO 2009/022008.

55 Además, los uno o más inhibidores de SGLT2 para uso de acuerdo con la invención pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- (1) un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (1)



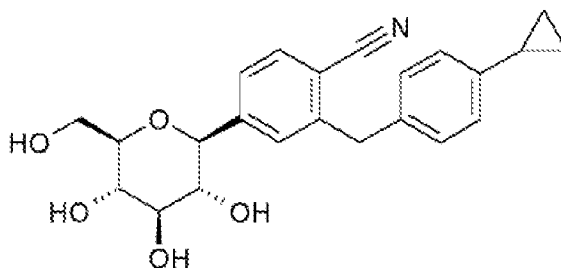
en donde R<sup>1</sup> representa ciano, Cl o metilo (lo más preferentemente ciano);

R<sup>2</sup> representa H, metilo, metoxi o hidroxilo (lo más preferentemente H) y

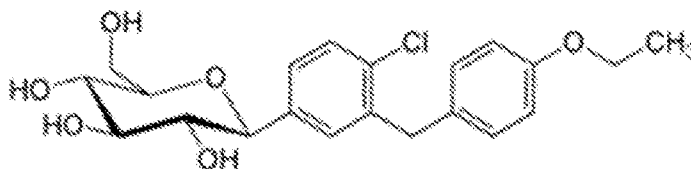
R<sup>3</sup> representa ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxio-ciclopropilo, 1-hidroxio-ciclobutilo, 1-hidroxio-ciclopentilo, 1-hidroxio-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxio-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxio-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o ciano;

en donde R<sup>3</sup> se selecciona preferentemente entre ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi; y, lo más preferentemente, R<sup>3</sup> es ciclopropilo, o un derivado del mismo en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo;

(2) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado por la fórmula (2):

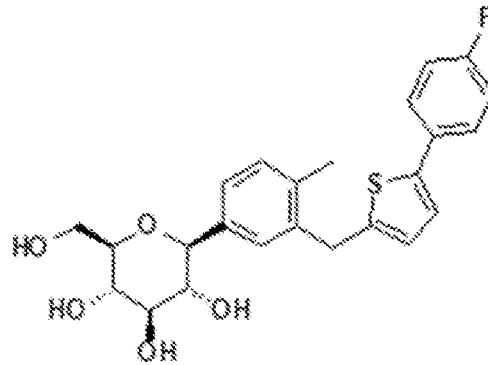


(3) Dapagliflozina, representada por la fórmula (3):

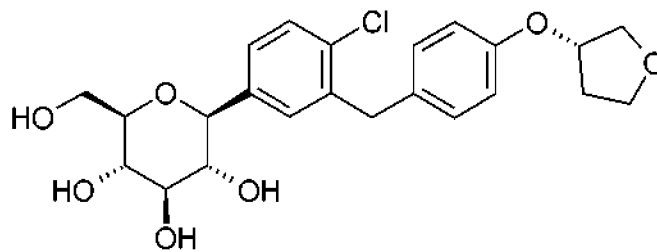


(4) Canagliflozina, representada por la fórmula (4):



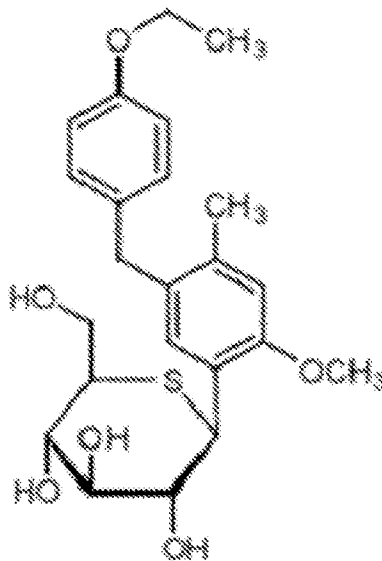


(5) Empagliflozina, representada por la fórmula (5):



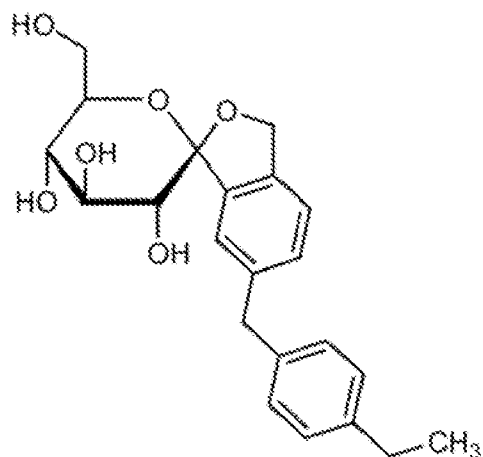
5

(6) Luseogliflozina, representada por la fórmula (6):

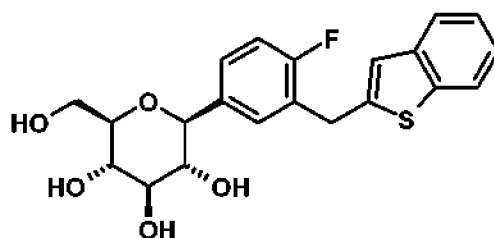


10

(7) Tofogliflozina, representada por la fórmula (7):

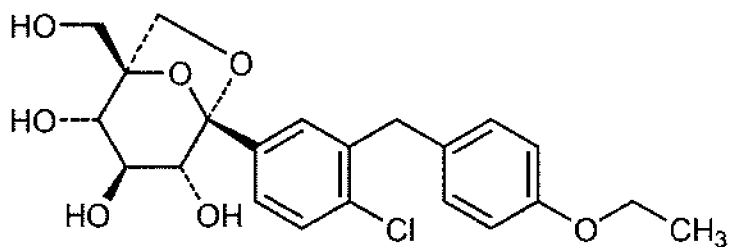


(8) Ipragliflozina, representada por la fórmula (8):



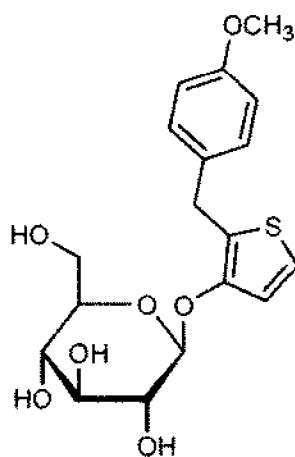
5

(9) Ertugliflozina, representada por la fórmula (9):



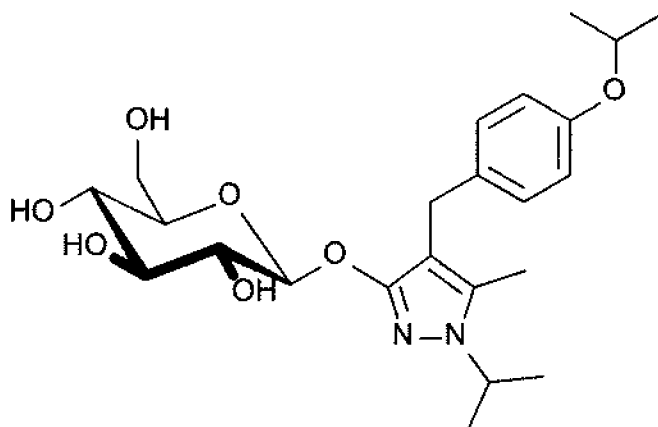
10

(10) Atigliflozina, representada por la fórmula (10):

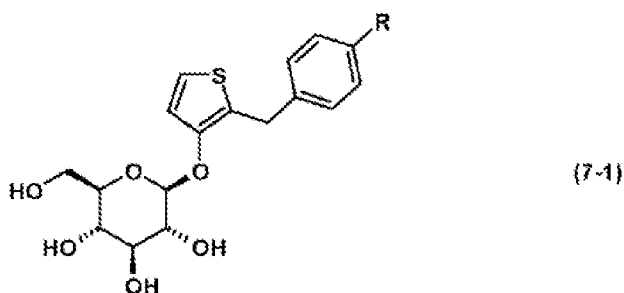


15

(11) Remogliflozina, representada por la fórmula (11):

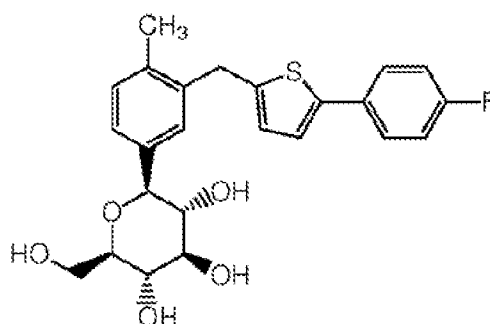


(12) un derivado de tiofeno de fórmula (12)

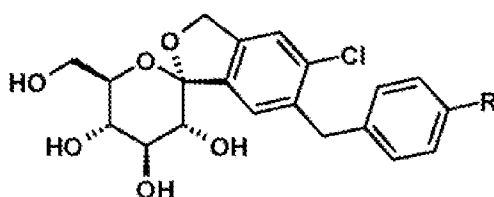


en donde R representa metoxi o trifluorometoxi;

(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno como se describe en el documento de Patente WO 2005/012326, representado por la fórmula (13);

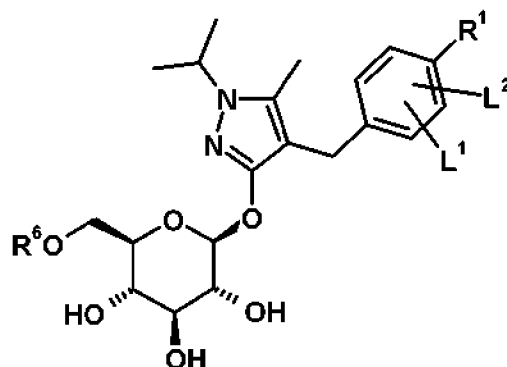


(14) un derivado de espirocetal de fórmula (14):



en donde R representa metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o terc-butilo;

(15) un derivado de pirazol-O-glucósido de fórmula (15)



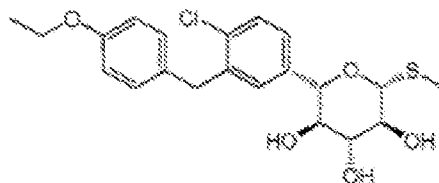
en donde

R<sup>1</sup> representa alcoxi C<sub>1-3</sub>,

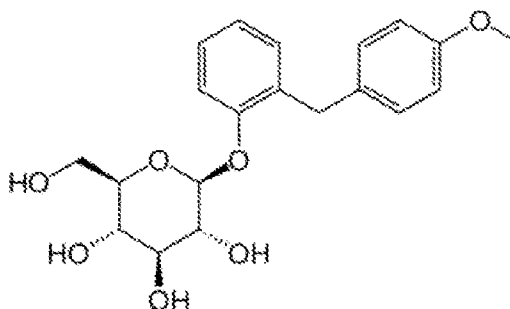
L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> representan independientemente entre sí H o F,

R<sup>6</sup> representa H, (alquil C<sub>1-3</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencil-carbonilo;

(16) un compuesto de fórmula (16):



(17) y Sergliflozina, representada por la fórmula (17):



El término "dapagliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a dapagliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en el documento de Patente WO 03/099836, por ejemplo. Se describen hidratos, solvatos y formas cristalinas preferentes en los documentos de solicitud de Patente WO 2008/116179 y WO 2008/002824, por ejemplo.

El término "canagliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a canagliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en los documentos de Patente WO 2005/012326 y WO 2009/035969, por ejemplo. Se describen hidratos, solvatos y formas cristalinas preferentes en el documento de solicitud de Patente WO 2008/069327, por ejemplo.

El término "empagliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a empagliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en los documentos de Patente WO 2005/092877, WO 2006/120208 y WO 2011/039108, por ejemplo. Se describe una forma cristalina preferente en los documentos de solicitud de Patente WO 2006/117359 y WO 2011/039107, por ejemplo.

El término "atigliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a atigliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en el documento de Patente WO 2004/007517, por ejemplo.

El término "ipragliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a ipragliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en los documentos de Patente WO 2004/080990, WO 2005/012326 y WO 2007/114475, por ejemplo.

El término "tofogliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a tofogliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en los documentos de Patente WO 2007/140191 y WO 2008/013280, por ejemplo.

El término "luseogliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a luseogliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma.

El término "ertugliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a ertugliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto se describe, por ejemplo, en el documento de Patente WO 2010/023594.

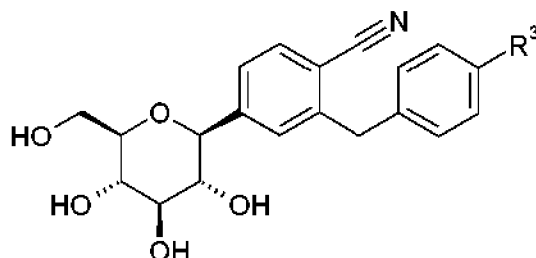
El término "remogliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a remogliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo profármacos de remogliflozina, en particular complejos de remogliflozina, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Los métodos de su síntesis se describen en los documentos de solicitud de Patente EP 1 213 296 y EP 1 354 888, por ejemplo.

El término "sergliflozina", como se emplea en el presente documento, se refiere a sergliflozina de la estructura indicada anteriormente, así como a formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo profármacos de sergliflozina, en particular complejos de sergliflozina, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Los métodos para su fabricación se describen en los documentos de solicitud de Patente EP 1 344 780 y EP 1 489 089, por ejemplo.

El compuesto de fórmula (16) anterior y su fabricación se describen, por ejemplo, en los documentos de Patente WO 2008/042688 o WO 2009/014970.

Son inhibidores de SGLT2 preferidos los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo. Opcionalmente, uno o más grupos hidroxilo del grupo glucopiranosilo en tales uno o más inhibidores de SGLT2 pueden estar acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo.

Son más preferidos los derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (1), como se ha desvelado anteriormente en el presente documento. Son aún más preferidos los derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (18):



en donde

R<sup>3</sup> representa ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo,

3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi o ciano (en donde R<sup>3</sup> se selecciona preferentemente entre ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi; y, lo más preferentemente, R<sup>3</sup> es ciclopropilo,

o un derivado del mismo en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo.

Preferentemente, tal inhibidor de SGLT2 es 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno como se muestra en la fórmula (2) (también denominado en el presente documento "compuesto A"). Opcionalmente, uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo del compuesto A pueden estar acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo.

De ese modo, en realizaciones preferidas, un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención es un inhibidor de SGLT2 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, preferentemente un inhibidor de SGLT2 de fórmula (1), más preferentemente, de fórmula (18) o, aún más preferentemente, de fórmula (2) (es decir, el compuesto A), en cada caso como se ha definido anteriormente en el presente documento.

#### Trastornos metabólicos

Los trastornos metabólicos pueden ser diabetes, prediabetes, obesidad y/o cualquier trastorno, enfermedad, afección o síntoma asociado a uno o más de estos trastornos. En particular, el trastorno metabólico puede ser hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes y/o lipodosis hepática. Algunos trastornos metabólicos pertinentes adicionales incluyen hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, cetosis (en particular cetoacidosis), hiperlipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos y/o de glicerol, Síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis, inflamación del páncreas, inflamación del tejido adiposo y/o pérdida de función de las células beta pancreáticas.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es diabetes. En el presente documento, la diabetes puede ser prediabetes, diabetes *mellitus* de tipo 1 o diabetes *mellitus* de tipo 2. En particular, la diabetes puede ser diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, la diabetes puede estar asociada a obesidad.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es hiperglucemia. En el presente documento, la hiperglucemia puede estar asociada a diabetes, por ejemplo a diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, la hiperglucemia puede estar asociada a obesidad. La hiperglucemia puede ser crónica.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es resistencia a la insulina. En el presente documento, la resistencia a la insulina puede estar asociada a diabetes, por ejemplo a diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, la resistencia a la insulina puede estar asociada a obesidad.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es tolerancia alterada a la glucosa (IGT). En el presente documento, la tolerancia alterada a la glucosa puede estar asociada a diabetes, por ejemplo a diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, la tolerancia alterada a la glucosa puede estar asociada a obesidad.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es hiperinsulinemia. En el presente documento, la hiperinsulinemia puede estar asociada a diabetes, por ejemplo a diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, la hiperinsulinemia puede estar asociada a obesidad.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es uno o más de hiperglucemia, resistencia a la insulina, y lipodosis hepática. En algunas realizaciones, el trastorno metabólico se selecciona entre hiperglucemia y resistencia a la insulina.

En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es uno o más de hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia y resistencia a la insulina.

En ciertas realizaciones, el animal felino es obeso. Por ejemplo, de acuerdo con la invención, uno o más trastornos metabólicos seleccionados entre hiperglucemia, resistencia a la insulina y lipodosis hepática pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino obeso. Además, por ejemplo, la hiperinsulinemia y/o la tolerancia alterada a la glucosa pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino obeso. Además, uno o más trastornos seleccionados entre cetosis (en particular cetoacidosis), hiperlipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos y/o de glicerol, Síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis, inflamación del páncreas, inflamación del tejido adiposo y pérdida de función de las células beta pancreáticas pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino obeso.

En ciertas realizaciones, el animal felino padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2. Por ejemplo, de

acuerdo con la invención, uno o más trastornos metabólicos seleccionados entre el grupo de hiperglucemia, resistencia a la insulina y lipidosis hepática pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino que padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2. Además, por ejemplo, la hiperinsulinemia y/o la tolerancia alterada a la glucosa pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino que padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2. Además, uno o más trastornos seleccionados entre cetosis (en particular cetoacidosis), hiperlipidemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos y/o de glicerol, Síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis, inflamación del páncreas, inflamación del tejido adiposo y pérdida de función de las células beta pancreáticas pueden tratarse y/o prevenirse en un animal felino que padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2.

En algunas realizaciones, el animal felino es obeso y padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2. En algunas realizaciones, el animal felino padece diabetes, por ejemplo diabetes *mellitus* de tipo 2, pero no es obeso. En algunas realizaciones, el animal felino es obeso y no padece diabetes.

La presente invención también proporciona el uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, para tratar y/o prevenir degeneración de células beta pancreáticas. Por ejemplo, aumentando la masa de células beta pancreáticas, y/o mejorando y/o restableciendo la funcionalidad (es decir, la secreción de insulina) de las células beta pancreáticas en un animal felino.

La cetosis es un estado de niveles elevados de cuerpos cetónicos en el cuerpo. La cetoacidosis puede describirse como un tipo de acidosis metabólica que está causada por altas concentraciones de cuerpos cetónicos, formados por la descomposición de ácidos grasos y la desaminación de aminoácidos. Las dos cetonas habituales producidas en seres humanos son ácido acetoacético y  $\beta$ -hidroxi-butilato. En los gatos, se encuentran principalmente tres cetonas: ácido acetoacético, beta-hidroxibutilato y ácido pirúvico. La cetoacidosis puede olerse en la respiración de un sujeto. Esto se debe a la acetona, un producto secundario directo de la descomposición espontánea del ácido acetoacético.

La cetoacidosis es una forma extrema e incontrolada de cetosis. La cetosis también es una respuesta normal a un ayuno prolongado. En la cetoacidosis, el cuerpo falla a la hora de regular adecuadamente la producción de cetonas, en especial la producción de Acetil-CoA, provocando tal acumulación importante de cetoácidos que el pH de la sangre disminuya sustancialmente, es decir, el exceso de cuerpos cetónicos puede acidificar significativamente la sangre. En casos extremos, la cetoacidosis puede ser mortal.

La cetoacidosis puede producirse cuando el cuerpo produce niveles elevados de cuerpos cetónicos a través del metabolismo de ácidos grasos (cetosis) y la insulina no ralentiza suficientemente su producción (por ejemplo, debido a resistencia a la insulina/sensibilidad reducida a la insulina). La presencia de niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia) causada por la carencia de insulina puede conducir a acidez adicional en la sangre. En individuos sanos, esto normalmente no se produce debido a que el páncreas produce insulina en respuesta a niveles crecientes de cetonas/azúcar en sangre.

La cetoacidosis es más común en diabetes *mellitus* sin tratar, cuando el hígado descompone grasas y proteínas en respuesta a una necesidad percibida para el sustrato respiratorio.

La prediabetes en animales felinos se caracteriza por hiperinsulinemia, resistencia a la insulina en órganos diana, tolerancia alterada a la glucosa incluyendo, por ejemplo, una respuesta insulínica alterada ante una estimulación glucémica, por ejemplo también inducido por estrés. La prediabetes también está asociada a menudo a la obesidad. La prediabetes también puede estar asociada a hiperglucemia intermitente.

La diabetes de tipo 2 en animales felinos se caracteriza tanto por reducción de la producción de insulina como por resistencia a la insulina en órganos diana. La reducción de la producción de insulina puede estar causada, por ejemplo, por acumulación amiloide en células  $\beta$ , toxicidad de glucosa y/o infecciones del páncreas. La deficiencia en la función de las células beta es habitualmente progresiva y, en algunos animales felinos, da como resultado la pérdida completa de la secreción de insulina. Factores genéticos, glucocorticoides, progesterona, falta de ejercicio y obesidad son las posibles razones de la resistencia a la insulina. Por ejemplo, en gatos sanos, la sensibilidad a la insulina disminuye en un 50 % después de un aumento de peso > 40 %. Se estima que los gatos diabéticos tienen principalmente el tipo 2, basándose en el hecho de que la mayoría de los gatos diabéticos tienen amiloide en islotes, lo que se ha denominado el distintivo de la diabetes de tipo 2.

Se estima que solo una minoría sustancial de gatos tiene una forma secundaria de diabetes *mellitus*.

Los signos clínicos de la diabetes *mellitus* observados en animales felinos incluyen polidipsia, poliuria, pérdida de peso y/o polifagia. En los gatos, la anorexia se describe más a menudo como polifagia. El patognomónico para la diabetes *mellitus* en gatos es una postura plantigrada (debilidad en las patas traseras, los corvejones tocan el suelo cuando el gato camina). Esto está causado por una neuropatía diabética.

Otros signos clínicos pertinentes particulares de la diabetes *mellitus* en los animales felinos en el contexto de la presente invención son hiperglucemia y glucosuria. La hiperglucemia en un animal felino (por ejemplo, un gato) se define como valores de glucosa en plasma superiores a los valores normales (3,9-8,3 mmol/l o 70-150 mg/dl), por ejemplo 8 mmol/l o más o 150 mg/dl o más de glucosa en plasma. La glucosuria en un animal felino (por ejemplo, un

gato) se define como niveles de glucosa en orina superiores a los valores normales (0-2 mmol/l, o 36 mg/dl). El umbral renal se alcanza con concentraciones de glucosa en sangre de aproximadamente 11-17 mmol/l o 200 a 300 mg/dl.

El diagnóstico de diabetes *mellitus* en animales felinos puede basarse alternativamente en tres criterios, por ejemplo, los siguientes:

- (1) mediciones de concentración de glucosa en sangre en ayunas > 250 mg/dl;
- (2) glucosuria como se ha definido anteriormente; y
- (3) uno o más de los siguientes: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso a pesar de buen apetito, o cetonuria (sin signos de cetoacidosis grave).

Además de los diagnósticos mencionados anteriormente y con el fin de apoyarlos, exámenes adicionales pueden incluir hematología, química sanguínea, rayos X y/o ultrasonidos abdominales.

Preferentemente, el uso de los uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la invención permite mantener y/o establecer concentraciones de glucosa en sangre normales o casi normales. Sin embargo, a diferencia de la terapia humana, no se estima que esto sea siempre necesario para animales diabéticos y, por lo tanto, no siempre es el objetivo de un tratamiento de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención, las concentraciones de glucosa en sangre también pueden mantenerse, por ejemplo, entre 5,5 y 16,6 mmol/l o de 100 a 300 mg/dl. Para animales felinos, a menudo esto será satisfactorio.

Un objetivo del tratamiento de prediabetes o diabetes en animales felinos de acuerdo con la invención puede ser la eliminación de los signos observados por el dueño (por ejemplo, letargia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, etc.) que son secundarios a la hiperglucemia de animales sin tratar. Objetivos de tratamiento o efectos de tratamiento adicionales pueden ser uno o más de cualquiera de los efectos ventajosos de la invención desvelados en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, uno o más de mejora de tolerancia a la glucosa, aumento de sensibilidad a la insulina, reducción de resistencia a la insulina, mejora de excursión glucémica en una prueba ivITT, mejora de excursión insulínica en una prueba ivGTT o una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT), reducción de secreción de insulina de fase secundaria, reducción de grasa corporal, masa corporal, y/o niveles de leptina en sangre, reducción de relación de intercambio respiratorio (RER), y/o ausencia de ganancia de peso en caso de un animal obeso.

La remisión diabética se usa en los gatos cuando se consiguen concentraciones normales (o casi normales) de glucosa en sangre, los signos clínicos mejoran y la administración de insulina puede retirarse o no se ha empleado durante al menos cuatro semanas consecutivas. Sin embargo, la viabilidad de las células beta pancreáticas puede no haberse recuperado completamente. El uso de uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, y de ese modo la reducción de las concentraciones de glucosa en sangre y la mejora de la resistencia a la insulina y de la función de las células beta pancreáticas es supuestamente de relevancia crucial para conseguir y mantener la remisión de la diabetes en un animal felino.

La resistencia a la insulina puede describirse como la afección en la que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta insulínica normal de células adiposas, musculares y hepáticas. La resistencia a la insulina en las células adiposas reduce los efectos de la insulina y da como resultado una hidrólisis elevada de los triglicéridos almacenados en ausencia de medidas que aumenten la sensibilidad a la insulina o que proporcionen insulina adicional. El aumento de movilización de los lípidos almacenados en estas células eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en las células musculares reduce la captación de glucosa (y por lo tanto el almacenamiento local de glucosa como glucógeno), mientras que la resistencia a la insulina en células hepáticas da como resultado una disfunción de la síntesis de glucógeno y el fracaso en suprimir la producción de glucosa. La elevación de los niveles de ácidos grasos en sangre, la reducción de la captación de glucosa muscular y el aumento de producción de glucosa hepática pueden contribuir todos ellos a elevar los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia).

Pueden calcularse índices sustitutivos de sensibilidad a la insulina de acuerdo con el índice QUICKI (índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina:  $1/\log(\text{glucosa} \times \text{insulina})$ ) para el nivel basal en sangre. Para pruebas dinámicas, puede emplearse, por ejemplo durante una estimulación con glucosa, un índice de Belfiore modificado ( $1/\log(\Delta\text{AUC-glucosa} \times \Delta\text{AUC-insulina})$ ).

La resistencia a la insulina puede presentarse asociada a obesidad, adiposidad visceral, hipertensión y dislipidemia que implica niveles elevados de triglicéridos, partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (LDLpd), y reducidos de colesterol HDL. Con respecto a la adiposidad visceral, una gran cantidad de evidencias en seres humanos sugieren dos fuertes conexiones con la resistencia a la insulina. En primer lugar, a diferencia del tejido adiposo subcutáneo, las células adiposas viscerales producen cantidades significativas de citocinas proinflamatorias tales como factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), e interleucinas 1 y 6, etc. En numerosos modelos experimentales, estas citocinas proinflamatorias alteran profundamente la acción normal de la insulina en células adiposas y musculares, y pueden ser un factor importante que causa la resistencia a la insulina en todo el cuerpo observado en pacientes humanos con adiposidad visceral. De forma similar, en los animales felinos los depósitos grasos excesivos contribuyen a inflamación sistémica de bajo grado. La causa de la gran mayoría de casos de resistencia a la insulina



sigue siendo desconocida. Existe claramente un componente hereditario. Sin embargo, existen razones para sospechar que la resistencia a la insulina está relacionada con una dieta de alto contenido en carbohidratos. La inflamación también parece estar implicada en provocar resistencia a la insulina.

- 5 La hiperinsulinemia puede describirse como una afección en la que existen niveles en exceso, es decir, más de aproximadamente 35 pmol/l en condiciones basales o aproximadamente 200 pmol/l durante, por ejemplo, una estimulación glucémica (por ejemplo, ivGTT o estrés) de insulina circulante en sangre. Como se ha mencionado, habitualmente está presente en casos, y puede ser consecuencia, de resistencia a la insulina en animales felinos.
- 10 La tolerancia alterada a la glucosa puede describirse como una afección en la que la respuesta a o después de una estimulación glucémica, por ejemplo después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa) o después de elevación inducida por estrés de la concentración de glucosa en sangre, el pico glucémico de la excursión glucémica es mayor y/o se prolonga la duración de la excursión glucémica.
- 15 La dislipidemia o hiperlipidemia es la presencia de niveles elevados o anómalos de lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Las anomalías de lípidos y lipoproteínas se consideran un factor de riesgo altamente modificable de enfermedad cardiovascular debido a la influencia del colesterol. El glicerol es un precursor de la síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos) y fosfolípidos en los tejidos hepático y adiposo. Cuando el cuerpo usa la grasa almacenada como fuente de energía, se liberan glicerol y ácidos grasos al torrente sanguíneo después de la hidrólisis de los triglicéridos. El componente glicerol puede convertirse en glucosa por el hígado y proporcionar energía para el metabolismo celular. Los niveles normales de ácidos grasos libres en la sangre de animales de compañía (tales como animales felinos) son concentraciones de triglicéridos de 50 a 100 mg/dl (0,6 a 1,2 mmol/l). Los niveles normales de colesterol en sangre son, por ejemplo, 70-150 mg/dl para el gato.
- 20
- 25 La disadipocinemia puede describirse como una afección en la que se desvían los niveles plasmáticos circulantes de sustancias biológicamente activas producidas en el tejido adiposo que actúan de forma autocrina/paracrina o endocrina, por ejemplo una elevación de leptina y/o una reducción de adiponectina.
- 30 La inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular la inflamación sistémica de bajo grado, se caracteriza por aumento de expresión y secreción de citocinas proinflamatorias tales como factor alfa de necrosis tumoral y/o disminución de expresión y secreción de citocinas antiinflamatorias, por ejemplo interleucina 10 y/o sus respectivos receptores.
- 35 La obesidad puede describirse como una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta el grado de poder tener un efecto adverso en la salud, que conduce a una reducción de la esperanza de vida. En los animales felinos obesos, por ejemplo, se encuentra un índice de condición corporal (BCS) mayor que 6 (de 9).
- 40 Los trastornos metabólicos que se tratan y/o previenen de acuerdo con la invención incluyen el Síndrome X (síndrome metabólico). Este trastorno puede describirse como una combinación de trastornos médicos que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. El síndrome metabólico también se conoce como Síndrome metabólico X (síndrome metabólico), Síndrome X (síndrome metabólico), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven y CHAOS (abreviatura de *Coronary artery disease, Hypertension, Atherosclerosis, Obesity, and Stroke* por sus palabras en inglés, es decir, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, aterosclerosis, obesidad y apoplejía).
- 45 Los mecanismos exactos de las complejas rutas del síndrome metabólico aún no se conocen completamente. La fisiopatología es extremadamente compleja y solo se ha elucidado parcialmente. La mayoría de los pacientes son de edad avanzada, obesos, sedentarios, y tienen cierto grado de resistencia a la insulina. Los factores de mayor importancia son, en orden: (1) sobrepeso y obesidad, (2) genética, (3) envejecimiento, y (4) estilo de vida sedentario, es decir, actividad física baja y exceso de ingesta calórica.
- 50 Un factor de riesgo adicional es la diabetes *mellitus*. Al menos en seres humanos, la gran mayoría (~75 %) de pacientes con diabetes de tipo 2 o tolerancia alterada a la glucosa (IGT) tiene síndrome metabólico.
- 55 La fisiopatología se caracteriza habitualmente por el desarrollo de grasa visceral después de lo cual los adipocitos (células adiposas) de la grasa visceral aumentan los niveles plasmáticos de TNF-alfa y alteran los niveles de una diversidad de otras sustancias (por ejemplo, adiponectina, resistina, PAI-1). Se ha mostrado que el TNF-alfa no solo causa la producción de citocinas inflamatorias, sino que posiblemente desencadena una señalización celular por interacción con un receptor de TNF-alfa que puede conducir a resistencia a la insulina.
- 60 El tratamiento actual de primera línea es el cambio de estilo de vida (es decir, restricción calórica y actividad física). Sin embargo, se requiere frecuentemente tratamiento farmacológico. Los trastornos individuales que contribuyen al síndrome metabólico pueden tratarse por separado. Pueden usarse diuréticos e inhibidores de ACE para tratar la hipertensión. Pueden usarse fármacos para el colesterol para disminuir los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, si fueran elevados, y aumentar los niveles de HDL, si fueran bajos. Tales tratamientos pueden combinarse con el uso de
- 65 uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, de acuerdo con la presente invención.

Los trastornos metabólicos que se tratan y/o previenen de acuerdo con la invención incluyen inflamación del páncreas (pancreatitis). Este trastorno puede producirse de forma aguda o de forma crónica. La pancreatitis crónica puede producirse con o sin esteatorrea y/o diabetes *mellitus*.

5 La pancreatitis puede estar causada por hipertrigliceridemia (en particular, cuando los valores de triglicéridos exceden de 1500 mg/dl (16 mmol/l)), hipercalcemia, infección viral, traumatismo, vasculitis (es decir, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños del páncreas) y pancreatitis autoinmune.

10 Los trastornos metabólicos, en especial dislipidemia y niveles séricos elevados de triglicéridos, son factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis y, de ese modo, pueden tratarse de acuerdo con la presente invención junto con la pancreatitis. Por consiguiente, la presente invención también proporciona la prevención de pancreatitis. Por consiguiente, la presente invención también proporciona la prevención de pancreatitis.

15 Los trastornos metabólicos que se tratan y/o previenen de acuerdo con la invención incluyen inflamación del tejido adiposo (paniculitis), que es un grupo de trastornos caracterizado por inflamación del tejido adiposo subcutáneo.

La paniculitis puede producirse en cualquier tejido graso (cutáneo y/o visceral). Puede diagnosticarse basándose en una biopsia profunda de piel, y además puede clasificarse mediante características histológicas basándose en la ubicación de las células inflamatorias (en lóbulos grasos o en los septos que los separan) y en la presencia o ausencia de vasculitis. La paniculitis también puede clasificarse basándose en la presencia o ausencia de síntomas sistémicos.

20 Las enfermedades metabólicas, en especial la pancreatitis, son factores de riesgo para el desarrollo de paniculitis y, de ese modo, pueden tratarse de acuerdo con la presente invención junto con la paniculitis. Por consiguiente, la presente invención también proporciona la prevención de paniculitis.

#### Animales felinos

30 En el presente documento, un animal felino es un miembro de la familia *Felidae* (es decir, un félido). De ese modo, puede pertenecer a la subfamilia *Felinae* o la subfamilia *Pantherinae*. La expresión animal felino incluye el término gato, por ejemplo, un gato doméstico. La expresión gato doméstico incluye las especies *Felis catus* y *Felis silvestris catus*.

#### Formas farmacéuticamente aceptables

35 En el presente documento, las referencias a inhibidores de SGLT2 y/o su uso de acuerdo con la invención incluyen formas farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de SGLT2, a menos que se indique de otro modo.

40 De acuerdo con la invención, puede usarse cualquier forma farmacéuticamente aceptable del inhibidor de SGLT2, por ejemplo de fórmula (1), preferentemente fórmula (18). Por ejemplo, puede usarse una forma cristalina.

45 Las formas cristalinas para uso de acuerdo con la invención incluyen un complejo de un inhibidor de SGLT2 con uno o más aminoácidos (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2014/016381). Un aminoácido para tal uso puede ser un aminoácido natural. El aminoácido puede ser un aminoácido proteinogénico (incluyendo L-hidroxiprolina), o un aminoácido no proteinogénico. El aminoácido puede ser un D- o L-aminoácido. En algunas realizaciones preferentes, el aminoácido es prolina (L-prolina y/o D-prolina, preferentemente L-prolina). Por ejemplo, es preferente un complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (fórmula (2); compuesto A) con prolina (por ejemplo, L-prolina).

50 De ese modo, en el presente documento se desvela un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y un inhibidor de SGLT2, por ejemplo, un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y un inhibidor de SGLT2 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, preferentemente un inhibidor de SGLT2 de fórmula (1), más preferentemente de fórmula (18) o aún más preferentemente de fórmula (2) (compuesto A). De ese modo, en el presente documento se desvela un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y

55 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A).

Además, en el presente documento se desvela el uso de uno o más complejos cristalinos, como se han definido anteriormente o se definen posteriormente en el presente documento, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse influidas por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferentemente SGLT2. Además, en el presente documento se desvela el uso de uno o más complejos cristalinos, como se han definido anteriormente o se definen posteriormente en el presente documento, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.

65 Un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (por ejemplo, prolina, preferentemente L-prolina) y un inhibidor de SGLT2, es una forma farmacéuticamente aceptable preferente de un inhibidor de SGLT2 para uso de

acuerdo con la presente invención. En particular, un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (por ejemplo, prolina, preferentemente L-prolina) y un inhibidor de SGLT2 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, preferentemente un inhibidor de SGLT2 de fórmula (1), más preferentemente de fórmula (18) o aún más preferentemente de fórmula (2) (compuesto A) es una forma farmacéuticamente aceptable preferente de un inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la presente invención. Un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (por ejemplo, prolina, preferentemente L-prolina) y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A) es particularmente preferente como forma farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la presente invención.

En el presente documento también se desvela un método para preparar uno o más complejos cristalinos, como se han definido anteriormente o se definen posteriormente en el presente documento, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, o un inhibidor de SGLT2 de fórmula (1), preferentemente de fórmula (18) o más preferentemente de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y los uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes;
- (b) almacenar la solución para precipitar el complejo cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya retirado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

El prerequisite básico que debe satisfacer un agente farmacéuticamente activo es cierta actividad farmacéutica antes de que el mismo se apruebe como medicamento en el mercado. Sin embargo, existe una diversidad de requisitos adicionales que tiene que satisfacer un agente farmacéuticamente activo. Estos requisitos se basan en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin el deseo de ser restrictivos, algunos ejemplos de estos parámetros son la estabilidad del agente activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del agente activo en las composiciones finales del medicamento. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debería ser tan pura como sea posible y su estabilidad a largo plazo debería garantizarse en diversas condiciones ambientales. Esto es esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa real, por ejemplo, productos de descomposición de la misma. En tales casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento sería menor que el especificado.

La distribución uniforme del medicamento en la formulación es un factor crítico, en particular cuando el medicamento se ha de administrar a dosis bajas. Para asegurar la distribución uniforme, el tamaño de partícula de la sustancia activa puede reducirse hasta un nivel adecuado, por ejemplo mediante molienda. Dado que la descomposición de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la molienda (o micronización) se ha de evitar en la medida de lo posible, a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es esencial que la sustancia activa sea altamente estable a lo largo del proceso de molienda. Solo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el proceso de molienda, es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que contenga siempre la cantidad especificada de sustancia activa de forma reproducible.

Otro problema que puede surgir en el proceso de molienda para la preparación de una formulación farmacéutica deseada es el aporte de energía causado por este proceso y el estrés de la superficie de los cristales. En ciertas circunstancias, esto puede conducir a cambios polimórficos, a amorfización o a un cambio en la red cristalina. Dado que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa tenga siempre la misma morfología cristalina, la estabilidad y propiedades de la sustancia activa cristalina también son sujeto de requisitos estrictos desde este punto de vista.

La estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa también es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar la vida útil de almacenamiento del medicamento particular; la vida útil de almacenamiento es la cantidad de tiempo durante la que se puede administrar el medicamento sin ningún riesgo. Por lo tanto, la alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para diversas condiciones de almacenamiento es una ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante.

La absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del aumento de peso causado por la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad tienen que protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo añadiendo agentes desecantes adecuados o almacenando el fármaco en un ambiente en el que esté protegido de la humedad. Por lo tanto, preferentemente, una sustancia farmacéuticamente activa sería como máximo ligeramente higroscópica.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación de la sustancia farmacológica por recristalización.

Además de los requisitos indicados anteriormente, en general se debería tener en cuenta que cualquier cambio en el

estado sólido de una composición farmacéutica que sea capaz de mejorar su estabilidad física y química proporcionará una ventaja significativa con respecto a formas menos estables del mismo medicamento.

Un complejo cristalino entre un aminoácido natural y un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o un inhibidor de SGLT2 de fórmula (1), o fórmula (18) o, particularmente, de fórmula (2), es decir, el compuesto A) satisface los importantes requisitos mencionados anteriormente.

Preferentemente, el aminoácido natural está presente en su forma enantiomérica (D) o (L), lo más preferente en forma del enantiómero (L).

Además, es preferente que los complejos cristalinos de acuerdo con la presente invención se formen entre un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, de fórmula (1), preferentemente fórmula (18) o, en particular, de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y un aminoácido natural, lo más preferentemente entre el compuesto A y el enantiómero (L) de un aminoácido natural.

Los aminoácidos preferentes de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilalanina y prolina, en particular (L)-prolina y (L)-fenilalanina.

De acuerdo con una realización preferente, el complejo cristalino se caracteriza por que el aminoácido natural es prolina, en particular (L)-prolina.

Preferentemente, la relación molar entre el inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, de fórmula (1), preferentemente fórmula (18) o, en particular, de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y el aminoácido natural está en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3; más preferentemente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, incluso más preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2, lo más preferentemente aproximadamente 1:1. En lo sucesivo, tal realización se denomina "complejo (1:1)" o "complejo 1:1".

Por lo tanto, un complejo cristalino preferente de acuerdo con la presente invención es un complejo (1:1) entre dicho inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, de fórmula (1), preferentemente fórmula (18) o, en particular, de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y prolina; en particular entre dicho inhibidor de SGLT2 y L-prolina.

De acuerdo con una realización preferente, el complejo cristalino, en particular el complejo 1:1 de dicho inhibidor de SGLT2 con L-prolina, es un hidrato.

Preferentemente, la relación molar entre el complejo cristalino y el agua está en el intervalo de aproximadamente 1:0 a 1:3; más preferentemente de aproximadamente 1:0 a 1:2, incluso más preferentemente de aproximadamente 1:0,5 a 1:1,5, lo más preferentemente de aproximadamente 1:0,8 a 1:1,2, en particular aproximadamente 1:1.

El complejo cristalino de dicho inhibidor de SGLT2 con prolina, en particular con L-prolina y agua, puede identificarse y distinguirse de otras formas cristalinas por medio de sus patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característicos.

Por ejemplo, un complejo cristalino del compuesto A con L-prolina se caracteriza preferentemente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 20,28, 21,14 y 21,64 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\Theta$ ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ .

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 20,28, 21,14, 21,64 y 23,23 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\Theta$ ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ .

Más específicamente, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 17,61, 17,77, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\Theta$ ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ .

Incluso más específicamente, dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 4,99, 15,12, 17,61, 17,77, 18,17, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\Theta$ ), en donde dicho patrón de difracción de rayos X de polvo se realiza usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ .

Incluso más específicamente, el complejo cristalino entre el compuesto A y L-prolina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado usando radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , que comprende los picos, en grados  $2\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\Theta$ ), que están contenidos en la Tabla 1.

## ES 2 969 764 T3

Tabla 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo del complejo cristalino entre el compuesto A y L-prolina (solo se enumeran los picos hasta 30° en 2 $\Theta$ ):

2 $\Theta$ [°]	Valor d [Å]	Intensidad I/I <sub>0</sub> [%]
4,99	17,68	39
7,01	12,61	6
8,25	10,70	11
9,95	8,88	12
13,15	6,73	30
13,33	6,64	10
14,08	6,28	4
15,12	5,85	32
16,40	5,40	12
16,49	5,37	13
17,11	5,18	6
17,61	5,03	32
17,77	4,99	35
18,17	4,88	32
18,32	4,84	28
18,72	4,74	8
19,16	4,63	30
19,96	4,45	26
20,28	4,37	56
20,60	4,31	7
21,14	4,20	84
21,64	4,10	100
22,33	3,98	15
23,23	3,83	41
24,06	3,70	4
24,51	3,63	15
24,93	3,57	26
25,89	3,44	23
26,21	3,40	11
26,84	3,32	8
27,66	3,22	38
27,96	3,19	9
28,26	3,16	5
28,44	3,14	6
28,75	3,10	6
29,18	3,06	19

Incluso más específicamente, dicho complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, realizado usando radiación CuK $\alpha_1$ , que comprende los picos, en grados 2 $\Theta$  ( $\pm 0,1$  grados 2 $\Theta$ , como se muestra en la Figura 11).

Además, dicho complejo cristalino del compuesto A con L-prolina se caracteriza por un punto de fusión superior a 89 °C, en particular en un intervalo de aproximadamente 89 °C a 115 °C, más preferentemente en un intervalo de aproximadamente 89 °C a aproximadamente 110 °C (determinado mediante DSC; evaluado como temperatura de inicio; velocidad de calentamiento de 10 K/min). Puede observarse que este complejo cristalino se funde después de deshidratación. La curva de DSC obtenida se muestra en la Figura 12.

Dicho complejo cristalino del compuesto A con L-prolina muestra pérdida de peso por termogravimetría (TG). La pérdida de peso observada indica que la forma cristalina contiene agua que puede haberse unido por absorción y/o puede ser parte de la red cristalina, es decir, la forma cristalina puede estar presente en forma de un hidrato cristalino. El contenido de agua en la forma cristalina se encuentra en el intervalo de 0 a aproximadamente un 10 % en peso, en particular de 0 a aproximadamente un 5 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente un 1,5 a aproximadamente un 5 % en peso. La línea discontinua de la Figura 2 representa una pérdida de peso entre un 2,8 y un 3,8 % de agua. A partir de la pérdida de peso observada, puede estimarse una estequiometría próxima a un monohidrato.

Dicho complejo cristalino tiene propiedades fisicoquímicas ventajosas que son beneficiosas en la preparación de una composición farmacéutica. En particular, el complejo cristalino tiene altas estabilidades física y química en diversas condiciones ambientales y durante la producción de un medicamento. Por ejemplo, los cristales pueden obtenerse con una forma y un tamaño de partícula que son particularmente adecuados en un método de producción de formulaciones farmacéuticas sólidas. Además, los cristales muestran una alta estabilidad mecánica que permite la molienda de los cristales. Además, el complejo cristalino no muestra alta tendencia a absorber humedad y es químicamente estable, es decir, el complejo cristalino permite la producción de una formulación farmacéutica sólida con una vida útil de almacenamiento prolongada. Por otra parte, el complejo cristalino tiene favorablemente una alta solubilidad en un amplio intervalo de pH, lo que es ventajoso en formulaciones farmacéuticas sólidas para administración oral.

Los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden registrarse usando un difractómetro STOE-STADI P en modo transmisión equipado con un detector sensible a la ubicación (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ ,  $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ , 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1, los valores " $2\theta$  [°]" representan el ángulo de difracción en grados y los valores " $d$  [Å]" representan las distancias especificadas en Å entre los planos reticulares. La intensidad mostrada en la Figura 11 se da en unidades de cps (cuentas por segundo)

Para tener en cuenta el error experimental, los valores de  $2\theta$  descritos anteriormente deberían considerarse precisos  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ , en particular  $\pm 0,05$  grados  $2\theta$ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra determinada de cristales del compuesto A se encuentra en la forma cristalina de acuerdo con los valores de  $2\theta$  descritos anteriormente, el valor de  $2\theta$  que se observa experimentalmente para la muestra debería considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está a  $\pm 0,1$  grados  $2\theta$  del valor característico, en particular si está a  $\pm 0,05$  grados  $2\theta$  del valor característico.

El punto de fusión se determina por DSC (calorimetría diferencial de barrido) usando un equipo DSC 821 (Mettler Toledo). La pérdida de peso se determina por termogravimetría (TG) usando un equipo TGA 851 (Mettler Toledo).

Además, en el presente documento se desvela un método para preparar un complejo cristalino, como se ha definido anteriormente o se define posteriormente, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) preparar una solución de un inhibidor de SGLT2 como se ha descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto A u otro inhibidor de SGLT2 descrito en el presente documento) y los uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes;
- (b) almacenar la solución para precipitar el complejo cristalino en la solución;
- (c) retirar el precipitado de la solución; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya retirado cualquier exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

De acuerdo con la etapa (a), se prepara una solución del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A u otro inhibidor de SGLT2 descrito en el presente documento) y los uno o más aminoácidos naturales en un disolvente o una mezcla de disolventes. Preferentemente, la solución está saturada o al menos casi saturada o incluso sobresaturada con respecto al complejo cristalino. En la etapa (a), el inhibidor de SGLT2 puede disolverse en una solución que comprende los uno o más aminoácidos naturales o los uno o más aminoácidos naturales pueden disolverse en una solución que comprende el inhibidor de SGLT2. De acuerdo con un procedimiento alternativo, el inhibidor de SGLT2 se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes para producir una primera solución y los uno o más aminoácidos naturales se disuelven en un disolvente o mezcla de disolventes para producir una segunda solución. A continuación, se combinan dicha primera solución y dicha segunda solución para formar la solución de acuerdo con la etapa (a).

Preferentemente, la relación molar entre el aminoácido natural y el inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A o cualquier otro inhibidor de SGLT2 descrito en el presente documento) en la solución corresponde a la proporción molar entre el aminoácido natural y el inhibidor de SGLT2 en el complejo cristalino que se obtiene. Por lo tanto, una relación molar preferente está en el intervalo de aproximadamente 1:2 a 3:1; lo más preferentemente

aproximadamente 1:1.

Los disolventes adecuados se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en alcoholes C<sub>1-4</sub>, agua, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, dietil éter, tetrahidrofurano, y una mezcla de dos o más de estos disolventes.

Los disolventes más preferentes se seleccionan entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, agua y una mezcla de dos o más de estos disolventes, en particular mezclas de uno o más de dichos disolventes orgánicos con agua.

Los disolventes particularmente preferentes se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, agua y mezclas de etanol y/o isopropanol con agua.

En el caso de que se tome una mezcla con agua y uno o más alcoholes C<sub>1-4</sub>, en particular metanol, etanol y/o isopropanol, lo más preferentemente etanol, una relación en volumen preferente de agua:alcohol está en el intervalo de aproximadamente 99:1 a 1:99; más preferentemente de aproximadamente 50:1 a 1:80; incluso más preferentemente de aproximadamente 10:1 a 1:60.

Preferentemente, la etapa (a) se realiza aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) o a una temperatura elevada hasta aproximadamente el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes usados.

De acuerdo con una realización preferente, el material de partida del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A o cualquier otro inhibidor de SGLT2 descrito en el presente documento) y/o de los uno o más aminoácidos naturales y/o del disolvente y las mezclas de disolventes contienen una cantidad de H<sub>2</sub>O que es al menos la cantidad requerida para formar un hidrato del inhibidor de SGLT2; en particular al menos 1 mol, preferentemente al menos 1,5 mol de agua por mol de inhibidor de SGLT2. Incluso más preferentemente, la cantidad de agua es al menos 2 mol de agua por mol de inhibidor de SGLT2. Esto significa que el inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A) como material de partida o los uno o más aminoácidos naturales o dicho disolvente o mezcla de disolventes, o dichos compuestos y/o disolventes en combinación contienen una cantidad de H<sub>2</sub>O como la especificada anteriormente. Por ejemplo, si el material de partida del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A) o del aminoácido natural de la etapa (a) contiene suficiente agua como la especificada anteriormente, no es obligatorio el contenido de agua del disolvente o disolventes.

Para reducir la solubilidad del complejo cristalino de acuerdo con la presente invención en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) pueden añadirse uno o más antidisolventes, preferentemente durante la etapa (a) o al principio de la etapa (b). El agua es un ejemplo de un antidisolvente adecuado. La cantidad de antidisolvente se selecciona preferentemente para obtener una solución sobresaturada o saturada con respecto al complejo cristalino.

En la etapa (b), la solución se almacena durante un período de tiempo suficiente para obtener un precipitado, es decir, el complejo cristalino. La temperatura de la solución en la etapa (b) es aproximadamente la misma o menor que en la etapa (a). Durante el almacenamiento, preferentemente, la temperatura de la solución se disminuye, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 0 °C o incluso inferior. La etapa (b) puede realizarse con o sin agitación. Como conoce el experto en la materia, mediante el período de tiempo y la diferencia de temperatura en la etapa (b), pueden controlarse el tamaño, forma y calidad de los cristales obtenidos. Además, la cristalización puede inducirse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante medios mecánicos tales como rayar o frotar la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo con una varilla de vidrio. Opcionalmente, pueden inocularse cristales semilla en la solución (casi) saturada o sobresaturada.

En la etapa (c), el disolvente o disolventes pueden retirarse del precipitado mediante métodos conocidos tales como, por ejemplo, filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación.

En la etapa (d), el exceso de disolvente o disolventes se retira del precipitado mediante métodos conocidos por el experto en la materia tales como, por ejemplo, reducir la presión parcial del disolvente o disolventes, preferentemente al vacío, y/o calentar a aproximadamente 20 °C, preferentemente en un intervalo de temperatura inferior a 100 °C, incluso más preferentemente inferior a 85 °C.

El compuesto A puede sintetizarse mediante métodos descritos específica y/o generalmente o citados en el documento de solicitud internacional WO 2007/128749, que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia y/o en los Ejemplos desvelados posteriormente en el presente documento. Las propiedades biológicas del compuesto A también pueden investigarse como se describe en el documento de Patente WO 2007/128749.

Un complejo cristalino como se describe en el presente documento se emplea preferentemente como sustancia farmacológicamente activa en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente exenta de otras formas cristalinas del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, el compuesto A). No obstante, la invención también incluye un complejo cristalino en mezcla con otra forma, o formas, cristalina. Si la sustancia farmacológicamente activa fuera una mezcla de formas cristalinas, es preferente que la sustancia comprenda al menos un 50 % en peso, incluso más preferentemente al menos un 90 % en peso, lo más preferentemente al menos un 95 % en peso del complejo cristalino como se describe

en el presente documento.

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de SGLT, un complejo cristalino de acuerdo con la invención es adecuado para uso en el tratamiento y/o tratamiento preventivo de afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, en particular la actividad de SGLT-2, en particular los trastornos metabólicos que se describen en el presente documento. El complejo cristalino de acuerdo con la invención también es adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, en particular la actividad de SGLT-2, en particular los trastornos metabólicos que se describen en el presente documento. Un complejo cristalino como se describe en el presente documento (en particular un compuesto A con un aminoácido natural, por ejemplo prolina, en particular L-prolina) también es adecuado para uso en el tratamiento de animales felinos.

#### Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los inhibidores de SGLT2 para uso de acuerdo con la invención pueden prepararse en forma de composiciones farmacéuticas. Pueden prepararse en forma de formulaciones sólidas o líquidas. En cualquier caso, se preparan preferentemente para administración oral, preferentemente en forma líquida para administración oral. Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 también pueden prepararse, por ejemplo, para administración parenteral.

Las formulaciones sólidas incluyen comprimidos, formas granulares, y otras formas sólidas tales como supositorios. Entre las formulaciones sólidas, son preferentes comprimidos y formas granulares.

Las composiciones farmacéuticas, en lo previsto por la presente invención, pueden comprender un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes. Puede usarse cualquier excipiente que tenga en cuenta, o ayude a, el efecto médico pretendido. Tales excipientes están disponibles para el experto. Por ejemplo, algunos excipientes útiles son antiadherentes (usados para reducir la adhesión entre el polvo (gránulos) y las superficies de los punzones y evitar de ese modo la adherencia de los comprimidos a los punzones), aglutinantes (aglutinantes en solución o aglutinantes en seco que mantienen juntos los ingredientes), revestimientos (para proteger los ingredientes del comprimido del deterioro debido a la humedad del aire y hacer los comprimidos grandes o de sabor desagradable más fáciles de tragar), disgregantes (para permitir que el comprimido se disgregue tras dilución), cargas, diluyentes, aromas, colorantes, sustancias de deslizamiento (reguladores de flujo, para estimular el flujo del polvo reduciendo la fricción y cohesión entre las partículas), lubricantes (para evitar que los ingredientes formen grumos entre sí y se adhieran a los punzones de comprimidos o a la máquina de relleno de cápsulas), conservantes, absorbentes, edulcorantes, etc.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo formulaciones sólidas, pueden comprender vehículos y/o disgregantes seleccionados entre el grupo de azúcares y alditoles, por ejemplo manitol, lactosa, almidón, celulosa, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, por ejemplo metilcelulosa, y similares.

El experto en la materia conoce los procedimientos de fabricación de formulaciones adecuadas para animales felinos y, para formulaciones sólidas, comprenden, por ejemplo, compresión directa, granulación en seco y granulación por vía húmeda. En el proceso de compresión directa, el principio activo y todos los demás excipientes se colocan juntos en un aparato de compresión que se aplica directamente para prensar los comprimidos de este material. A continuación, los comprimidos resultantes pueden revestirse opcionalmente con el fin de protegerlos física y/o químicamente, por ejemplo con un material conocido en el estado de la técnica.

Una unidad para administración, por ejemplo, una dosis líquida individual o una unidad de una formulación sólida, por ejemplo un comprimido, puede comprender de 0,1 mg a 10 mg, o por ejemplo de 0,3 mg a 1 mg, 1 mg a 3 mg, 3 mg a 10 mg; o de 5 a 2500 mg, o por ejemplo de 5 a 2000 mg, 5 mg a 1500 mg, 10 mg a 1500 mg, 10 mg a 1000 mg, o 10-500 mg de un inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la invención. Como entenderá el experto, el contenido del inhibidor de SGLT2 en dicha formulación, o cualquier formulación desvelada en el presente documento para administración a un animal felino, puede aumentarse o disminuirse según sea apropiado en proporción al peso corporal del animal felino que se va a tratar.

En una realización, una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención se destina a administración oral o parenteral, preferentemente a administración oral. En especial, la administración oral mejora con excipientes que mejoran el sabor y/o propiedades hápticas de la composición farmacéutica para el paciente pretendido, por ejemplo, como se ha descrito.

Cuando el inhibidor de SGLT2 para uso de acuerdo con la invención se formula para administración oral, es preferente que los excipientes confieran propiedades, por ejemplo palatabilidad y/o masticabilidad, que hagan la formulación adecuada para administración a un animal felino.

También son preferentes las formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas pueden ser, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones. Pueden administrarse directamente al animal felino o puede mezclarse con la comida y/o bebida (por ejemplo, el agua para beber, o similar) del animal felino. Una ventaja de una formulación líquida (similar a



una formulación en forma granular), es que tal forma de dosificación permite una dosificación precisa. Por ejemplo, el inhibidor de SGLT2 puede dosificarse de forma precisa en proporción a la masa corporal de un animal felino. El experto en la materia conoce las composiciones habituales de las formulaciones líquidas.

## 5 Dosificación y administración

Un facultativo experto en la materia puede determinar las dosis adecuadas para los usos de la presente invención. Las unidades de dosificación unitaria preferentes incluyen mg/kg, es decir, mg de inhibidor de SGLT2 por masa corporal del animal felino. Un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con la divulgación general puede administrarse, por ejemplo, en dosis de 0,01-5 mg/kg al día, por ejemplo 0,01-4 mg/kg, por ejemplo 0,01-3 mg/kg, por ejemplo 0,01-2 mg/kg, por ejemplo 0,01-1,5 mg/kg, por ejemplo, 0,01-1 mg/kg, por ejemplo 0,01-0,75 mg/kg, por ejemplo 0,01-0,5 mg/kg, por ejemplo 0,01-0,4 mg/kg, por ejemplo 0,01-0,4 mg/kg al día; o de 0,1 a 3,0 mg/kg al día, preferentemente de 0,2 a 2,0 mg/kg al día, más preferentemente de 0,1 a 1 mg/kg al día. En otra realización preferente, la dosis es 0,02-0,5 mg/kg al día, más preferentemente 0,03-0,4 mg/kg al día, por ejemplo 0,03-0,3 mg/kg al día. Según la invención reivindicada, el uno o más inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables del mismo deben administrarse a una dosis de 0,1 a 5 mg/kg de masa corporal al día.

Un facultativo experto en la materia puede preparar un inhibidor de SGLT2 de la invención para administración de acuerdo con una dosis deseada.

Preferentemente, de acuerdo con la invención, un inhibidor de SGLT2 se administra no más de tres veces al día, más preferentemente no más de dos veces al día, lo más preferentemente solo una vez al día. La frecuencia administración puede adaptarse a la tasa de alimentación habitual del animal felino.

De acuerdo con la invención, un inhibidor de SGLT2 puede administrarse de un modo tal que se consiga una concentración plasmática en sangre apropiada del inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, una concentración plasmática sanguínea máxima, o una concentración plasmática sanguínea después de un período determinado, por ejemplo 4, 8, 12 o 24 horas después de administración oral, preferentemente aproximadamente 8 horas después de administración oral). Por ejemplo, para el compuesto A, la concentración plasmática sanguínea (por ejemplo la concentración plasmática sanguínea máxima o la concentración plasmática sanguínea después de dicho período determinado después de administración oral) puede estar en el intervalo de 2 a 4000 nM, por ejemplo de 20 a 3000, o por ejemplo de 40 a 2000 nM.

Preferentemente, después de la administración y del período requerido para que un inhibidor de SGLT2 alcance el torrente sanguíneo, tales niveles se mantienen en la sangre durante un intervalo de tiempo de al menos 12 horas, más preferentemente al menos 18 horas, lo más preferentemente al menos 24 h.

Preferentemente, de acuerdo con la invención, un inhibidor de SGLT2 se administra por vía oral, en forma líquida o sólida. El inhibidor de SGLT2 puede administrarse directamente a la boca del animal (por ejemplo, usando una jeringa, preferentemente una jeringa graduada para peso corporal) o junto con la comida o bebida del animal (por ejemplo, con su agua para beber o similar), en cuyo caso está preferentemente en forma líquida. Sin embargo, el inhibidor de SGLT2 también puede administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, o mediante cualquier otra ruta de administración, por ejemplo, por vía rectal.

El inhibidor de SGLT2 puede usarse solo o en combinación con otro fármaco. En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de SGLT2, preferentemente el compuesto A, se usan en combinación con uno o más fármacos antihiper glucémicos orales adicionales. Cuando el inhibidor de SGLT2 se usa en combinación con un fármaco adicional, el inhibidor de SGLT2 y cualquier fármaco adicional pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente (en cualquier orden) y/o de acuerdo con un régimen de dosificación cronológicamente gradual. En tales realizaciones, cuando un fármaco adicional para administración combinada con un inhibidor de SGLT2 no se administra simultáneamente con un inhibidor de SGLT2, el inhibidor de SGLT2 y cualquier fármaco adicional se administran preferentemente en un período de al menos 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses o mayor, por ejemplo 12 meses o más.

En algunas realizaciones, el inhibidor de SGLT2 (usado solo o en combinación con otro fármaco) no se usa en combinación con 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(R)-amino-piperidin-1-il]-xantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es decir, el animal felino no se trata con dicho compuesto. En algunas realizaciones, el inhibidor de SGLT2 no se usa en combinación con un inhibidor de DPP-IV, es decir, el animal felino no se trata con un inhibidor de DPP-IV.

En algunas realizaciones, el inhibidor de SGLT2 se usa como monoterapia, es decir, terapia independiente, es decir, no se administra ninguna otra medicación al animal felino para el tratamiento o prevención del mismo trastorno metabólico, es decir, el trastorno metabólico para el que se administra el inhibidor de SGLT2. Por ejemplo, no se administra ninguna otra medicación al animal felino para el tratamiento o prevención del mismo trastorno metabólico en un período de al menos 2, 3 o 4 semanas antes y después de la administración del inhibidor de SGLT2.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1 muestra la correlación entre el nivel plasmático del compuesto A y la excreción de glucosa en orina normalizada frente a creatinina (gluc/crea). Existe una clara relación logarítmica-lineal.
- 5 Figura 2 muestra los perfiles de glucosa en sangre y secreción de insulina en una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (ivGTT) de gatos magros normales de acuerdo con Hoenig (Mol Cell Endocrinol 2002, 197(1-2): 221-229) (ivGTT [1 g/kg]) y de gatos obesos resistentes a la insulina antes (línea discontinua, pruebas previas, "pre") y después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A (línea continua). La segunda fase aumentada y prolongada de los gatos obesos resistentes a la insulina usados en el presente estudio
- 10 mejoró significativamente por tratamiento con el compuesto A.
- Figura 3 muestra los valores de área bajo la curva (AUC) de insulina en sangre y un índice de sensibilidad a la insulina sustitutivo (relación entre insulina y glucosa en sangre expresada mediante el índice modificado de Belfiore) en gatos resistentes a la insulina durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (ivGTT) antes ("pre") y después ("post") de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A o su vehículo ("control").
- 15 El tratamiento con el compuesto A conduce a una reducción significativa de la AUC de insulina (panel A), y una sensibilidad a la insulina mejorada significativamente (panel B).
- Figura 4 muestra los cursos temporales de concentraciones de glucosa en sangre [mmol/l] después de estimulación con insulina en gatos resistentes a la insulina durante una prueba intravenosa de tolerancia a la insulina (ivITT) antes (línea discontinua, pruebas previas, "pre") y después de 4 semanas de tratamiento (línea continua) con el compuesto A o su vehículo ("control"). En los animales sin tratar (controles), la sensibilidad a la insulina (IS) disminuyó durante el estudio (panel A). En comparación, el tratamiento con el compuesto A se asoció a una mejora significativa en IS (panel B).
- 20 Figura 5 muestra los cursos temporales de niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) en sangre [meq/l] después de estimulación con insulina en gatos resistentes a la insulina durante una prueba ivITT antes (línea discontinua, pruebas previas, "pre") y después de 4 semanas de tratamiento (línea continua) con el compuesto A o su vehículo ("control"). En los animales sin tratar (controles), la eliminación de NEFA empeoró significativamente durante el período de estudio (panel A), mientras que mejoró significativamente por tratamiento con el compuesto A (panel B).
- 25 Figura 6 muestra que las concentraciones de leptina en sangre disminuyeron significativamente durante el período de estudio en los gatos tratados.
- Figura 7 muestra una reducción de la relación de intercambio respiratorio (RER) (que indica aumento de utilización de lípidos) en animales tratados, medida mediante calorimetría indirecta.
- Figura 8 muestra que los niveles de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre ( $\beta$ -HB/BHB) aumentaron después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A.
- 30 Figura 9 muestra la correlación positiva entre el cambio de concentración de leptina en sangre y el cambio de RER antes y después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A o vehículo (control).
- Figura 10 muestra la correlación negativa entre los niveles de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre ( $\beta$ -HB/BHB) y RER después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A.
- Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un lote representativo de un complejo cristalino de compuesto A con L-prolina (1:1).
- 40 Figura 12 muestra un diagrama de DSC/TG de un lote representativo de un complejo cristalino de compuesto A con L-prolina (1:1).
- Figura 13 muestra la glucosa media en sangre de la curva de glucosa de 9 horas por día de visita.
- Figura 14 muestra la fructosamina sérica por día de visita.
- 45 Figura 15 Los datos preliminares de cuatro gatos demuestran que las concentraciones de insulina en ayuno aumentaron en comparación con una disminución simultánea de los valores medios de glucosa (de una curva de glucosa en sangre de 9 horas) en el Día 7 en comparación con el Día 1. A continuación, las concentraciones de insulina alcanzaron una meseta que puede explicarse por la concentración de glucosa ya casi normalizada. Esto refleja la situación fisiológica normal en animales en ayuno: cuando la glucosa está dentro del intervalo normal (estado en ayunas) ya no se espera que se produzca ningún aumento de las concentraciones de insulina. Estos datos preliminares de valores de insulina en ayuno de cuatro gatos apoyan las indicaciones reivindicadas "pérdida de función de células beta pancreáticas" y "remisión del trastorno metabólico, preferentemente remisión diabética", dado que demuestran el aumento en las concentraciones de insulina y la disminución en las concentraciones de glucosa de vuelta a valores
- 50 normalizados y, por lo tanto, reflejan el retorno a una respuesta fisiológica normal.
- 55

## EJEMPLOS

- Los siguientes ejemplos muestran los efectos terapéuticos beneficiosos en el control glucémico y/o resistencia a la insulina, etc., del uso de uno o más inhibidores de SGLT2 en animales felinos, de acuerdo con la presente invención. Estos ejemplos pretenden ilustrar la invención con mayor detalle sin limitación del ámbito de las reivindicaciones.
- 60

Ejemplo 1 Farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) de dosificación oral única del Compuesto A en gatos

- 65 El Compuesto A se administró durante una noche a gatos en ayunas. Los grupos (n = 3 por grupo) recibieron una administración oral única de vehículo solo (agua) o vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 Compuesto A con

una dosis de 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg y 1 mg/kg. Las mediciones de PK/PD se tomaron hasta el día 4 después de una única administración de compuesto A o su vehículo.

Tabla 2: Datos farmacocinéticos, dosis individual (0,01/0,1/1,0 mg/kg)

Parámetro		0,01 mg/kg	0,1 mg/kg	1,0 mg/kg
$t_{\max}$ [horas]	media	1	1,3	1
$C_{\max}$ [nmol/l]	media	9	77	1173
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [nmolh/l]	media	30	358	5379
$T_{1/2}$ [horas]	media	1,2	2,9	5,4

5

Datos farmacocinéticos:

- Un aumento destacado de la concentración de glucosa en orina fue evidente para dosis > 0,01 mg/kg 8 h después de la administración (valores de grupo medios: controles 1,4 mmol/l; 0,01 mg/kg - 1,4 mmol/l; 0,1 mg/kg - 46,1 mmol/l; 1 mg/kg - 239,3 mmol/l) y fue persistente durante más de 24 h.
  - Ninguna de las tres dosis del compuesto A alteró el nivel de glucosa en sangre en gatos en comparación con los valores de referencia normales.
  - Ninguna de las tres dosis del compuesto A alteró la función renal de los gatos.
- 10
- 15 El aumento de excreción de glucosa en orina es claramente dependiente de la exposición al compuesto en plasma y de la dosis (correlación logarítmica-lineal), como se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2 Efecto del Compuesto A en la glucosa en orina y sangre después de dosificación repetida en gatos

- 20 El Compuesto A se administró durante una noche a gatos en ayunas. Los grupos (n = 3 por grupo) recibieron una administración oral diaria única del vehículo solo (PillPocket<sup>®</sup>) o de vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (compuesto seco) con una dosis de 1 mg/kg y 3 mg/kg durante 3 días consecutivos. Se midió glucosa en orina y glucosa en sangre.
- Un aumento destacado de la concentración de glucosa en orina fue evidente para ambas dosis 8 h después de la administración. La máxima concentración en orina no se elevó más después de dosificación repetida y fue similar para las dosis de 1 mg/kg y 3 mg/kg (valores medios - 281 mmol/l y 209 mmol/l, respectivamente).
  - Ninguna dosis del compuesto A alteró el nivel de glucosa en sangre en gatos en comparación con los valores de referencia normales.
- 25
- 30

Con respecto a la excreción de glucosa en orina se estima, de ese modo, que el valor  $DE_{50}$  es < 1 mg/kg.

Ejemplo 3 Efecto del Compuesto A en la glucosa en orina y sangre después de dosificación repetida en gatos

- 35 El Compuesto A se administró a gatos obesos normoglucémicos alimentados libremente. Los grupos (n = 6 por grupo) recibieron una administración oral una vez al día de vehículo solo (cápsulas de gelatina) o vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (compuesto seco) con una dosis de 1 mg/kg durante 4 semanas. Se midieron glucosa en orina y glucosa en sangre.
- Las concentraciones de glucosa en orina se elevaron significativamente al final del estudio - controles 0,6 mmol/l; 1 mg/kg - 489 mmol/l.
  - No se observó ninguna alteración de los niveles de glucosa en sangre.
- 40

Ejemplo 4 Tratamiento de prediabetes: prevención de diabetes de tipo 2 manifiesta en gatos

- 45 La eficacia de la inhibición de SGLT2 de acuerdo con la invención en el tratamiento de prediabetes caracterizada por glucosa en ayunas patológica y/o tolerancia alterada a la glucosa y/o resistencia a la insulina puede probarse usando estudios clínicos. En los estudios, durante un período de tiempo menor o mayor (por ejemplo, 2-4 semanas o 1-2 años), el éxito del tratamiento se examina determinando los valores de glucosa en ayunas y/o los valores de glucosa después de una comida o después de una prueba de carga (prueba oral de tolerancia a la glucosa o prueba de tolerancia a la comida después de una comida definida) después del final del período de terapia para el estudio, y comparándolos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, puede determinarse el valor de fructosamina antes y después de la terapia y compararlo con el valor inicial y/o el valor de placebo. Una caída significativa en los niveles de glucosa en ayunas o sin ayunas y/o fructosamina demuestra la
- 50
- 55 eficacia del tratamiento de prediabetes. Además, una reducción significativa en el número de pacientes que desarrollan diabetes de tipo 2 manifiesta cuando se tratan con una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en comparación con otra forma de tratamiento, demuestra la eficacia en la prevención de la transición de prediabetes a diabetes manifiesta.

## Ejemplo 5 Tratamiento de prediabetes: mejora de la resistencia a la insulina en gatos

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso del compuesto A en gatos obesos resistentes a la insulina. El compuesto A se administró a gatos obesos, resistentes a la insulina, normoglucémicos alimentados libremente. Los grupos (n = 6 por grupo) recibieron una administración oral una vez al día de vehículo solo (cápsulas de gelatina) o vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (compuesto seco) con una dosis de 1 mg/kg durante 4 semanas. Se realizaron los siguientes experimentos antes del tratamiento y al final del período de tratamiento de 4 semanas aproximadamente 24 h después de la última administración de compuesto/vehículo.

Se realizó una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (ivGTT, 0,8 g/kg de dextrosa) durante una noche en gatos en ayunas. Se extrajo sangre mediante catéteres en la vena yugular. Las muestras de sangre se extrajeron a los -5, 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 min con respecto a la aplicación de glucosa.

Se cuantificaron las excursiones glucémica e insulínica calculando AUC de glucosa corregida respecto a la línea base. Se realizó una prueba intravenosa de tolerancia a la insulina (ivITT, 0,05 U/kg de insulina regular) en gatos en ayunas durante una noche. Se extrajo sangre mediante catéteres en la vena yugular. Las muestras de sangre se extrajeron a los -5, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 min con respecto a la aplicación de insulina.

Se cuantificaron la excursión glucémica y los ácidos grasos no esterificados (NEFA) calculando AUC de glucosa y NEFA corregida respecto a la línea base.

La significación de las diferencias de valores medios entre grupos se evalúa mediante ANOVA de dos factores (tiempo y tratamiento) de medidas repetidas y comparaciones múltiples *post hoc* frente al control o las lecturas basales respectivas.

La excursión glucémica durante la prueba ivGTT no cambió durante el período de estudio o debido al tratamiento. La excursión insulínica no se alteró durante el período de estudio en los gatos de control, pero se redujo significativamente en los gatos tratados en comparación con los valores basales ( $p < 0,05$ ).

Como se muestra en la Figura 2, en comparación con los gatos magros, en los gatos obesos usados en el presente estudio el perfil de secreción de insulina exhibió una primera fase reducida y una segunda fase aumentada y prolongada. Como se muestra en el panel B de la Figura 2, el tratamiento con el compuesto A condujo a una mejora significativa del perfil de secreción de insulina de segunda fase.

La sensibilidad a la insulina aumentó significativamente en los gatos tratados en comparación con los valores basales ( $p < 0,05$ ). Esto se demostró calculando la relación entre glucosa e insulina en términos del Índice de Belfiore modificado ( $1/\log(\Delta AUC_{gluc} \cdot \Delta AUC_{ins})$ ).

En la Figura 3 se muestran los valores de área bajo la curva de insulina en sangre y la relación de insulina respecto a glucosa en sangre representada mediante el Índice de Belfiore modificado para sensibilidad a la insulina en gatos resistentes a la insulina durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (ivGTT) antes ("pre") y después ("post") de 4 semanas de tratamiento con compuesto A o su vehículo ("control").

La excursión glucémica durante la prueba ivITT empeoró significativamente durante el período de estudio en los animales de control ( $p < 0,05$ ) (véase la Figura 4, panel A). Esto fue similar para la eliminación de los NEFA (véase la Figura 5, panel A). Por el contrario, en los gatos tratados con el compuesto A, la curva de glucosa no cambió durante el período de estudio (véase la Figura 4, panel B), y la eliminación de NEFA mejoró significativamente mediante el tratamiento con el compuesto A ( $p < 0,01$ ; véase la Figura 5, panel B).

Estos datos indican que, en gatos obesos, la resistencia a la insulina mejora significativamente después de un tratamiento de 4 semanas con el compuesto A. Dado que la resistencia a la insulina es un rasgo característico de prediabetes, los datos indican fuertemente que el compuesto A puede tratar prediabetes en animales felinos.

En estudios clínicos en gatos diabéticos que transcurren con diferentes duraciones (por ejemplo, de 2 semanas a 12 meses), el éxito de la mejora en la resistencia a la insulina puede comprobarse midiendo los niveles basales de glucosa en sangre, fructosamina en sangre e insulina en sangre y a continuación monitorizando el desarrollo de estos niveles en gatos individuales durante el período de estudio. Además, los valores de glucosa e insulina después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa o prueba de tolerancia a la insulina) después del final del período de terapia para el estudio pueden compararse con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de gatos diabéticos que se han tratado con otras medicaciones.

## Ejemplo 6 Tratamiento de diabetes de tipo 2 en gatos

El tratamiento de gatos con diabetes de tipo 2 con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, además de producir una mejora aguda en la situación metabólica de la glucosa, previene el deterioro de la situación metabólica

a largo plazo. Esto puede observarse si los gatos se tratan durante un período menor o mayor, por ejemplo 2-4 semanas o de 3 meses a un año, con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención y se compara con la situación metabólica antes del tratamiento o con gatos que se han tratado con insulina u otra medicación antidiabética. Existen evidencias de éxito terapéutico si los niveles medios diarios de glucosa y fructosamina en sangre se reducen en comparación con el nivel previo al tratamiento. Se obtienen evidencias adicionales de éxito terapéutico si un porcentaje significativamente menor de los gatos tratados con una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en comparación con gatos que se han tratado con otras medicaciones, experimenta un deterioro transitorio en la posición metabólica de la glucosa (por ejemplo, híper o hipoglucemia).

#### Ejemplo 7 Mejora de la función de las células beta pancreáticas

En estudios clínicos en gatos diabéticos que transcurren con diferentes duraciones (por ejemplo, de 4 semanas a 12 meses), el éxito del tratamiento se comprueba usando la medición de los niveles basales de glucosa en sangre, fructosamina en sangre e insulina en sangre y la relación correspondiente entre el parámetro en el gato individual. Además, puede emplearse, por ejemplo, estimulación con arginina para probar la capacidad de las células beta pancreáticas para segregar insulina.

Un aumento significativo en el nivel de insulina en sangre (basal o después de estimulación con arginina) durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo con una terapia diferente, prueba la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en la mejora de la función de células beta pancreáticas en gatos diabéticos (Figura 15).

#### Ejemplo 8 Remisión diabética

En estudios clínicos en gatos diabéticos que transcurren durante un período prolongado (por ejemplo, de 3 meses a 1 año), el éxito del tratamiento se comprueba usando la medición de los niveles basales de glucosa en sangre, fructosamina en sangre e insulina en sangre y la relación correspondiente entre el parámetro en el gato individual. Existe evidencia de éxito terapéutico si los valores de laboratorio se reducen en comparación con el nivel previo al tratamiento sin la necesidad de inyecciones de insulina (Figura 15).

Cuando se empleó el Compuesto A en combinación, por ejemplo con insulina u otros fármacos que reducen eficazmente la hiperglucemia, el animal felino puede abandonar la insulina o el otro fármaco y mostrar aún un control glucémico en intervalos normales.

Lo más ventajosamente, el animal felino puede abandonar el compuesto A.

#### Ejemplo 9 Reducción de hiperglucemia

En estudios clínicos en gatos diabéticos que transcurren con diferentes duraciones (por ejemplo, de 1 día a 12 meses), el éxito del tratamiento en gatos con hiperglucemia se comprueba determinando el nivel de glucosa en sangre o fructosamina en sangre. Una caída significativa en estos valores durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo con una terapia diferente, prueba la eficacia de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en la reducción de hiperglucemia en gatos.

#### Ejemplo 10 Composición corporal y reducción de grasa corporal

El siguiente ejemplo muestra el efecto beneficioso del compuesto A en gatos obesos. El compuesto A se administró a gatos obesos alimentados libremente. Los grupos (n = 6 por grupo) recibieron una administración oral una vez al día de vehículo solo (cápsulas de gelatina) o vehículo que contenía el inhibidor de SGLT2 (compuesto seco) con una dosis de 1 mg/kg durante 4 semanas. Se realizaron los siguientes experimentos antes del tratamiento y al final del período de tratamiento de 4 semanas aproximadamente 24 h después de la última administración de compuesto/vehículo. Como se muestra en la Figura 6, las concentraciones de leptina en sangre disminuyeron significativamente durante el período de estudio en los gatos tratados (valores medios: pre: 2482 pmol/l, post: 2213 pmol/l, p < 0,05).

La calorimetría indirecta muestra la influencia del tratamiento en el metabolismo de la energía. Las relaciones de intercambio respiratorio (RER; relación entre las cantidades de CO<sub>2</sub> exhalado y O<sub>2</sub> inhalado; véase la Figura 7) indicaron un aumento significativo del metabolismo de ácidos grasos (utilización de lípidos) en los animales tratados (valores medios de RER: 0,749 pretratamiento, 0,728 postratamiento; p < 0,01).

El aumento de la utilización de lípidos también se vio reflejado en el aumento de las concentraciones de β-hidroxibutirato en sangre (β-HB/BHB), como se muestra en la Figura 8. El aumento de las concentraciones de β-hidroxibutirato en sangre no excedió los valores normales de referencia.

Estos cambios en los datos pertinentes durante el estudio muestran una correlación significativa e indican que el tratamiento muestra un efecto beneficioso en la composición corporal.

De ese modo, los datos mostraron una correlación positiva entre el cambio de concentración de leptina en sangre y el cambio de RER antes y después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto A (Figura 9), y una correlación negativa entre los niveles de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre ( $\beta$ -HB/BHB) y el RER (Figura 10).

- 5 Los parámetros hepáticos se mantuvieron sin cambios, y no se detectaron cetonas en la orina. De ese modo, el desplazamiento del metabolismo de lípidos y carbohidratos se mantuvo en intervalos fisiológicos normales.

En consecuencia, un tratamiento de 4 semanas en gatos obesos muestra claramente que se mejoró la disadipocinemia y además el desplazamiento de utilización de sustrato metabólico de glucosa a lípidos representa un claro beneficio en el tratamiento de gatos obesos. Los datos indican fuertemente que el Compuesto A puede tratar prediabetes en animales felinos.

#### Ejemplo 11 Ensayo clínico piloto del Compuesto A en gatos diabéticos con dueño

15 Los siguientes datos son de 4 gatos diabéticos que se trataron posteriormente por vía oral con 1 mg/kg de Compuesto A una vez al día durante 28 días. Se había realizado un diagnóstico de diabetes *mellitus* basándose en glucosa en sangre > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) en un examen, glucosuria o fructosamina en suero  $\geq$  400 mmol/l, y la persistencia de al menos una condición/signo clínico compatible con diabetes *mellitus* [letargia, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y/o postura plantígrada de las patas traseras (polineuropatía DM)].

20 Los resultados revelaron que los valores medios de glucosa en sangre (Figura 13) de la curva de glucosa en sangre de 9 horas disminuyeron sustancialmente en los 4 gatos en comparación con los valores basales al final del estudio. La disminución ya estaba presente en el día 7 e, inesperadamente, en una extensión comparable a terapia de insulina a largo plazo. Con fines comparativos, no se observó ninguna reducción comparable en la glucosa media en sangre en 14 gatos tratados con Vetsulin® hasta el día 14 (NADA 141-236, Freedom of Information Summary, Vetsulin). La fructosamina sérica confirmó este buen control glucémico y también disminuyó a menos de 350 mmol/l (control excelente de acuerdo con las directrices interpretativas de laboratorio) en todos los gatos en el día 28 (Figura 14). Por el contrario, la fructosamina sérica media para gatos tratados con Vetsulin fue de 546 en el día 30, y permaneció elevada a 462 en el día 60 (NADA 141-236, Freedom of Information Summary, Vetsulin).

30 Todos los gatos mostraron una mejora en al menos una condición/signo clínico, y 3 de los 4 gatos mostraron mejora en al menos 3 condiciones/signos clínicos, según evaluó el dueño. Todos los gatos mejoraron en el control global de diabetes según evaluó el investigador. La excreción de glucosa en orina disminuyó en todos los gatos al final del estudio. No se informó de hipoglucemia (definida como glucosa en sangre menor de 70 mg/dl).

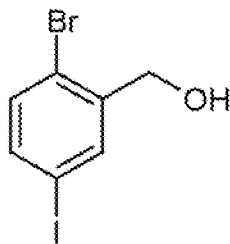
35 En conclusión, estos datos demuestran que el Compuesto A puede usarse para tratar gatos diabéticos con una terapia oral una vez al día de forma comparable a una terapia de insulina dos veces al día a largo plazo.

#### Ejemplo 12 Preparación de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A)

40 El siguiente ejemplo de síntesis sirve para ilustrar un método para preparar 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A). También se describe un método para preparar su complejo cristalino con L-prolina. Se ha de considerar únicamente como un método posible descrito a modo de ejemplo, sin restricción del ámbito de la invención. Las expresiones "temperatura de la sala" y "temperatura ambiente" se usan de forma intercambiable e indican temperaturas de aproximadamente 20 °C. Se usan las siguientes abreviaturas:

DMF dimetilformamida  
NMP N-metil-2-pirrolidona  
50 THF tetrahidrofurano

#### Preparación de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno

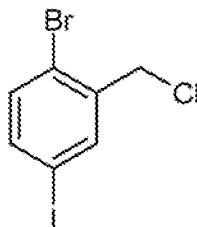


55 Se añade cloruro de oxalilo (13,0 ml) a una solución enfriada en hielo de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (49,5 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Se añade DMF (0,2 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, la solución se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en THF (100 ml). La solución resultante se enfría en

un baño de hielo y se añade  $\text{LiBH}_4$  (3,4 g) en porciones. El baño de refrigeración se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con THF y se trata con ácido clorhídrico 0,1 M. A continuación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evapora a presión reducida para dar el producto en bruto.

5 Rendimiento: 47,0 g (99 % del teórico).

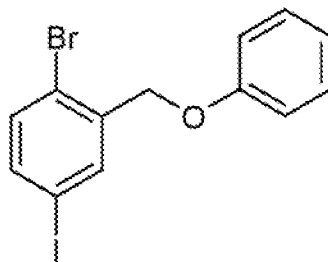
Preparación de 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno



10 Se añade cloruro de tionilo (13 ml) a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno (47,0 g) en diclorometano (100 ml) que contiene DMF (0,1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, el disolvente y el exceso de reactivo se retiran a presión reducida. El residuo se tritura con metanol y se seca.

15 Rendimiento: 41,0 g (82 % del teórico).

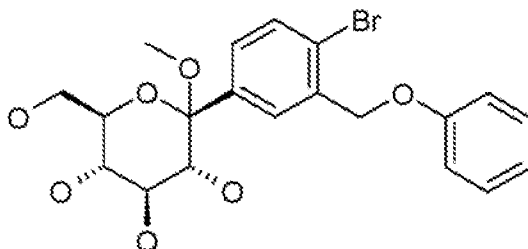
Preparación de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno



20 Se añade fenol (13 g) disuelto en una solución 4 M de KOH (60 ml) a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g) disuelto en acetona (50 ml). Se añade NaI (0,5 g) y la mezcla resultante se agita a 50 °C durante una noche. A continuación, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

25 Rendimiento: 38,0 g (79 % del teórico).

Preparación de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno



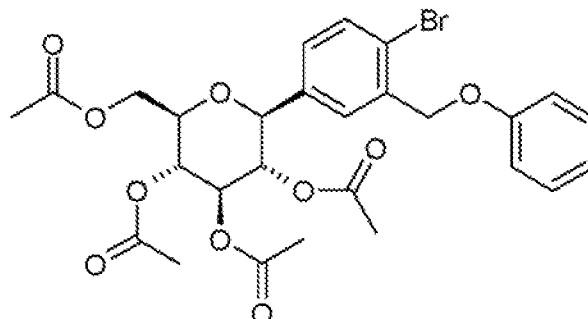
30 Una solución 2 M de  $i\text{PrMgCl}$  en THF (11 ml) se añade a  $\text{LiCl}$  seco (0,47 g) suspendido en THF (11 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se disuelve todo el  $\text{LiCl}$ . Esta solución se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriada a -60 °C en atmósfera de argón.

35 La solución se calienta a -40 °C y a continuación se añade 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona (10,7 g, 90 % de pureza) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se calienta a -5 °C en el baño de refrigeración y se agita durante otros 30 min a esta temperatura. Se añade solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (80 ml) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 ml) para producir

40 solamente el anómero más estable. Después de agitar la solución de reacción a 35-40 °C durante una noche, la solución se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  sólido y el metanol se retira a presión reducida. El resto se diluye con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre

sulfato sódico y el disolvente se evapora para producir el producto en bruto que se somete a reducción sin purificación adicional. Rendimiento: 7,8 g (93 % del teórico).

Preparación de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

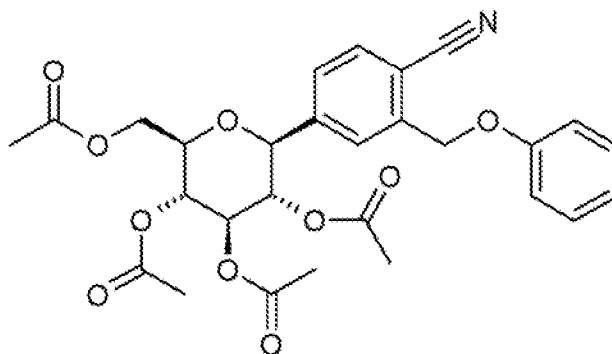


Se añade dietileterato de trifluoruro de boro (4,9 ml) a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 ml) en diclorometano (35 ml) y acetonitrilo (50 ml) enfriada a -20 °C a una velocidad tal que la temperatura se mantenga inferior a -10 °C. La solución resultante se calienta a 0 °C durante un periodo de 1,5 h y a continuación se trata con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla resultante se agita durante 0,5 h, el disolvente orgánico se retira y el residuo se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se retira el disolvente. El residuo se recoge en diclorometano (50 ml) y se añaden piridina (9,4 ml), anhídrido acético (9,3 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) en sucesión a la solución. La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación se diluye con diclorometano. Esta solución se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M y se seca sobre sulfato sódico. Después de retirar el disolvente, el residuo se recristaliza en etanol para formar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 6,78 g (60 % del teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 610/612 (Br) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Preparación de 2-(fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Un matraz cargado con cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg), Pd<sub>2</sub>(dibencilidenacetona)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (111 mg) se lava abundantemente con argón. A continuación se añade una solución de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g) en NMP (12 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtra y el filtrado se lava con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se seca (sulfato sódico) y se retira el disolvente. El residuo se recristaliza en etanol.

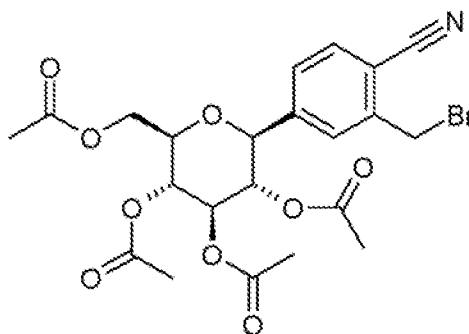
Rendimiento: 4,10 g (84 % del teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 557 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Alternativamente, el compuesto descrito anteriormente se sintetiza partiendo de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno usando cianuro de cobre(I) (2 equivalentes) en NMP a 210 °C.

Preparación de 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



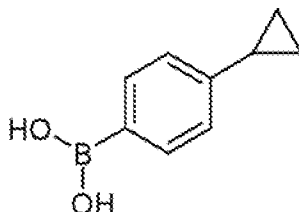


Una solución al 33 % de ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml) se añade a una solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 ml) en ácido acético (10 ml). La solución resultante se agita a 55 °C durante 6 h y a continuación se enfría en un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa fría de carbonato potásico y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo/ciclohexano (1:5), y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50 °C para dar el producto puro.

Rendimiento: 0,52 g (75 % del teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 543/545 (Br) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Preparación de ácido 4-ciclopropil-fenilborónico

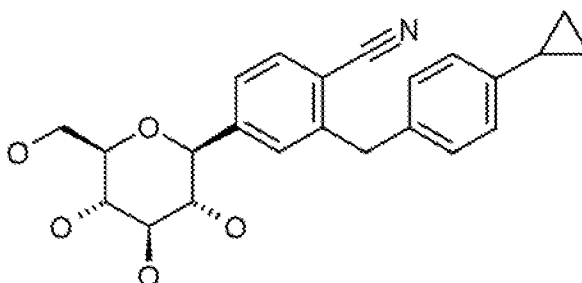


Se añade gota a gota solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (14,5 ml) a 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) disuelto en THF (14 ml) y tolueno (50 ml) y se enfría a -70 °C. La solución resultante se agita a -70 °C durante 30 min antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 ml). La solución se calienta a -20 °C y a continuación se trata con ácido clorhídrico acuoso 4 M (15,5 ml). La mezcla de reacción se calienta adicionalmente a temperatura ambiente y a continuación se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan (sulfato sódico). El disolvente se evapora y el residuo se lava con una mezcla de éter y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 2,92 g (60 % del teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 207 (Cl) [M + HCOO]<sup>-</sup>.

Preparación de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



Un matraz lleno de Ar se carga con 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (1,60 g), ácido 4-ciclopropil-fenilborónico (1,0 g), carbonato potásico (1,85 g) y una mezcla 3:1 desgasificada de acetona y agua (22 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min, antes de enfriarla en un baño de hielo. A continuación se añade dicloruro de paladio (30 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluye con solución salina saturada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (20 ml) y se trata con solución acuosa 4 M de hidróxido potásico (4 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. El metanol se evapora, y

el residuo se diluye con solución salina saturada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato sódico, y se retira el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0→8:1).

- 5 Rendimiento: 0,91 g (76 % del teórico).  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 413 [M + NH_4]^+$ .

Preparación de un complejo cristalino (1:1) del compuesto A con L-prolina

- 10 Se añade L-prolina (0,34 g) disuelta en 2,1 ml de una mezcla de etanol y agua (relación en volumen 10:1) a una solución de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (1,17 g, obtenido como se ha descrito anteriormente) disuelto en 2 ml de etanol. Se permite que la solución resultante esté a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 16 h, el complejo cristalino se aísla en forma de cristales de color blanco por filtración. Si fuera necesario, la cristalización puede iniciarse raspando, por ejemplo, con una varilla de vidrio o espátula metálica, o inoculando cristales semilla. El disolvente residual se retira almacenando los cristales a una temperatura ligeramente elevada (30 a 50 °C) al vacío durante aproximadamente 4 h para producir 1,27 g del complejo cristalino 1:1 de L-prolina y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

- 20 Se obtienen varios lotes del complejo cristalino de acuerdo con la preparación anterior. Los patrones de difracción de rayos X de polvo coinciden. Los puntos de fusión se determinan mediante DSC y se evalúan como temperatura de inicio. Algunos ejemplos de puntos de fusión son aproximadamente 89 °C, 90 °C, 92 °C, 101 °C y 110 °C. El patrón de difracción de rayos X de polvo que está contenido en la Tabla 1 y que se representa en la Figura 11 y los diagramas de DSC y TG de la Figura 12 corresponden a un lote con un punto de fusión de aproximadamente 90 °C.

- 25 El patrón de difracción de rayos X de polvo del complejo cristalino del compuesto A y L-prolina (picos hasta 30° en 2θ) se ha proporcionado anteriormente en la Tabla 1.

Ejemplo 13 Formulaciones

- 30 Se describen algunos ejemplos de formulaciones en las que la expresión "sustancia activa" representa un inhibidor de SGLT2 o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo una forma cristalina, para uso de acuerdo con la invención. En el caso de una combinación con una o más sustancias activas adicionales, la expresión "sustancia activa" también puede incluir la sustancia activa adicional.

- 35 Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	<hr/>
	220,0 mg

- 40 Método de preparación:

La sustancia activa, lactosa y almidón se mezclan conjuntamente y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después de tamizar (tamaño de malla de 2,0 mm) la composición húmeda y secar en un secador de bandejas a 50 °C, se tamiza nuevamente (tamaño de malla de 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla acabada se comprime para formar comprimidos.

- 45 Peso del comprimido: 220 mg.

Diámetro: 10 mm, de doble plano, facetado en ambos lados y ranurado en un lado.

- 50 Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

## ES 2 969 764 T3

1 comprimido contiene:

sustancia activa	150,0 mg
lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
silíce coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	1,0 mg
<hr/>	
300,0 mg	

Preparación:

- 5 La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y sílice se humedece con una solución acuosa al 20 % de polivinilpirrolidona y se pasa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45 °C, se pasan nuevamente a través del mismo tamiz y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio.

Los comprimidos se comprimen a partir de la mezcla.

10

Peso del comprimido: 300 mg  
troquel: 10 mm, plano

Cápsulas de gelatina blanda que contienen 150 mg de sustancia activa

15

Composición:

1 cápsula contiene:

sustancia activa	150,0 mg
almidón de maíz (seco)	aprox. 180,0 mg
lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	3,0 mg
<hr/>	
aprox. 420,0 mg	

Preparación:

20

La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se pasa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente usando un aparato adecuado. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

- 25 Relleno de cápsula: aprox. 320 mg.

Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

30

Composición:

1 supositorio contiene:

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietileno sorbitán	840,0 mg
<hr/>	
2.000,0 mg	

Preparación:

- 35 Después de fundir la masa del supositorio, la sustancia activa se distribuye homogéneamente en la misma y el fundido

se vierte en moldes fríos.

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

5 Composición:

sustancia activa	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N/NaCl	c.s.
agua bidestilada	hasta 2,0 ml

Preparación:

- 10 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se filtra de forma estéril y se transfiere a ampollas de 2 ml.

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

15 Composición:

sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N/NaCl	c.s.
agua bidestilada	hasta 10,0 ml

Preparación:

- 20 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se filtra de forma estéril y se transfiere a ampollas de 10 ml.

REFERENCIAS

- 25 1) Curry *et al.*, Comp Biochem Physiol. 1982. 72A(2):333-338  
 2) EP 1 213 296  
 3) EP 1 354 888  
 4) EP 1 344 780  
 5) EP 1 489 089  
 30 6) Hoenig, Mol Cell Endocrinol 2002, 197(1-2): 221-229  
 7) Hoenig *et al.*, Am J Physiol, 2011, 301(6):R1798-1807  
 8) NADA 141-236 Freedom of Information Vetsulin  
 9) Palm CA *et al.*, Vet Clin Small Anim 2013, 43: 407-415  
 10) Reusch CE *et al.*, Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde 2011, 153(11):495-500  
 35 11) Tanaka *et al.*, Vet Res Commun. 2005, 29(6):477-485  
 12) Verbrugghe *et al.*, Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(2):172-182  
 13) WO 01/27128  
 14) WO 03/099836  
 15) WO 2004/007517  
 40 16) WO 2004/080990  
 17) WO 2005/012326  
 18) WO 2005/092877  
 19) WO 2006/034489  
 20) WO 2006/064033  
 45 21) WO 2006/117359  
 22) WO 2006/117360  
 23) WO 2006/120208  
 24) WO 2007/025943  
 25) WO 2007/028814  
 50 26) WO 2007/031548  
 27) WO 2007/093610  
 28) WO 2007/114475  
 29) WO 2007/128749  
 30) WO 2007/140191  
 55 31) WO 2008/002824  
 32) WO 2008/013280

- 33) WO 2008/042688
- 34) WO 2008/049923
- 35) WO 2008/055870
- 36) WO 2008/055940
- 5 37) WO 2008/069327
- 38) WO 2008/116179
- 39) WO 2009/014970
- 40) WO 2009/022008
- 41) WO 2009/022020
- 10 42) WO 2009/035969
- 43) WO 2010/023594
- 44) WO 2011/039107
- 45) WO 2011/039108
- 46) WO 2011/117295
- 15 47) WO 2014/016381

## REIVINDICACIONES

1. Uno o más inhibidores de SGLT-2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico en un animal felino que necesite dicho tratamiento y/o prevención, en donde el trastorno metabólico es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en cetoacidosis, prediabetes, diabetes *mellitus* de tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas y/o Síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de función de células beta pancreáticas y en donde los uno o más inhibidores de SGLT2 son para administrarse con una dosis de 0,1 a 5,0 mg/kg de masa corporal al día.

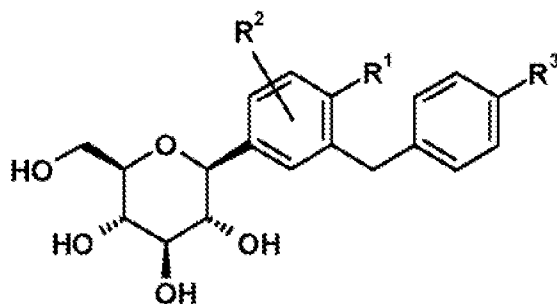
2. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno metabólico es diabetes, preferentemente prediabetes, diabetes *mellitus* de tipo 1 o diabetes *mellitus* de tipo 2 y/o afecciones clínicas asociadas a diabetes, preferentemente prediabetes, diabetes *mellitus* de tipo 1 o diabetes *mellitus* de tipo 2, en donde dichas afecciones clínicas son una o más afecciones seleccionadas entre cetoacidosis, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o Síndrome X (síndrome metabólico), y/o pérdida de función de células beta pancreáticas.

3. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde se consigue y/o mantiene la remisión del trastorno metabólico.

4. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tratamiento de la diabetes efectúa una eliminación de los signos observados por el dueño, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en letargia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, que son secundarios a la hiperglucemia de los animales sin tratar.

5. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 se seleccionan entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(1) un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (1)



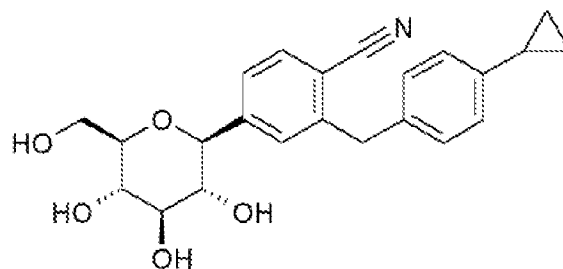
en donde R<sup>1</sup> representa ciano, Cl o metilo;

R<sup>2</sup> representa H, metilo, metoxi o hidroxilo; y

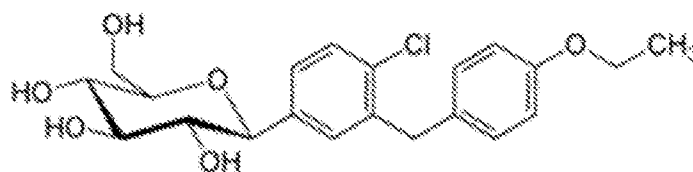
R<sup>3</sup> representa ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o ciano,

o un derivado del mismo en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo;

(2) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado por la fórmula (2):

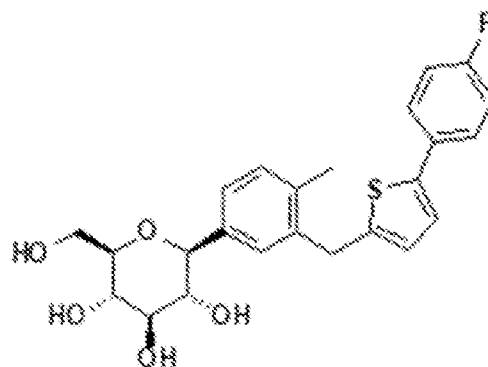


(3) Dapagliflozina, representada por la fórmula (3):



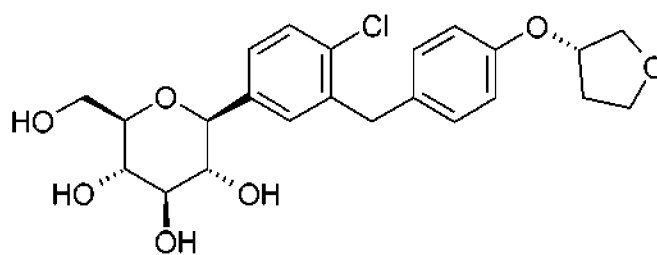
5

(4) Canagliflozina, representada por la fórmula (4):



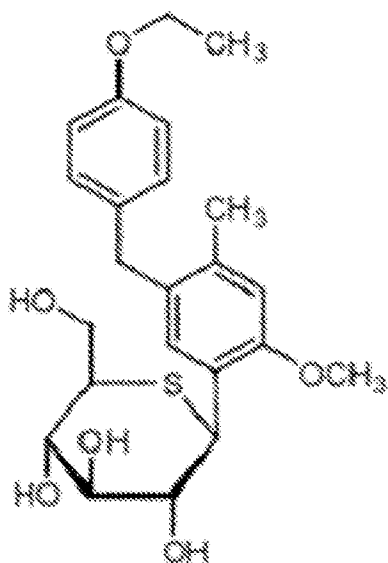
10

(5) Empagliflozina, representada por la fórmula (5):

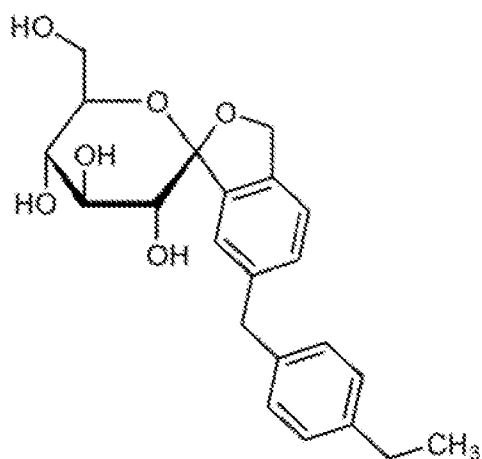


15

(6) Luseogliflozina, representada por la fórmula (6):

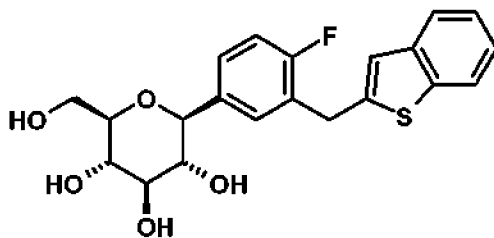


(7) Tofogliflozina, representada por la fórmula (7):



5

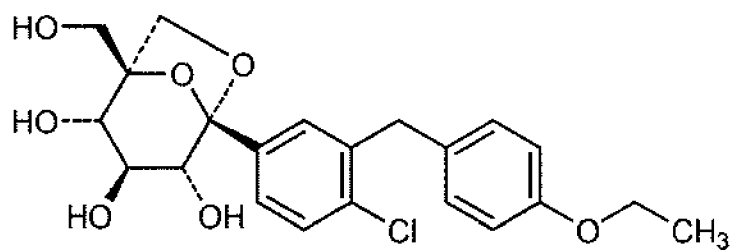
(8) Ipragliflozina, representada por la fórmula (8):



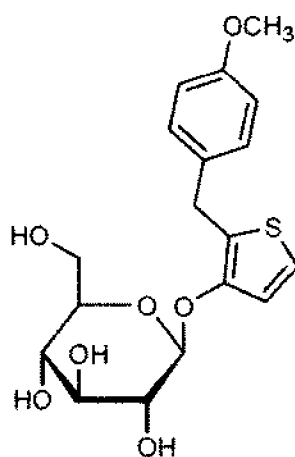
10

(9) Ertugliflozina, representada por la fórmula (9):



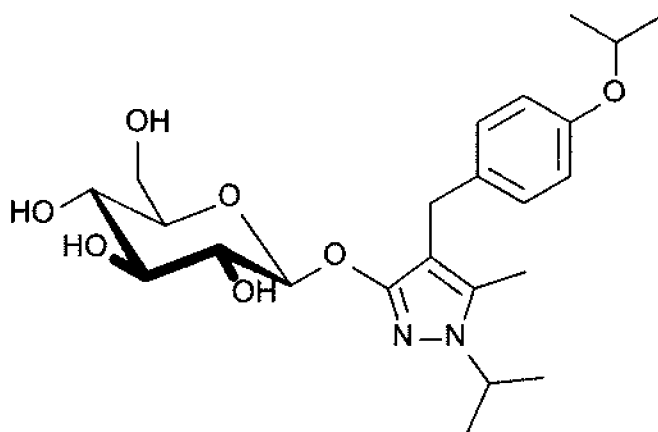


(10) Atigliflozina, representada por la fórmula (10):



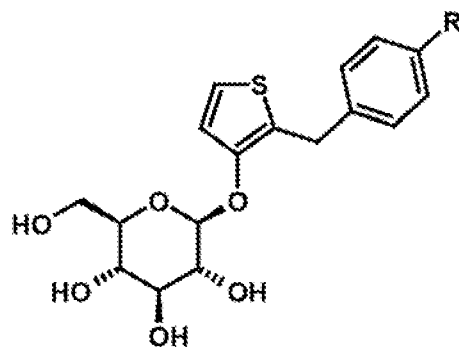
5

(11) Remogliflozina, representada por la fórmula (11):



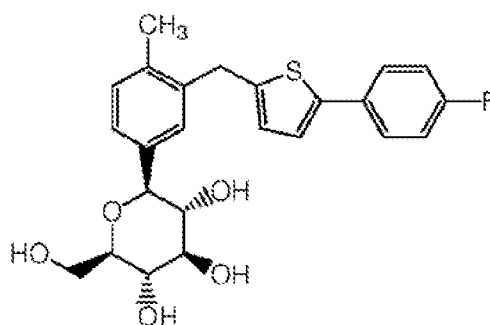
10

(12) un derivado de tiofeno de fórmula (12)



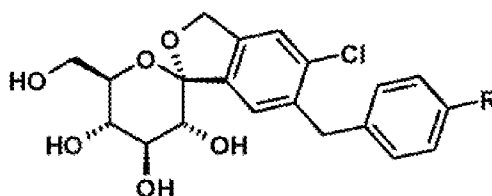
en donde R representa metoxi o trifluorometoxi;

(13) 1-((β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno; representado por la fórmula (13);



5

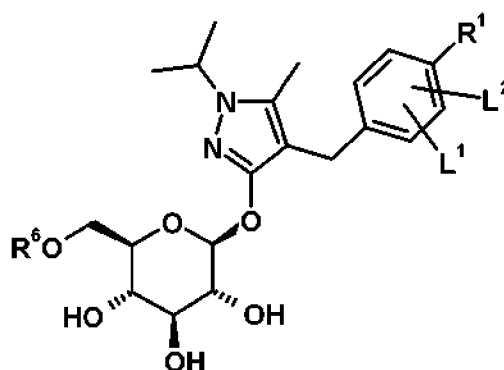
(14) un derivado de espirocetal de fórmula (14);



10

en donde R representa metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o terc-butilo;

(15) un derivado de pirazol-O-glucósido de fórmula (15)



15

en donde

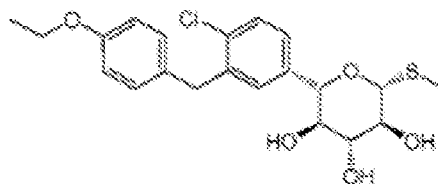
R¹ representa alcoxi C<sub>1-3</sub>,

L¹, L² representan independientemente entre sí H o F,

R⁶ representa H, (alquil C<sub>1-3</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilcarbonilo;

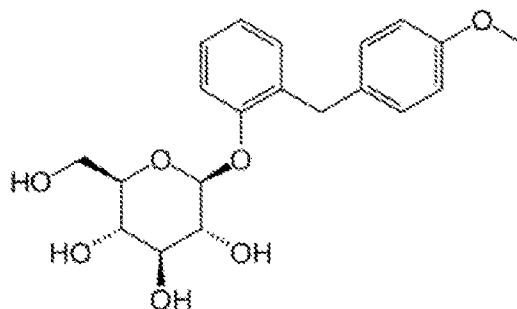
20

(16) un compuesto de fórmula (16):

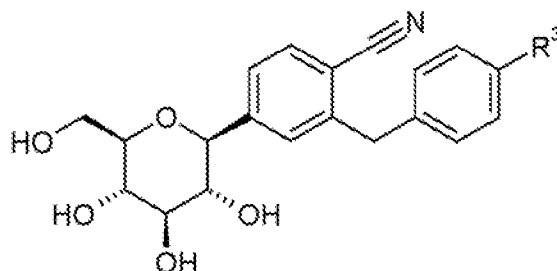


25

(17) Sergliflozina, representada por la fórmula (17):



(18) un compuesto representado por la fórmula (18):

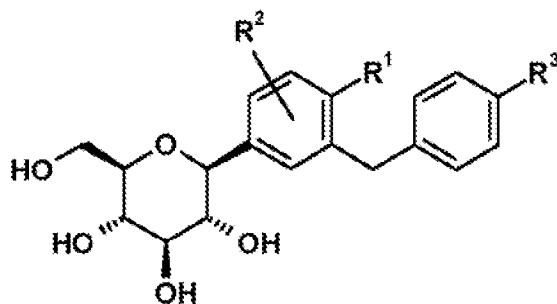


en donde:

R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi.

6. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 se seleccionan entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(1) un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (1)

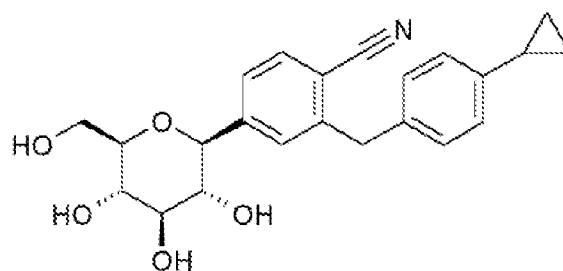


en donde R<sup>1</sup> representa ciano, Cl o metilo;

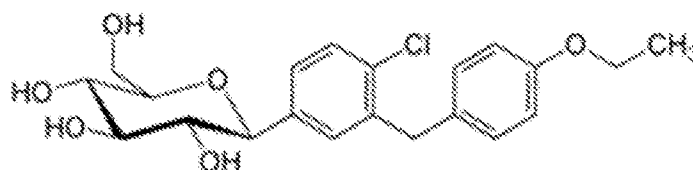
R<sup>2</sup> representa H, metilo, metoxi o hidroxilo; y

R<sup>3</sup> representa ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfanilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o ciano, o un derivado del mismo en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxycarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo;

(2) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado por la fórmula (2):

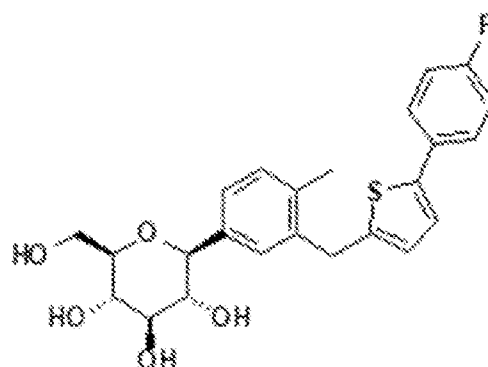


(3) Dapagliflozina, representada por la fórmula (3):



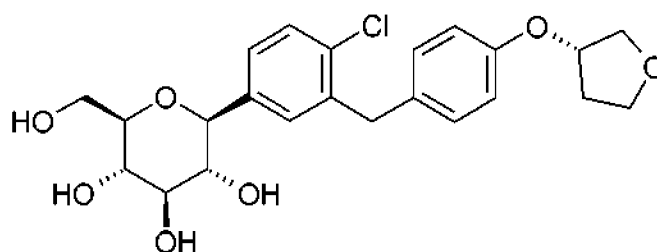
5

(4) Canagliflozina, representada por la fórmula (4):



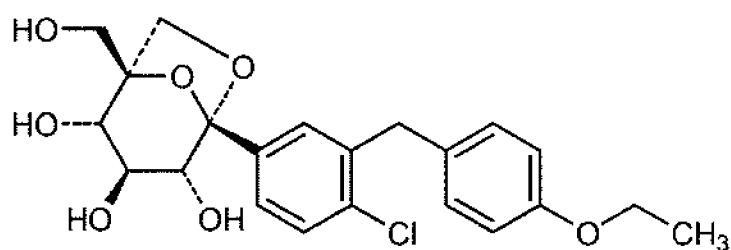
10

(5) Empagliflozina, representada por la fórmula (5):

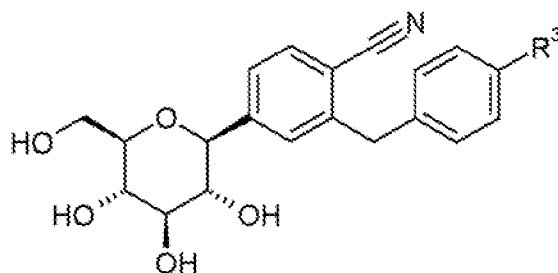


15

(9) Ertugliflozina, representada por la fórmula (9):



(18) un compuesto representado por la fórmula (18):

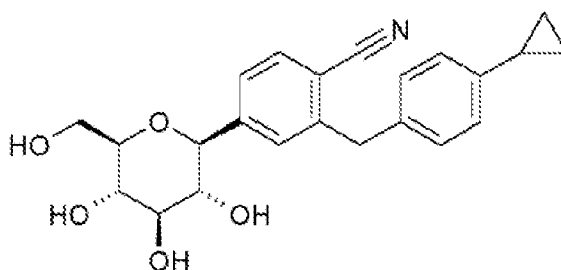


en donde:

5 R3 se selecciona entre ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi o (*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi.

7. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos son:

10 (2) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado por la fórmula (2):



15 8. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el animal felino es obeso.

9. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el animal felino padece diabetes, preferentemente prediabetes o diabetes *mellitus* de tipo 2.

20 10. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el animal felino es un gato.

25 11. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la forma cristalina farmacéuticamente aceptable de los mismos es un complejo cristalino entre los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más aminoácidos, preferentemente prolina, más preferentemente L-prolina.

30 12. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 son para administrarse por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral.

35 13. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 son para administrarse solo una vez al día.

40 14. Los uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde los uno o más inhibidores de SGLT-2 son para administrarse en combinación con insulina.

45 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos como principios activos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

Figura 1

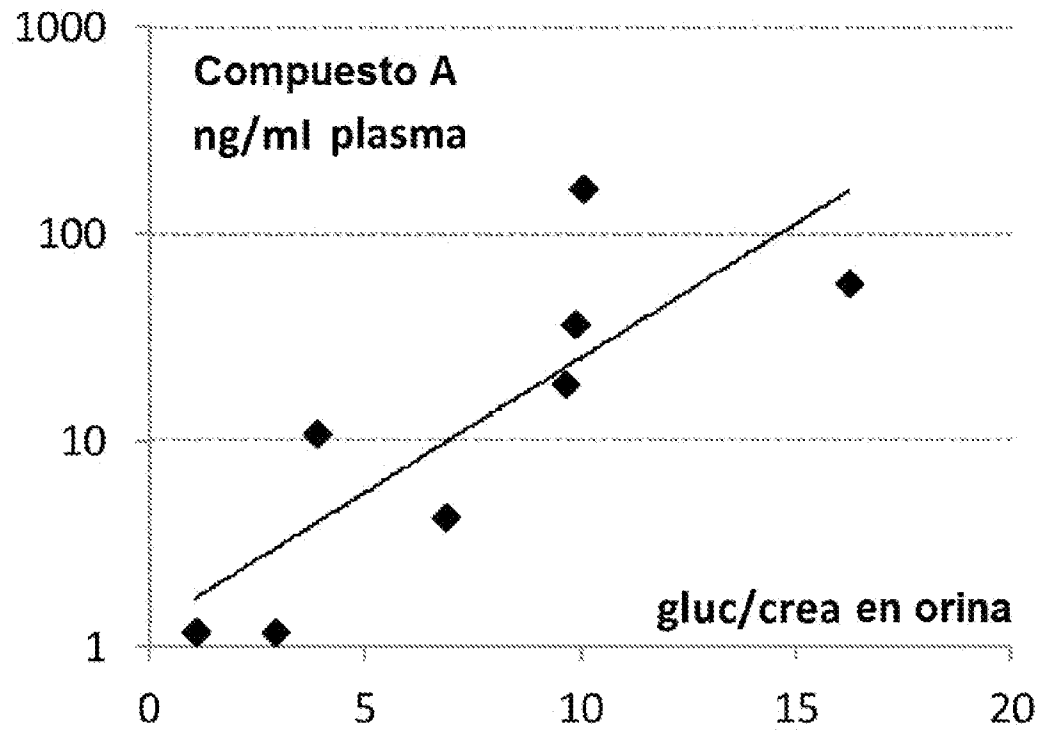
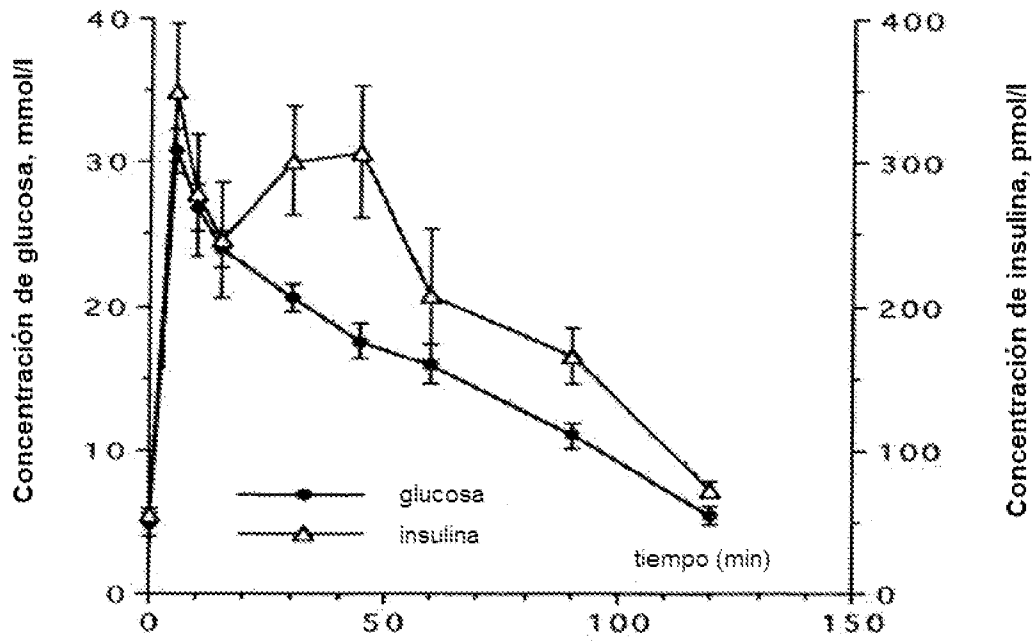


Figura 2

A



B

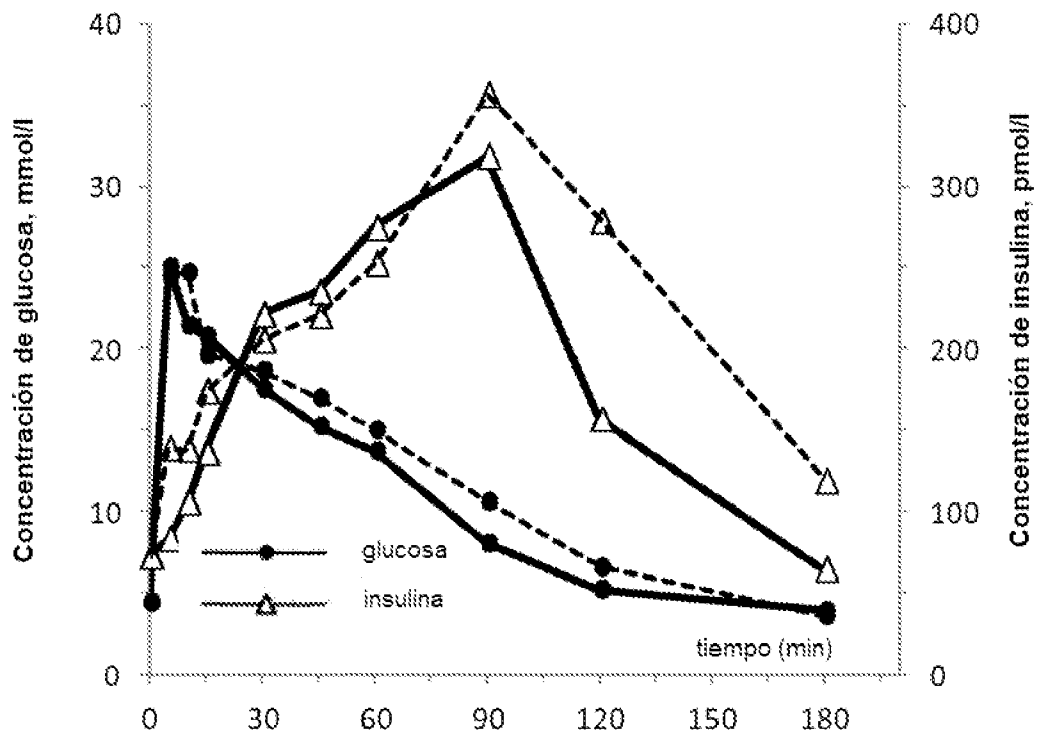
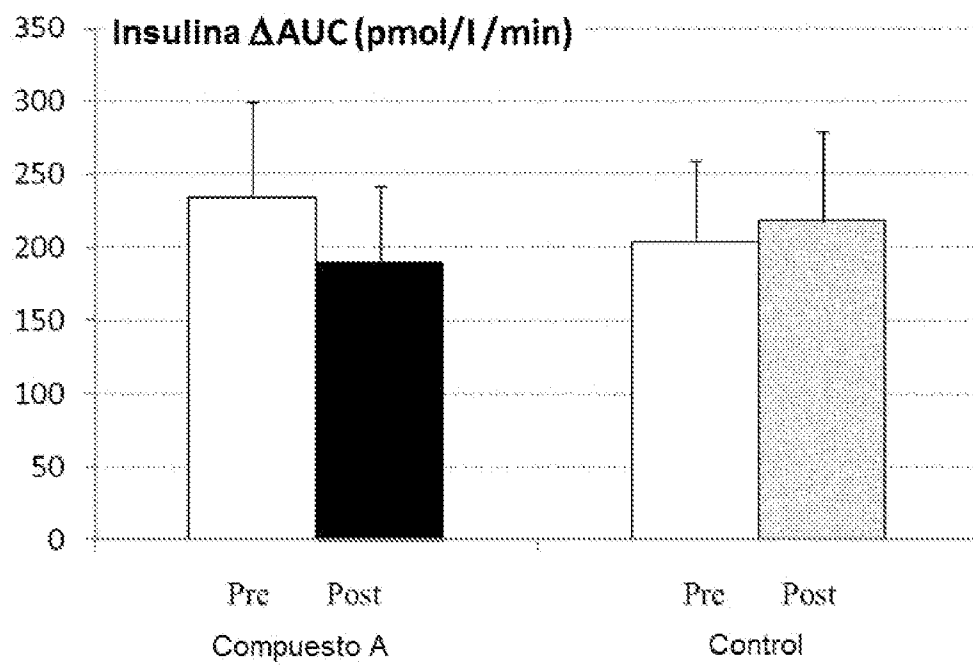


Figura 3

A



B

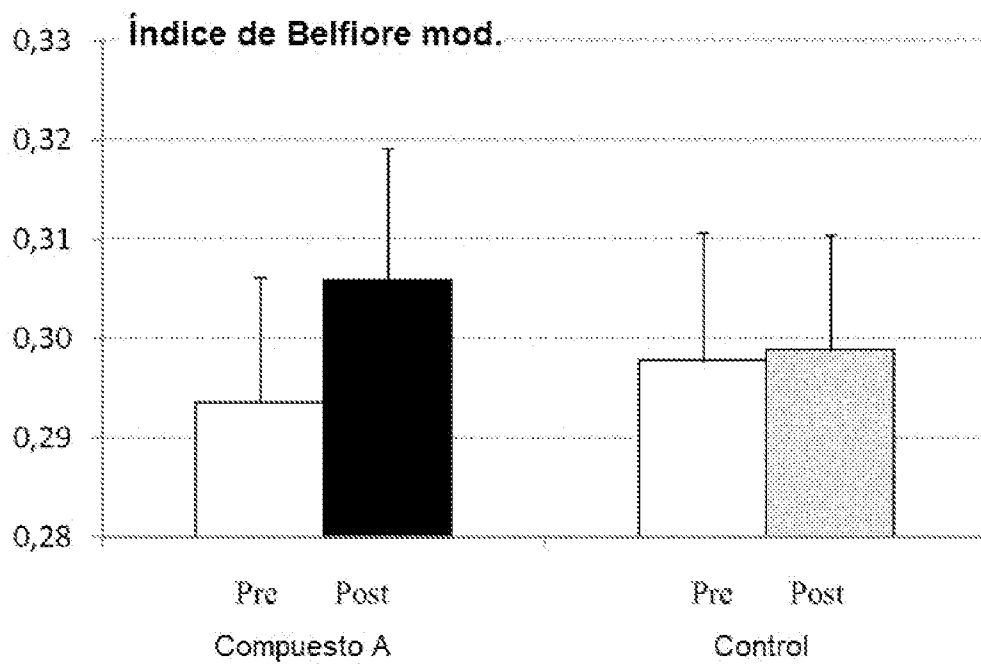




Figura 4

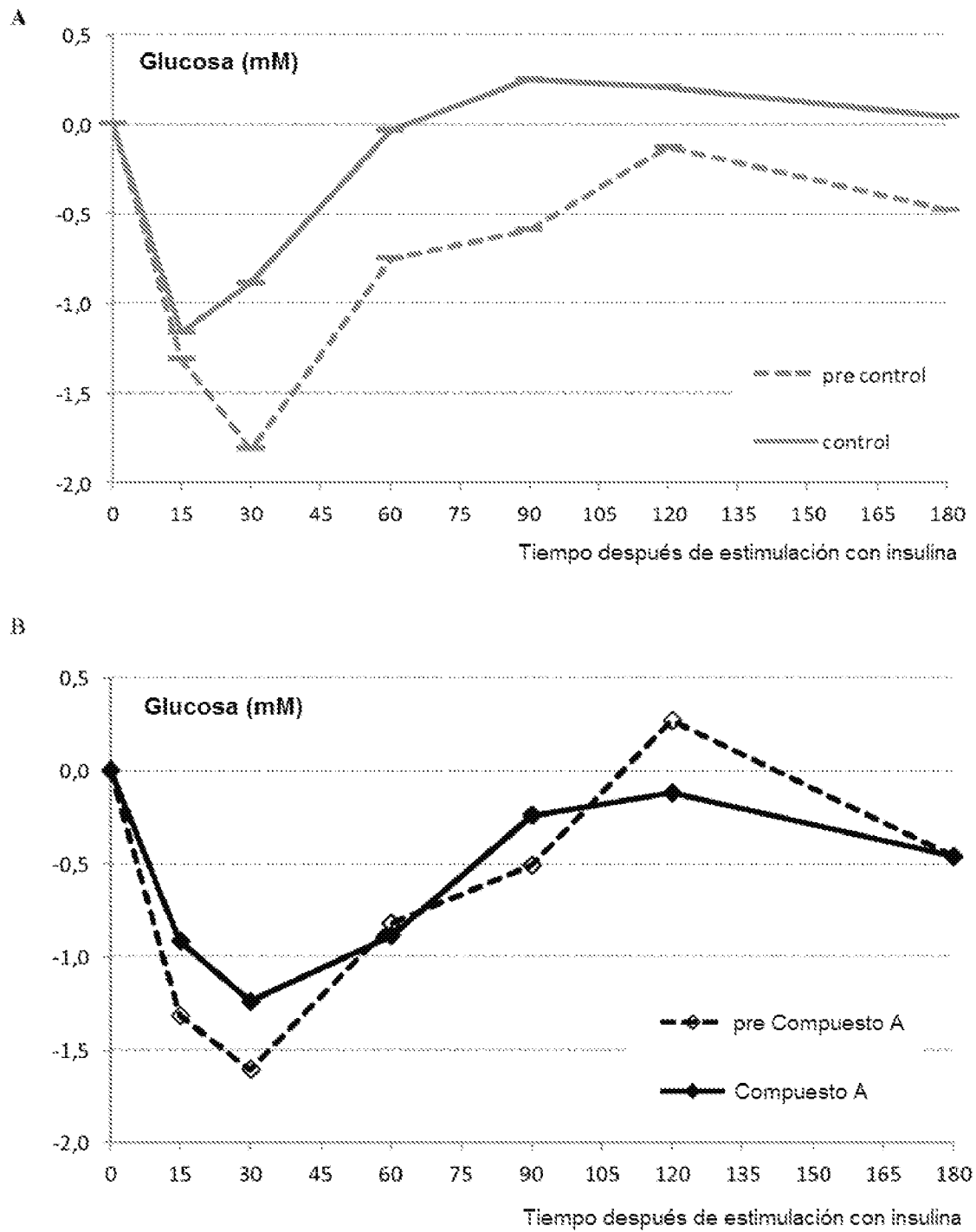


Figura 5

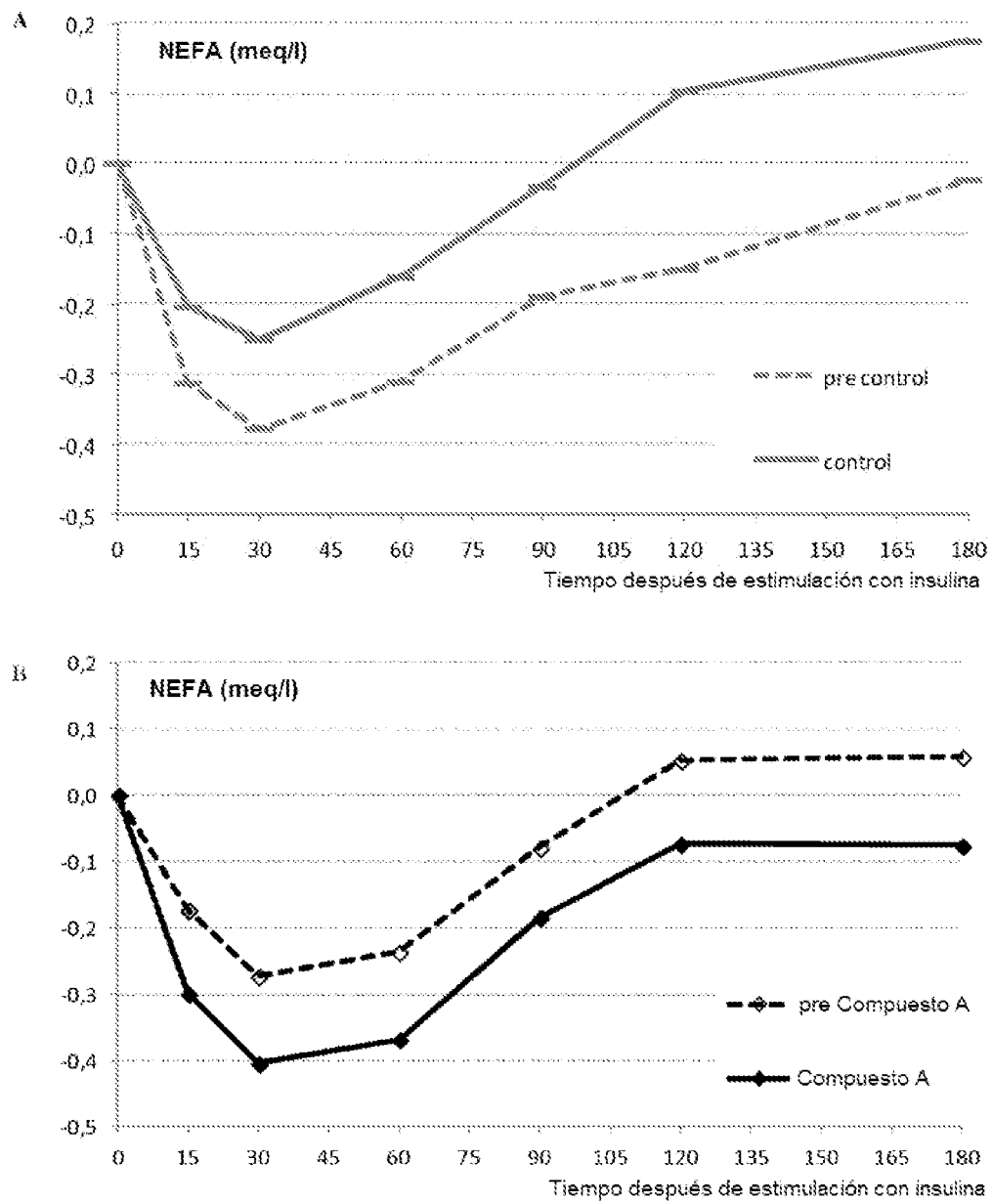


Figura 6

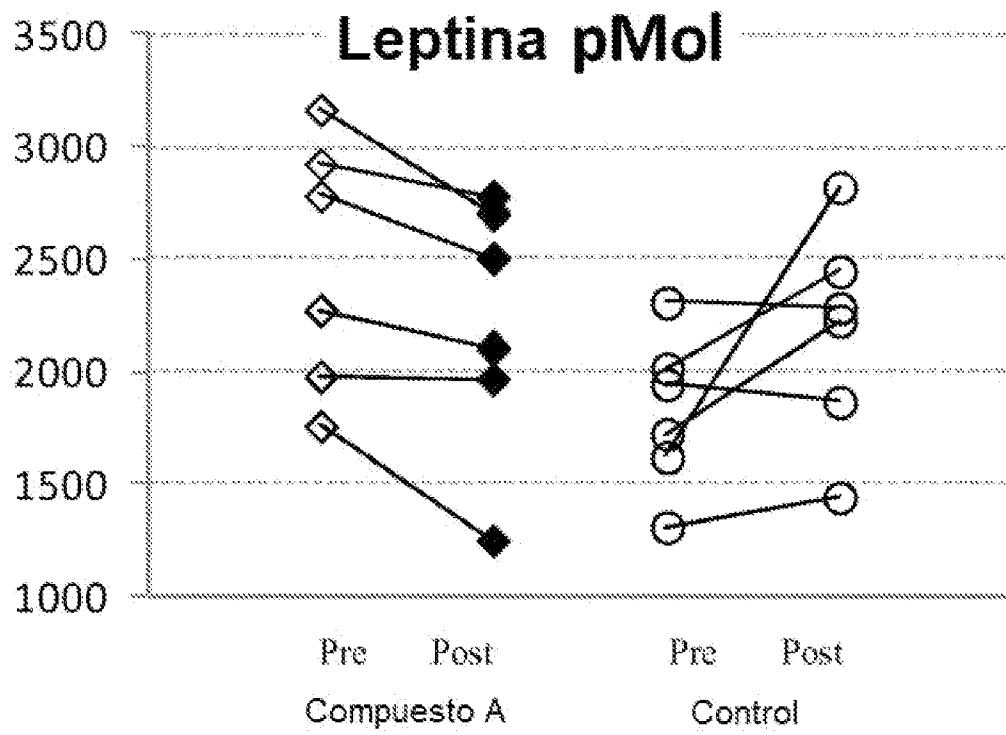


Figura 7

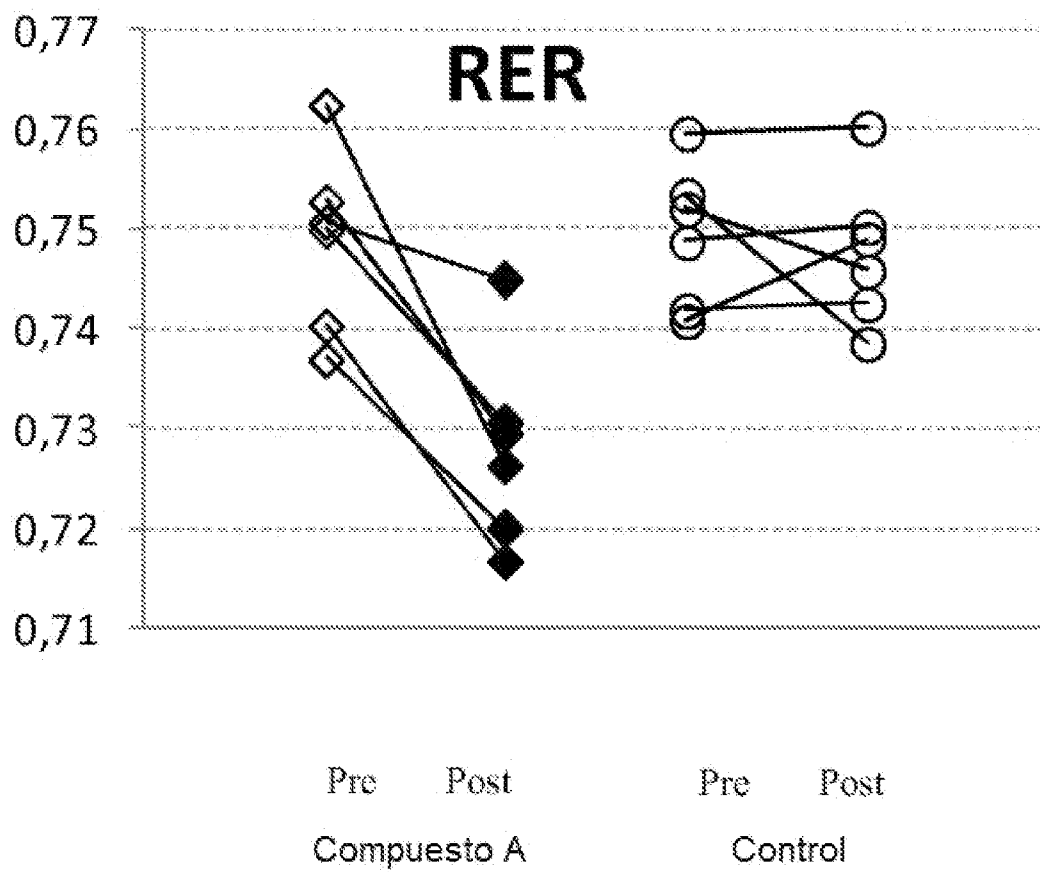


Figura 8

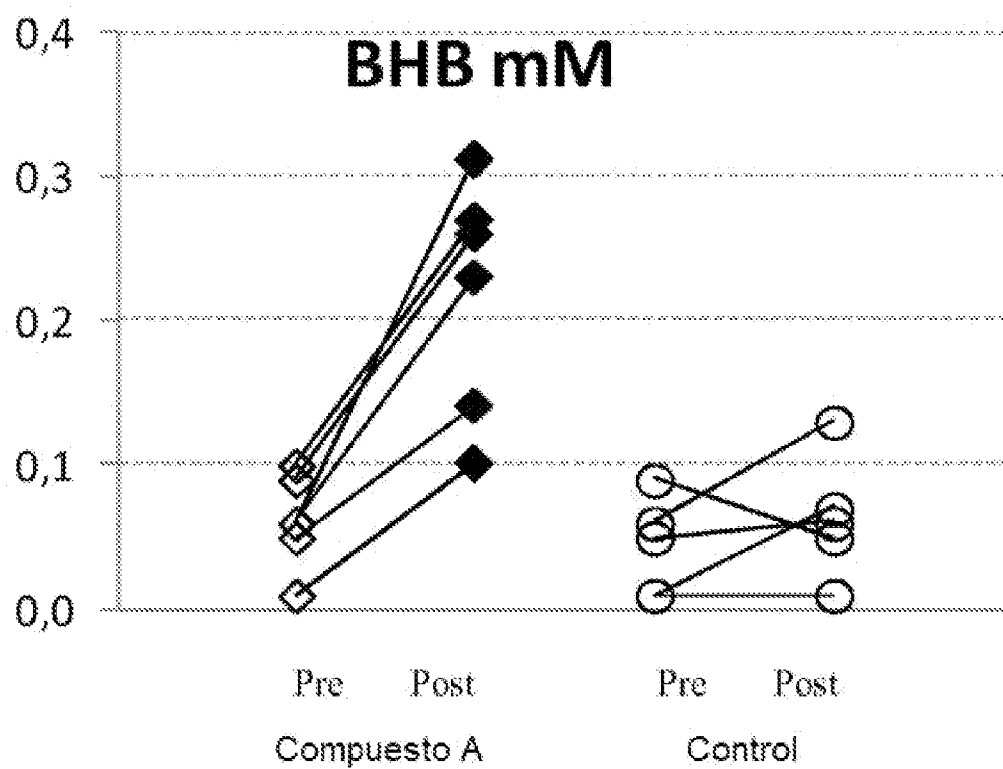


Figura 9

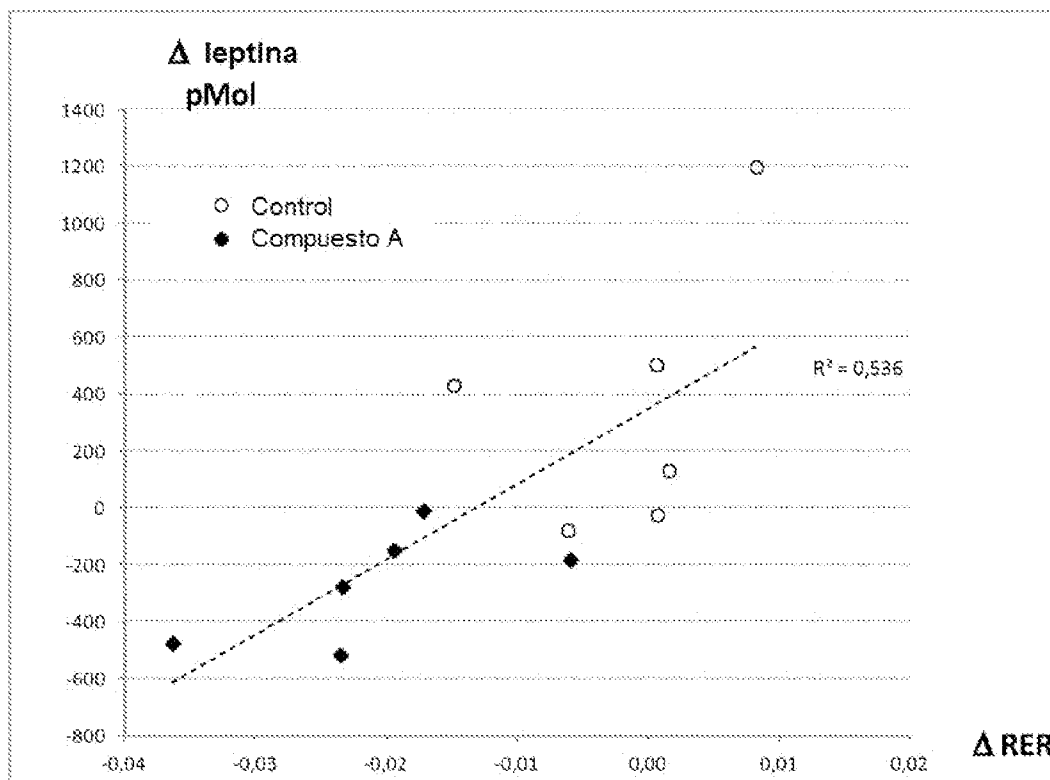


Figura 10

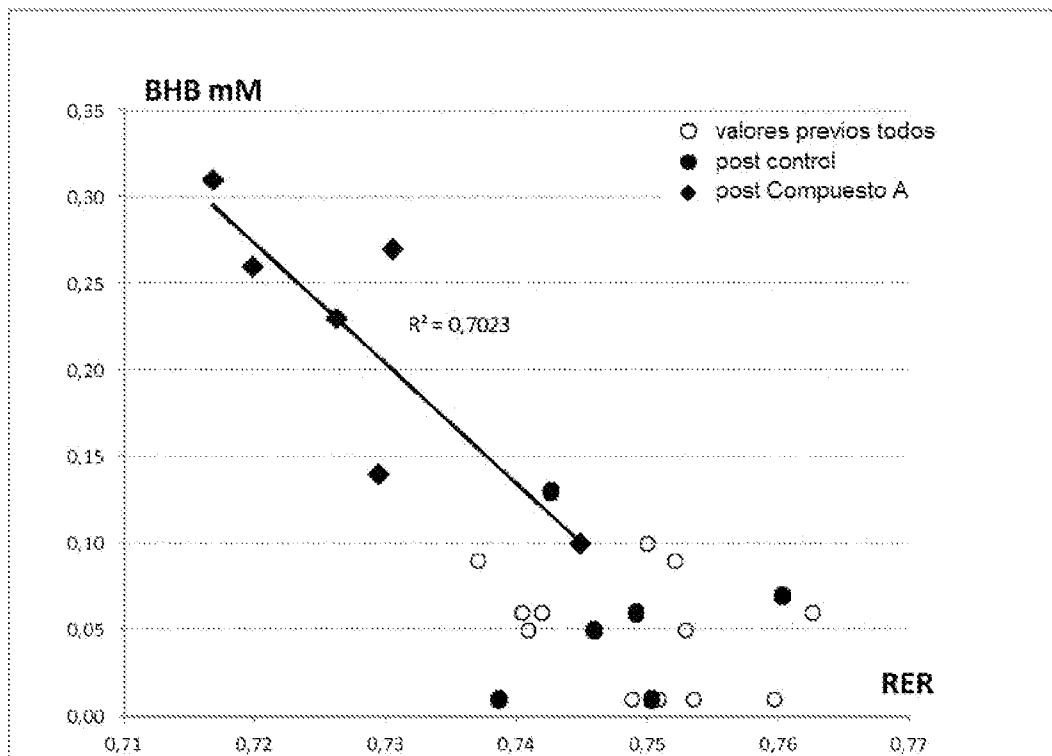


Figura 11

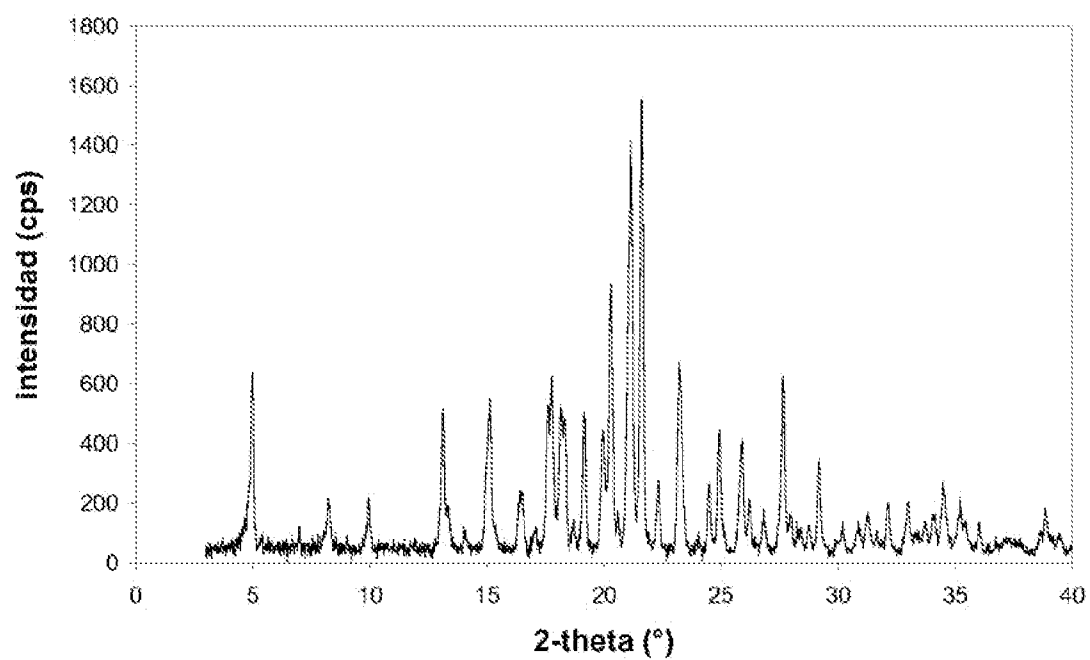




Figura 12

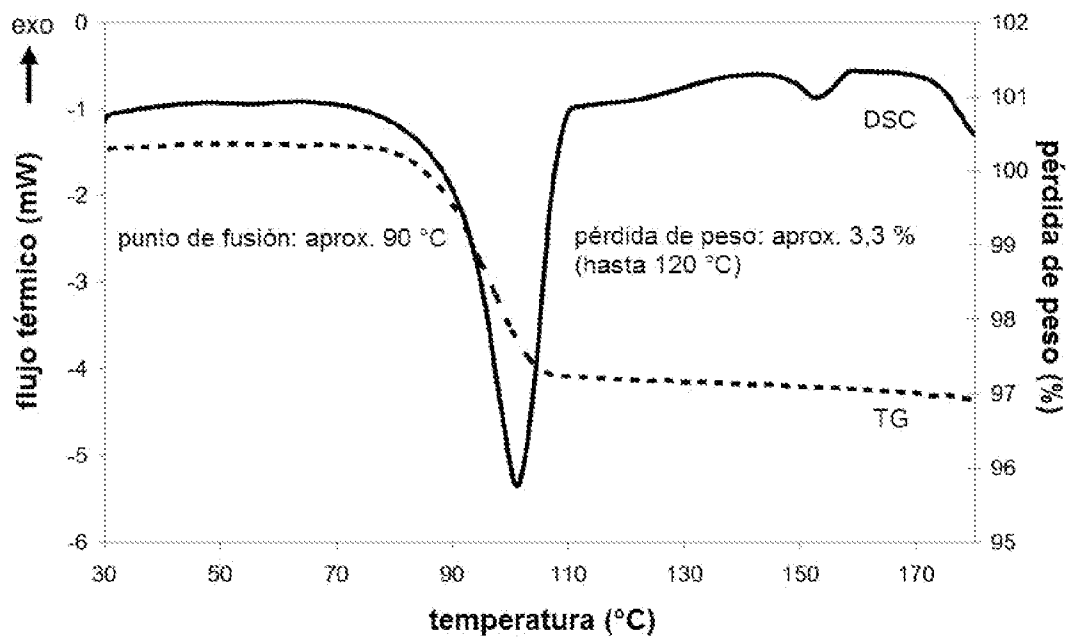


Figura 13

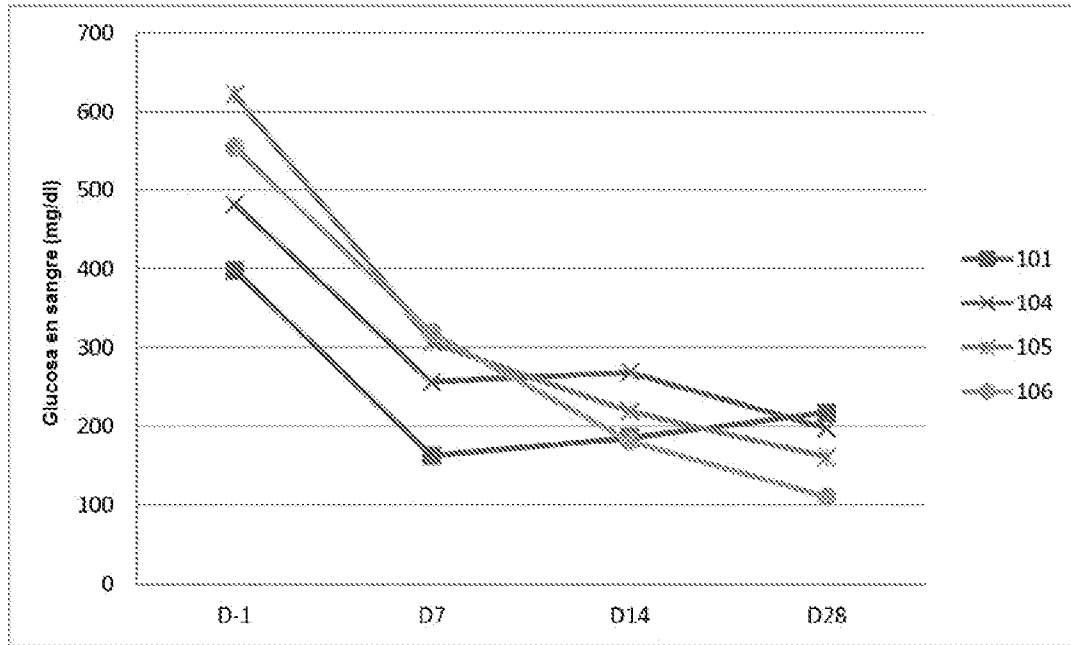


Figura 14

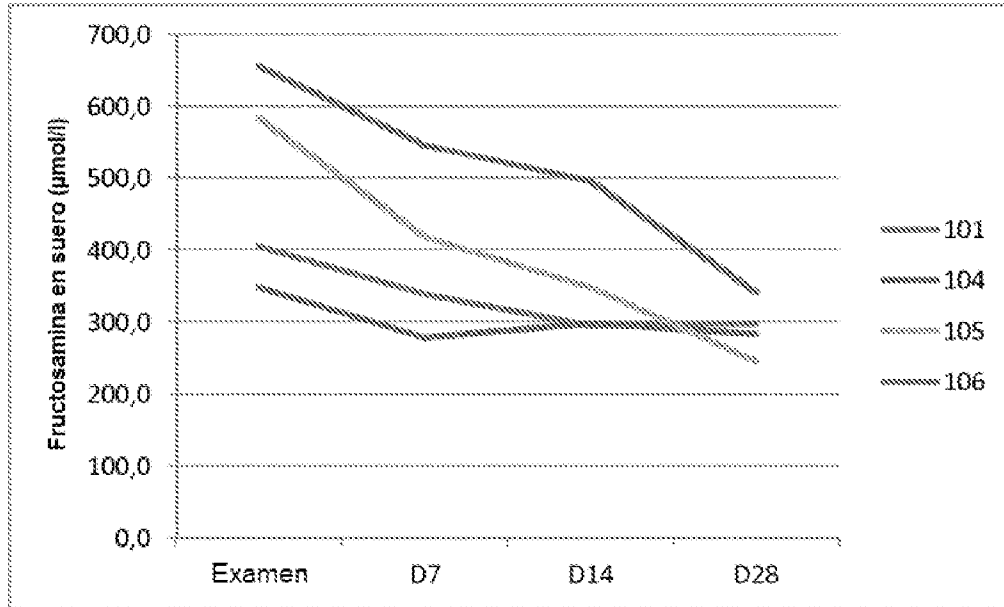


Figura 15

