



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013017314-9 B1



(22) Data do Depósito: 03/01/2012

(45) Data de Concessão: 22/10/2019

(54) Título: COMPRIMIDO COMPREENDENDO INIBIDORES DE COTRANSPORTADORES 1 E 2 DE SÓDIO-GLICOSE E GRÂNULO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/335; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 05/01/2011 US 61/430,027.

(73) Titular(es): LEXICON PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): JINLING CHEN; NASSER N NYAMWEYA; KENNETH K.H. ONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2012020042 de 03/01/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/094293 de 12/07/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/07/2013

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO INIBIDORES DE COTRANSPORTADORES 1 E 2 DE SÓDIO-GLICOSE E MÉTODOS DE USOS A presente invenção refere-se a formas de dosagem farmacêuticas úteis para a melhoria da saúde cardiovascular e/ou metabólica dos pacientes, particularmente aqueles que sofrem de diabetes tipo 2, bem como métodos para a sua fabricação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**COMPRIMIDO COMPREENDENDO INIBIDORES DE COTRANSPORTADORES 1 E 2 DE SÓDIO-GLICOSE E GRÂNULO**”.

Este pedido reivindica a prioridade para pedido de patente provisória dos EUA nº 61/430027, depositado em 5 de janeiro de 2011, cuja totalidade é incorporada aqui por referência.

1. CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a métodos para melhorar a saúde cardiovascular e / ou metabólica dos pacientes, particularmente aqueles que sofrem de diabetes tipo 2, e a compostos e composições farmacêuticas úteis no seu âmbito.

2. ANTECEDENTES

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pela elevação da glicose no soro. Uma maneira de reduzir a glucose no soro em pacientes que sofrem da doença é pela inibição da reabsorção de glicose no rim. O rim desempenha um papel importante no controle global da glucose, uma vez que a glucose é filtrada através do glomérulo a uma taxa de, aproximadamente, 8 g/h, e é quase completamente reabsorvida no túbulo proximal através de cotransportadores de sódio-glicose (SGLTs). Komoroski, B., et al. Clin Pharmacol Ther. 85(5):513-9 (2009). O cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) é um dos SGLTs de domínio transmembrana¹⁴, e é responsável pela reabsorção da maioria da glucose filtrada no glomérulo. Assim, a inibição de SGLT2 é uma abordagem racional para o tratamento de DM2. Id.

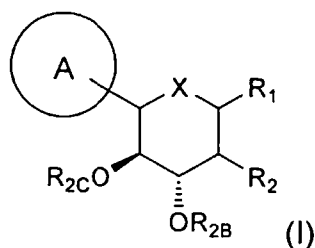
Foi relatado um grande número de inibidores de SGLT2. Ver, por exemplo, as patentes dos Estados Unidos nºs 6.414.126, 6.555.519, e 7.393.836. Um deles, dapagliflozina, tem sido administrado a doentes com DM2 com resultados promissores. Em particular, os pacientes randomizados para o composto em um estudo de 14 dias exibiram uma redução dos níveis no plasma em jejum e tolerância melhorada à glucose em relação ao placebo. Komoroski em 513. Em um estudo de 12 semanas, os pacientes randomizados para o composto apresentaram uma melhora na hemoglobina A1c,

alguma perda de peso, e alguma melhora na pressão arterial sistólica em comparação com o placebo. List, J. F., et al., Diabetes Care. 32(4): 650-7 (2009).

A maioria dos esforços farmacêuticos dirigidos à descoberta e ao desenvolvimento de inibidores de SGLT2 "tem se centrado na elaboração de inibidores seletivos para o transportador de SGLT2". Washburn, WN, Expert Opin. Ther. Patents 19(11): 1485,1499, 1486 (2009). Isto é aparentemente baseado, pelo menos em porção, no fato de que embora os seres humanos que não tenham um gene funcional TGLS2 parecem viver vidas normais - além de exibirem elevada excreção urinária de glicose - daqueles que carregam uma mutação genética do SGLT1 experimenta uma má absorção de glicose-galactose. Id. Ao contrário do SGLT2, que é expresso exclusivamente no rim humano, o SGLT1 também é expressado no intestino delgado e no coração. Id.

3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção é direcionada, em porção, a um método para melhorar a saúde cardiovascular e/ou metabólica de um paciente, que compreende administrar a um paciente que dele necessite uma quantidade segura e eficaz de um inibidor duplo de cotransportadores de sódio-glicose 1 e 2 ("inibidor duplo SGLT1/2"), que também possui uma estrutura de fórmula I:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, os vários substituintes dos quais são definidos aqui. Em uma modalidade específica, o paciente está tomando simultaneamente um outro agente terapêutico, tal como um agente antidiabético, um agente anti-hiperglicêmico, agente hipolipidêmico/ de redução dos lipídeos, agente antiobesidade, agente anti-hipertensivo ou supressor de apetite.

•

Em uma modalidade específica, a quantidade segura e eficaz é de 300 mg/dia ou menos (por exemplo, 250, 200, 150, 100, ou 50 mg/dia ou menos). Pacientes específico são diabéticos ou pré-diabéticos.

4. BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHOS

5 Certos aspectos da presente invenção podem ser entendidos com referência às figuras. As Figuras 1-10 mostram os resultados obtidos a partir de um ensaio clínico de fase 2a controlado com placebo, randomizado, duplo-cego, em que 150 mg e 300 mg de doses de (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-cloro-3- (4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol fo-
10 ram administrados oralmente em solução uma vez por dia a pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A Figura 11 mostra os resultados obtidos a partir de um ensaio clínico de fase 1, em que as formas de dosagem orais sólidas e líquidas do composto foram administradas a pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

15 A FIG. 1 mostra os níveis de glicose no plasma de pacientes no grupo de placebo e nos grupos de tratamento com 150 mg/dia e 300 mg/dia, durante o curso do estudo da Fase 2a.

A FIG. 2 mostra os resultados médios de cada grupo em um teste de tolerância à glicose administrado durante o curso do estudo.

20 A FIG. 3 mostra a área sob a curva (AUC) média do nível de glicose no plasma de cada grupo durante o curso do estudo.

A FIG. 4 mostra os resultados do valor médio do modelo de avaliação da homeostase (HOMA) de cada grupo. As medidas foram obtidas antes do início do estudo e, novamente, no dia 27.

25 A FIG. 5 mostra as medições do nível médio de glucose pós-prandial de cada grupo durante o curso do estudo.

A FIG. 6 mostra as medições do nível médio de frutossamina no plasma de cada grupo durante o curso do estudo.

30 A FIG. 7 mostra a mudança percentual média de cada grupo no nível de hemoglobina A1c durante o curso do estudo.

A FIG. 8 mostra a mudança da pressão arterial diastólica média de cada grupo conforme medido no dia 28 do estudo, em comparação com o

valor basal.

A FIG. 9 mostra a mudança na pressão sanguínea sistólica média de cada grupo conforme medido no dia 28 do estudo, em comparação com o valor basal.

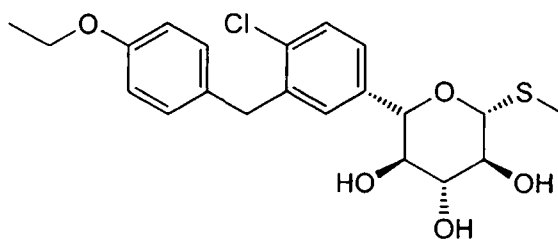
5 A FIG. 10 mostra a mudança na pressão arterial média de cada grupo conforme medido no dia 28 do estudo, em comparação com o valor basal.

10 A FIG. 11 mostra os efeitos de uma dose única de uma das duas formulações sólidas (6x50 mg, comprimidos ou 2x150 mg, comprimidos) e uma formulação líquida de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6- (metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol nos níveis totais de GLP-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, tal como determinado em um estudo de Fase 1.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA

15 Esta invenção é baseada, em porção, nos resultados obtidos a partir de um ensaio clínico de fase 2a controlado com placebo, randomizado, duplo cego, em que doses de 150 mg/dia e 300 mg/dia de um composto da invenção foram administradas por via oral em um líquido para pacientes com diabetes mellitus tipo 2. O composto era o (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6- (metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol que tem a estrutura:

20



Esta invenção é baseada ainda em resultados obtidos a partir de um ensaio clínico de fase 1 controlado com placebo, randomizado, duplo cego que comparou as formas de dosagem líquidas e sólidas do composto.

25 5.1. Definições

Salvo indicação em contrário, o termo "cerca de", quando usado em associação com um valor numérico, significa que o valor deve ser consi-

derada como incluindo o erro (por exemplo, o erro padrão), associado à obtenção ou derivação dele.

Salvo indicação em contrário, o termo "alquenila" significa um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada e/ou cíclica possuindo de 2 a 20 (por exemplo, 2 a 10 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. As porções representativas de alquenila incluem vinila, alila, 1-butenila, 2-butenila, isobutilenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-metil-1-butenila, 2-metil-2-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 1-heptenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 1-octenila, 2-octenila, 3-octenila, 1-nonenila, 2-nonenila, 3-nonenila, 1-decenila, 2-decenila e 3-decenila.

Salvo indicação em contrário, o termo "alcóxi" significa uma porção de -O-alquila. Exemplos de porções de alcóxi incluem, mas não estão limitados a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ e -O(CH₂)₅CH₃.

Salvo indicação em contrário, o termo "alquila" significa um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada e/ou cíclica ("cicloalquila") tendo de 1 a 20 (por exemplo, 1 a 10 ou 1 a 4) átomos de carbono. As porções de alquil tendo de 1 a 4 carbonos são referidos como "alquila inferior". Exemplos de porções de alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, pentila, hexila, isohexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, ^oCtila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecil e dodecil. As porções de cicloalquila podem ser monocíclicas ou multicíclicas, e exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexil e adamantila. Exemplos adicionais de porções de alquila têm porções lineares, ramificadas e/ou cíclicas (por exemplo, 1-etil-4-metil-ciclo-hexila). O termo "alquila" inclui hidrocarbonetos saturados assim como porções de alquenila e de alquinila.

Salvo indicação em contrário, o termo "alquilarila" ou "alquil-arila" significa uma porção de alquila ligada a uma porção de arila.

Salvo indicação em contrário, o termo "heteroarila" ou "alquil-heteroarila" significa uma porção de alquila ligada a uma porção de heteroa-

nila.

Salvo indicação em contrário, o termo "alquilheterociclo" ou "alquil-heterociclo" significa uma porção de alquila ligado a uma porção de heterociclo.

- 5 Salvo indicação em contrário, o termo "alquinila" significa um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica tendo de 2 a 20 (por exemplo, 2 a 20 ou 2 a 6) átomos de carbono, e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. As porções de alquinila representativos incluem acetilenila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-butinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 5-hexinila, 1-heptinila, 2-heptinila, 6-heptinila, 1-octinila, 2-octinila, 7-octinila, 1-noninila, 2-noninila, 8-noninila, 1-decinila, 2-decinila e 9-decinila.

- 15 Salvo indicação em contrário, o termo "aril" significa um anel aromático ou um sistema de anel aromático ou parcialmente aromático composto por átomos de carbono e hidrogênio. Uma porção de aril pode compreender múltiplos anéis ligados ou fundidos. Exemplos de porções de aril incluem, mas não estão limitados a, antracenila, azulenila, bifenila, fluorenila, indano, indenila, naftila, fenantrenila, fenila, 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno e tolila.

- 20 Salvo indicação em contrário, o termo "arilalquila" ou "aril-alquila" significa uma porção de arila ligado a uma porção de alquila.

Salvo indicação em contrário, o termo "inibidor duplo SGLT1/2" refere-se a um composto que tem uma razão de IC_{50} SGLT1 para IC_{50} de SGLT2 inferior a cerca de 75, 50 ou 25.

- 25 Salvo indicação em contrário, os termos "halogênio" e "halo" abrangem flúor, cloro, bromo e iodo.

- 30 Salvo indicação em contrário, o termo "heteroalquila" refere-se a uma porção de alquila (por exemplo, linear, ramificado ou cíclico), em que pelo menos um dos seus átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S).

Salvo indicação em contrário, o termo "heteroarila" significa uma porção de arila em que pelo menos um dos seus átomos de carbono foi

substituído por um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Exemplos incluem, mas não estão limitados a, acridinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, benzoquinazolinila, benzotiazolila, benzoxazolila, furila, imidazolila, indolila, isotiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxazolila, ftalazinila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridila, pirimidinila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, tetrazolila, tiazolila e triazinila.

Salvo indicação em contrário, o termo "heteroarilalquila" ou "heteroaril-alquila" significa uma porção de heteroarila ligada a uma porção de alquila.

Salvo indicação em contrário, o termo "heterociclo" refere-se a um anel monocíclico ou policíclico aromático, parcialmente aromático ou não aromático ou um sistema de anel constituído por carbono, hidrogênio e, pelo menos, um heteroátomo (por exemplo, N, O ou S). Um heterociclo pode compreender múltiplos (ou seja, dois ou mais) anéis fundidos ou ligados entre si. Heterociclos incluem heteroarila. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, benzo[1,3]dioxolila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cinolinila, furanila, hidantoinila, morfolinila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidropiridinila, tetra-hidropirimidinila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidrotiopiranila e valerolactamila.

Salvo indicação em contrário, o termo "heterocicloalquila" ou "heterociclo-alquila" refere-se a uma porção de heterociclo ligada a uma porção de alquila.

Salvo indicação em contrário, o termo "heterocicloalquila" refere-se a um heterociclo não aromático.

Salvo indicação em contrário, o termo "heterocicloalquilalquila" ou "heterocicloalquil-alquila" refere-se a uma porção de heterocicloalquila ligada a uma porção de alquila.

Salvo indicação em contrário, os termos "tratar", "administrar" e "administração" englobam a prevenção da recorrência da doença ou desordem especificadas em um paciente que já sofreu da doença ou desordem, e/ou aumentando o tempo que um paciente, que sofreu com a doença ou

desordem, permanece em remissão. Os termos englobam modulação do limiar, desenvolvimento e/ou duração da doença ou desordem, ou mudança da forma que um paciente responde a doença ou desordem.

Salvo indicação em contrário, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de ácidos ou bases não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem, mas não estão limitados a, sais metálicos feitos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou

5 sais orgânicos feitos a partir de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaina. Ácidos não tóxicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos inorgânicos e orgânicos tais como ácido acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico,

10 fórmico, fumárico, furoico, galacturônico, glucônico, glucurônico, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico e ácido p-toluenossulfônico. Ácidos não-tóxicos específicos incluem o

15 ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanossulfônico. Exemplos de sais específicos incluem assim sais de cloridrato e mesilato. Outros são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) e Remington: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

20

25

Salvo indicação em contrário, os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" contempla uma ação que ocorre antes de um paciente começar a sofrer da doença ou desordem especificada, que inibe ou reduz a gravidade da doença ou desordem. Em outras palavras, os termos abrangem a

30 profilaxia.

Salvo indicação em contrário, uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para evitar uma doença

ou condição, ou um ou mais sintomas associados com a doença ou condição, ou impedir a sua recorrência. Uma "quantidade profilaticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que proporciona um benefício profilático na prevenção da doença. O termo "quantidade profilaticamente eficaz" pode englobar uma quantidade que melhora a profilaxia em geral ou aumenta a eficácia profilática de um outro agente profilático.

Salvo indicação em contrário, o termo "IC₅₀ SGLT1" é a IC₅₀ de um composto determinado usando o ensaio de inibição do SGLT1 humano *in vitro* descrito nos Exemplos abaixo.

Salvo indicação em contrário, o termo "IC₅₀ SGLT2" é a IC₅₀ de um composto determinado usando o ensaio de inibição do SGLT2 humano *in vitro* descrito nos Exemplos abaixo.

Salvo indicação em contrário, o termo "substituído", quando usado para descrever uma estrutura ou porção química, refere-se a um derivado daquela estrutura ou porção em que um ou mais dos seus átomos de hidrogênio é substituído por um átomo, uma porção química ou um grupo funcional tal como, mas não limitados a, álcool, aldeído, alcoxi, alcaniloxi, alcóxicarbonila, alcenila, alquil (por exemplo, metila, etila, propila, t-butil), alcinila, alquilcarbonilóxi (-OC(O) alquila), amida (-C(O)NH-alquil-ou-alquilNHC(O)alquila), amidinil (-C(NH)NH-alquil ou -C(NR)NH₂), amina (primária, secundária e terciária, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), arool, arila, arilóxi, azo, carbamoil (NHC(O)O-alquila ou -OC(O)NH-alquila), carbamil (por exemplo, CONH₂, assim como CONH-alquila, CONH-arila e CONH-arilalquila), carbonila, carboxila, ácido carboxílico, anidrido de ácido carboxílico, cloreto de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por exemplo, metóxi, etóxi), guanidino, halo, haloalquil (por exemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquila, hemiacetal, imina (primário e secundário), isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxigênio (isto é, para fornecer um grupo oxo), fosfodiéster, sulfureto, sulfonamido (por exemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonil (incluindo alquilsulfonila, arilsulfonila e arilalquilsulfonila), sulfóxido, tiol (por exemplo, sulfidril, tioéter) e ureia (-NHCONH alquila). Em uma

modalidade específica, o termo substituído refere-se a um derivado daquela estrutura ou porção em que um ou mais dos seus átomos de hidrogênio é substituído com álcool, alcóxi, alquil (por exemplo, metila, etila, propila, t-butila), amida (-C(O)NH-alquil- ou alquilNHC(O) alquila), amidinil (-C(NH)NH-alquila ou -C(NR)NH₂), amina (primária, secundária e terciária, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), arila, carbamoil (-NHC(O)O-alquil- ou -OC(O)NH-alquila), carbamil (por exemplo, CONH₂, assim como CONH-alquila, CONH-arila e CONH-arilalquila), halo, haloalquil (por exemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquila, imina (primário e secundária), isocianato, isotiocianato, tiol (por exemplo, sulfidril, tioéter) e ureia (-NHCONH-alquila).

Salvo indicação em contrário, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para proporcionar um benefício terapêutico no tratamento ou na gestão de uma doença ou condição, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados com a doença ou condição. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outras terapias, que proporciona um benefício terapêutico no tratamento ou na gestão da doença ou condição. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" pode englobar uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas ou causas de uma doença ou condição, ou melhora a eficácia terapêutica de um outro agente terapêutico.

Salvo indicação em contrário, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" contempla uma ação que ocorre quando um paciente está sofrendo da doença ou desordem especificada, que reduz a gravidade da doença ou desordem, ou retarda ou diminui a progressão da doença ou desordem.

Salvo indicação em contrário, o termo "incluir" tem o mesmo significado de "inclui, mas não está limitado a" e o termo "compreende" tem o mesmo significado de "inclui, mas não está limitado a". Da mesma forma, o termo "tais como" tem o mesmo significado que o termo "tais como, mas não se limitando a".

Salvo indicação em contrário, um ou mais adjetivos, imediata-

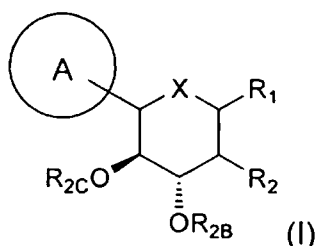
mente antes de uma série de nomes deve ser entendido como sendo aplicável a cada um dos nomes. Por exemplo, a frase "alquila, arila, ou heteroarila opcionalmente substituído" tem o mesmo significado que "alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído".

Deve ser observado que uma porção química que forma porção de um composto maior pode ser descrita aqui usando um nome geralmente reconhecido quando existe como uma única molécula ou um nome vulgarmente atribuído ao seu radical. Por exemplo, os termos "piridina" e "piridila" são atribuídos o mesmo significado quando utilizados para descrever uma porção ligada a outras porções químicas. Assim, as duas frases "XOH, em que X é piridila" e "XOH, em que X é piridina" são atribuídas o mesmo significado, e englobam os compostos de piridina-2-ol, piridina-3-ol e piridina-4-ol.

Também deve ser observado que, se a estereoquímica de uma estrutura ou de uma porção de uma estrutura não é indicada com, por exemplo, negrito ou tracejado, a estrutura ou a porção da estrutura deve ser interpretada como englobando todos os estereoisômeros do mesmo. Além disso, qualquer átomo mostrado em um desenho com valências insatisfeitas é assumido estar ligado a átomos de hidrogênio suficiente para satisfazer as valências. Além disso, as ligações químicas representadas com uma linha sólida paralela a uma linha tracejada abrangem ambas as ligações simples e duplas (por exemplo, aromática), caso as valências permitam.

5.2. Compostos

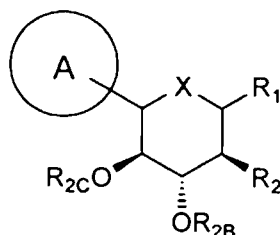
Esta invenção é direcionada, em parte, a composições compreendidas e métodos para usar inibidores duplos SGLT1/2, que também são de fórmula:



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que: A é arila, ci-

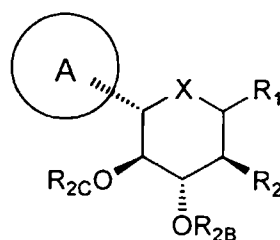
cloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O, S ou NR₃; e quando X é O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂; quando X é S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A} ou SO₂R_{1A}; quando X é NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou R_{1A}; cada R_{1A} é independentemente hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada um de R_{2A}, R_{2B}, e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, C(O) alquila, C(O)arila ou arila; R₃ é hidrogênio, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila opcionalmente substituído, e cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila opcionalmente substituído. Estes compostos podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, publicação do pedido de patentes US nºs. 20080113922 e 20080221164.

Os compostos particulares são da fórmula:

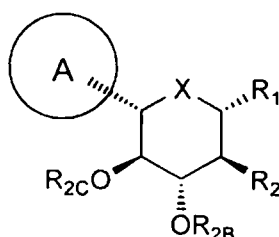


15

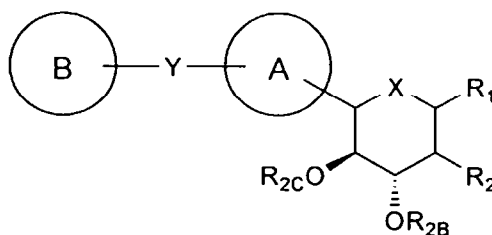
Alguns são da fórmula:



Alguns são da fórmula:

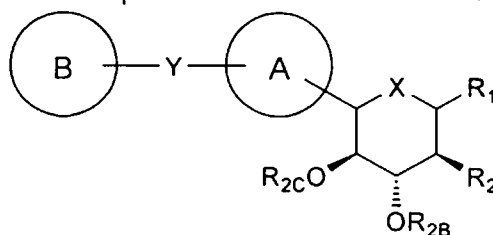


Uma modalidade da invenção engloba compostos da fórmula:

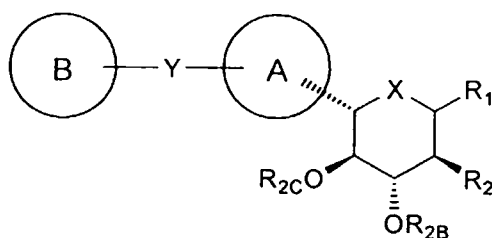


- e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído, B é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído, X é O, S ou NR₃; Y é O, S, SO, SO₂, NR₄, (C(R₅)₂)_p (C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)O-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-OC(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)-(C(R₅)₂)_q, (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q, em que X é O, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou N(R_{1A})₂; quando X é S, R₁ é hidrogênio, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A} ou SO₂R_{1A}, quando X é NR₃, R₁ é OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO₂R_{1A} ou R_{1A}; cada R_{1A} é independentemente hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada um de R_{2A}, R_{2B} e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, C(O)alquila, C(O)arila, ou arila; R₃ é hidrogênio, C(O)R_{3A}, CO₂R_{3A}, CON(R_{3B})₂ ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, cada R_{3A} é independentemente alquila ou arila opcionalmente substituído, e cada R_{3B} é independentemente hidrogênio ou alquila ou arila opcionalmente substituído, cada R₄ é independentemente hidrogênio ou alquila opcionalmente substituído, cada R₅ é independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, amino, ciano, OR_{5A}, SR_{5A}, ou alquila opcionalmente substituído, cada R_{5A} é independentemente alquila opcionalmente substituído; p é 0-3; e cada q é independentemente 0-2.

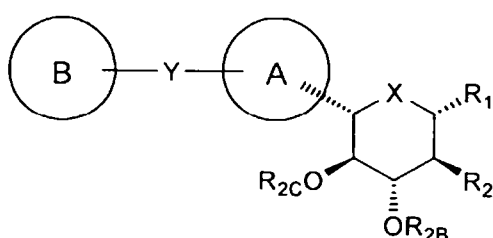
Os compostos específicos são da fórmula:



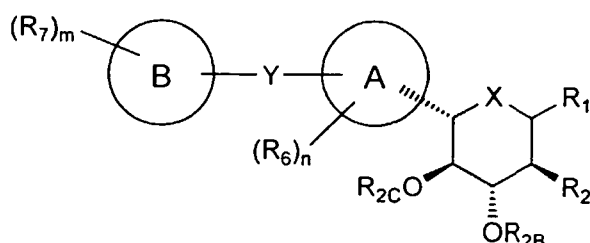
Alguns são de fórmula:



Alguns são de fórmula:

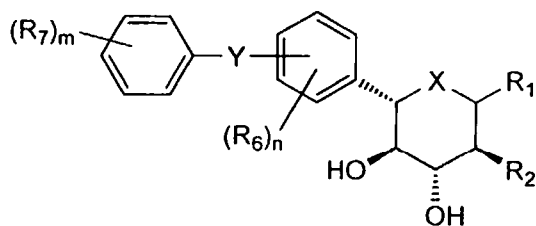


Alguns são de fórmula:

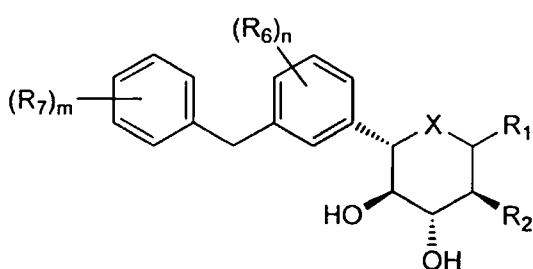


- em que: cada R_6 é independentemente hidrogênio, hidroxila, ha-
- 5 logênio, amino, ciano, nitro, $C\equiv CR_{6A}$, OR_{6A} , SR_{6A} , SOR_{6A} , SO_2R_{6A} , $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A} , CO_2H , $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$, $NH-SO_2R_{6A}$, ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, cada R_{6A} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, cada R_7 é independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, amino, ciano,
- 10 nitro, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} , SR_{7A} , SOR_{7A} , SO_2R_{7A} , $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A} , CO_2H , $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$, ou alquila, aril ou heterociclo opcionalmente substituído, cada R_{7A} é independentemente alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído, m é 1-3 e n é 1-3.

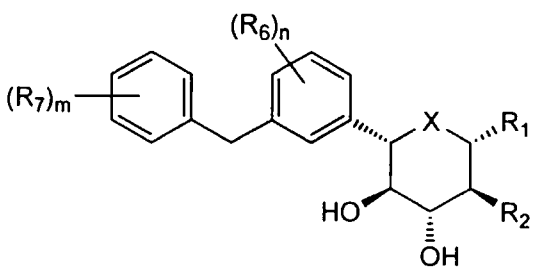
Alguns são de fórmula:



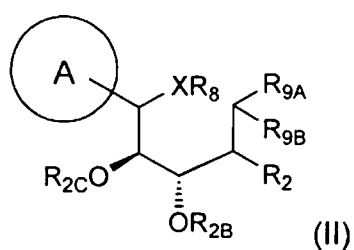
Alguns são de fórmula:



Alguns são de fórmula:



Uma modalidade da invenção engloba compostos de fórmula:



5 e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que: A é arila, cicloalquila ou heterociclo opcionalmente substituído; X é O ou NR₃; R₂ é flúor ou OR_{2A}; cada R_{2A}, R_{2B} e R_{2C} é independentemente hidrogênio, alquila op-

cionalmente substituído, C(O)alquila, C(O)arila ou arila; R_3 é hidrogênio ou alquila, arila ou heterociclo opcionalmente substituído; R_8 é hidrogênio ou C(O) R_{8A} ; R_{8A} é hidrogênio ou alquila, alcóxi ou arila opcionalmente substituído; R_{9A} e R_{9B} são cada um, independentemente, OR_{9C} ou SR_{9C}, ou em conjunto para proporcionar O, S ou NR_{9C}; cada R_{9C} é independentemente um grupo alquila, arila ou heterociclo.

No que diz respeito às várias fórmulas descritas aqui, conforme o caso, os compostos específicos da invenção são tais que A é arila ou heterociclo de 6 membros opcionalmente substituído. Em outras, A é heterociclo de 5 membros opcionalmente substituído. Em outras, A é um heterociclo bicíclico fundido opcionalmente substituído.

Em algumas, B é arila ou heterociclo de 6 membros opcionalmente substituído. Em outras, B é heterociclo de 5 membros opcionalmente substituído. Em outras, B é um heterociclo bicíclico fundido opcionalmente substituído.

Em algumas, X é O. Em outras, X é S. Em outras, X é NR₃.

Em algumas, Y é (C(R₄)₂)_p, e, por exemplo, p é 1. Em algumas, Y é (C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q e, por exemplo, cada q representa, independentemente, 0 ou 1.

Em algumas, R_1 é OR_{1A}. Em outras, R_1 é SR_{1A}. Em outras, R_1 é SOR_{1A}. Em outras, R_1 é SO₂R_{1A}. Em outras, R_1 é N(R_{1A})₂. Em outras, R_1 é hidrogênio. Em outras, R_1 é R_{1A}.

Em algumas, R_{1A} é hidrogênio. Em outras, R_{1A} é alquila opcionalmente substituído (por exemplo, alquila inferior opcionalmente substituído).

Em algumas, R_2 é flúor. Em outras, R_2 é OR_{2A}.

Em algumas, R_{2A} é hidrogênio.

Em algumas, R_{2B} é hidrogênio.

Em algumas, R_{2C} é hidrogênio.

Em algumas, R_3 é hidrogênio. Em outras, R_3 é alquila inferior opcionalmente substituído (por exemplo, metil opcionalmente substituído).

Em algumas, R_4 é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente

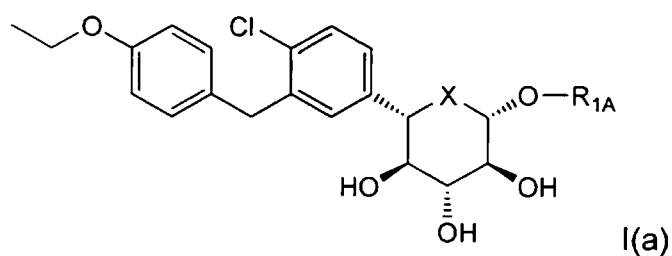
substituído.

Em algumas, cada R_5 é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituído (por exemplo, metila, etila, CF_3).

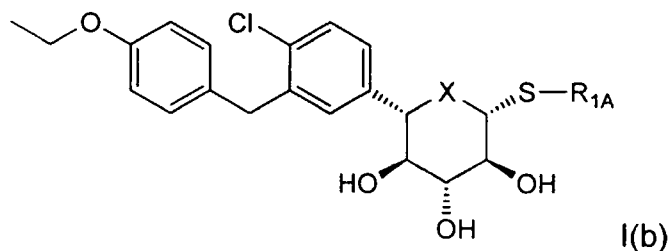
Em algumas, R_6 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, OR_{6A} ou, opcionalmente, alquila inferior substituído (por exemplo, opcionalmente, metila, etila ou isopropila halogenada). Em algumas, R_6 é hidrogênio. Em algumas, R_6 é halogênio (por exemplo, cloro). Em algumas, R_6 é hidroxila. Em algumas, R_6 é OR_{6A} (por exemplo, metóxi, etóxi). Em algumas, R_6 é metil opcionalmente substituído (por exemplo, CF_3).

Em algumas, R_7 é hidrogênio, $C\equiv CR_{7A}$, OR_{7A} ou alquila inferior opcionalmente substituída (por exemplo, opcionalmente, metila, etila ou isopropila halogenada). Em algumas, R_7 é hidrogênio. Em algumas, R_7 é $C\equiv CR_{7A}$ e R_{7A} é, por exemplo, arila ou heterociclo monocíclico opcionalmente substituído (por exemplo, com alquila inferior ou halogênio). Em algumas, R_7 é OR_{7A} (por exemplo, metóxi, etóxi). Em algumas, R_7 é acetilenilo ou metila ou etila opcionalmente substituído.

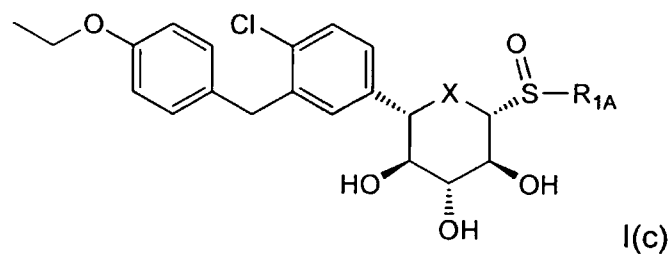
Compostos específicos da invenção são de fórmula:



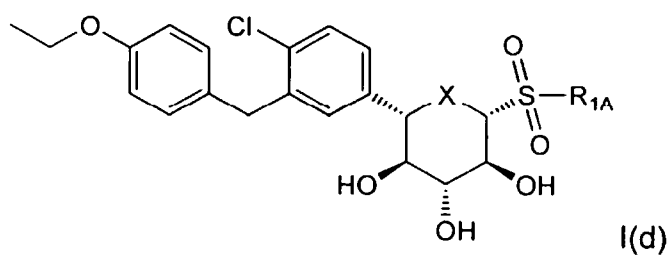
Outros são de fórmula:



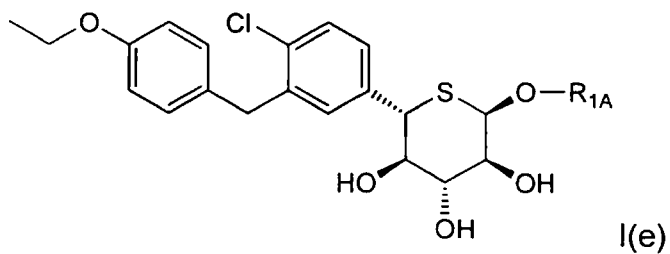
Outros são de fórmula:



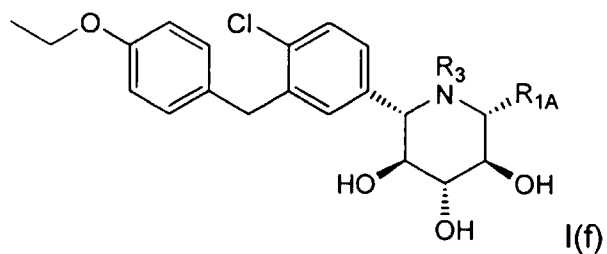
Outros são de fórmula:



Outros são de fórmula:



Outros são de fórmula:



Em particular, os compostos de fórmulas I(a)-(d), X é O. Em outras, X é S. Em outras, X é NR₃ e R₃ é, por exemplo, hidrogênio. Em particular, os compostos de fórmulas I(a)-(f), R_{1A} é hidrogênio. Em outras, R_{1A} é metila ou etila opcionalmente substituído.

Os compostos específicos da invenção incluem:

- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metilsulfonil)-tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibenzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetra-hidro-piran-2,3,4,5-tetraol;
- 10 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-etóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-isopropóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- 20 N-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-il]-N-propil-acetamida;
- oxima de (2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2,3,4,5-tetra-hidróxi-pentanal;
- oxima de (3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-ona;
- 25 (2S,3R,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-5-fluoro-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4-diol;
- (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-hidróxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- 30 (2S,3R,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-hidróxi-benzil)-fenil]-piperidina-

- 3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 etanosulfinil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 5 etanosulfonil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 Éster de ácido acético (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-
 Cloro-3-(4 etóxi-benzil)-fenil]-2-metilsulfanil-tetra-hidro-piran-3-ila;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 metanosulfonil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 10 1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-
 trihidróxi-piperidin-1-il}-etanol;
 Metil éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-
 fenil]-3,4,5-trihidróxi-piperidina-1-carboxílico;
 Amida alil de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-
 15 fenil]-3,4,5-trihidróxi-piperidina-1-carboxílico;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-metil-
 piperidina-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-1-
 metil-piperidina-3,4,5-triol;
 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-
 metoxitetra-hidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 25 hidroximetil-1-metil-piperidina-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-
 piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-hidróxi-
 etoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 30 (3S,4R,5R,6S)-2-Benzilóxi-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-
 tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-(4'-Etóxi-bifenil-3-il)-6-metóxi-tetra-hidro-piran-

- 3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-metóxi-etoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol
 5 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-dimetilamino-etoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-propilsulfanil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 10 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-imidazol-1-il-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 Metil éster de ácido {(3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-iloxi}-acético;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(4-metil-piperidin-1-il)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 15 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-fenóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 20 N-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-il]-N-metil-acetamida;
 Éster de ácido acético (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetóxi-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-2-metóxi-tetra-hidro-piran-3-il;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-fenoxi)-fenil]-6-metóxi-tetra-
 25 hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metóxi-fenilsulfanil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-metóxi-benzenosulfinil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 30 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(3-hidróxi-propoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-

- hidroxietilsulfanil)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-mercapto-
 etoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,3-dihidróxi-
 5 propoxi)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metóxi-etoxi)-benzil]-fenil]-6-
 metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 etilsulfanil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 metilsulfanil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 [2-Cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-trihidróxi-6-metóxi-tetra-
 hidro-piran-2-il)-fenil]-(4-etóxi-fenil)-metanona;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-hidróxi-metil]-
 15 fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-4-metil-fenil]-6-metóxi-tetra-
 hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2-metilsulfanil-etoxi)-benzil]-
 fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 20 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(piridin-4-iloxi)-benzil]-fenil]-6-
 metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-[(Z)-propilimina]-
 metil]-fenil)-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(thiazol-2-yloxy)-benzil]-fenil]-6-
 25 metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(pirimidin-5-iloxi)-benzil]-fenil]-6-
 metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-Cloro-3-[4-(2,6-dimetóxi-pirimidin-4-iloxi)-
 benzil]-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 30 2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-
 trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-ilsulfanil)-acetamida;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(furan-2-

- ilmetilsulfanil)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[(4-etóxi-fenil)-imino-metil]-fenil}-
 6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[(4-Etóxi-fenil)-hidróxi-metil]-fenil}-6-
 5 metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 Benzil éster de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-
 benzil)-fenil]-3,4,5-tri-hidróxi-piperidina-1-carboxílico;
 Alquilamida de ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-
 fenil]-3,4,5-tri-hidróxi-piperidina-1-carboxílico;
 10 N-(2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-
 trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-ilsulfanil]-etil)-acetamida;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2,2,2-
 trifluoro-etilsulfanil)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-Cloro-3-[1-(4-etóxi-fenil)-1-hidróxi-etil]-
 15 fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 Éster de ácido dimetil-tiocarbámico O-{4-[2-Cloro-5-
 ((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidróxi-6-metóxi-tetra-hidro-piran-2-il)-benzil]-fenila};
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-Etóxi-fenil)-etil]-fenil}-6-metóxi-tetra-
 hidro-piran-3,4,5-triol;
 20 Éster de ácido dietil-ditiocarbámico (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-
 Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-il;
 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-Cloro-3-{4-[(R)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-
 benzil}-fenil)-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-
 25 etanosulfinil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-((S)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-
 benzil]-fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-benzil]-
 fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 30 (2S,3R,4R,5S)-2-(4-Cloro-3-{4-hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-
 alil]-benzil}-fenil)-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzil]-

- fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-metanosulfinil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3S,4S,5R)-1-Benzil-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-
- 5 piperidina-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Benzilóxi-etoxi)-benzil]-4-Cloro-fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-Hidróxi-etoxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
- 10 (2S,3R,4R,5S)-2-{4-Cloro-3-[4-(2-hidróxi-etoxi)-benzil]-fenil}-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-piperidin-1-il]-acetamida;
 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-isobutil-
- 15 piperidina-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(2-metil-tetra-hidro-furan-3-ilsulfanil)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 Ácido (R)-2-Amino-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-tetra-hidro-piran-2-ilsulfanil]-propiónico;
- 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-ciclopentilsulfanil-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-ciclohexilsulfanyl-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-(3-metil-
- 25 butilsulfanil)-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-Etóxi-benzil)-fenil]-6-metóxi-tetra-hidro-piran-3,4,5-triol;
 1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-piperidin-1-il]-etanona;
- 30 Benzil éster e ácido (2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-tri-hidróxi-piperidina-1-carboxílico;
 (2S,3S,4S,5R)-1-Benzil-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-

piperidina-3,4,5-triol;

2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-3,4,5-trihidróxi-piperidin-1-il)-acetamida;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-1-isobutil-piperidina-3,4,5-triol;

(3S,4R,5R)-2-[4-Cloro-3-(4-etóxi-benzil)-fenil]-6-hidroximetil-piperidina-3,4,5-triol;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um determinado inibidor duplo SGLT1/2 é o (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os requerentes verificaram que este composto tem uma razão IC₅₀ SGLT1: IC₅₀ de SGLT2 de cerca de 20. Formas sólidas cristalinas deste composto são descritas na Publicação do Pedido Internacional Nº WO 2010/009197, e incluem formas anidras 1 e 2.

A forma anidra cristalina 1 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)-tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol tem uma endotermia de calorimetria diferencial de varredura (DSC) de cerca de 124° C. Neste contexto, o termo "cerca" significa $\pm 5,0^\circ$ C. Em uma modalidade, a forma apresenta um padrão de difração de raios X de pós (XRPD) que compreende picos a um ou mais de cerca de 4,0, 8,1, 9,8, 14,0 e/ou 19,3 graus 2 θ . Neste contexto, o termo "cerca" significa $\pm 0,3$ grau.

A forma anidra cristalina 2 tem uma endotermia de DSC a cerca de 134° C. Neste contexto, o termo "cerca" significa $\pm 5,0^\circ$ C. Em uma modalidade, a forma proporciona um padrão de XRPD que compreende picos a um ou mais de cerca de 4,4, 4,8, 14,5, 14,7, 15,5, 21,2, 22,1 e/ou 23,8 graus 2 θ . Neste contexto, o termo "cerca" significa $\pm 0,3$ grau.

5.3. Métodos de uso

Esta invenção engloba métodos para melhorar a saúde cardiovascular e/ou metabólica de um paciente, os quais compreendem a administração a um paciente que dele necessite uma quantidade segura e eficaz de um inibidor duplo SGLT1/2 da invenção.

Os pacientes que necessitam de tal melhoria incluem aqueles

que sofrem de doenças ou desordens, tais como aterosclerose, doença cardiovascular, diabetes (tipo 1 e 2), desordens associadas com a hemoconcentração (por exemplo, hemocromatose, policitemia vera), hiperglicemia, hipertensão, hipomagnesemia, hiponatremia, desordens de lípidio, obesidade, insuficiência renal (por exemplo, insuficiência renal de fase 1, 2, ou 3) e síndrome de X. Os pacientes específicos sofrem ou estão em risco de sofrer de diabetes mellitus tipo 2.

Em uma modalidade da invenção, a administração proporciona uma diminuição na glicose plasmática do paciente. Em uma modalidade, a administração proporciona uma tolerância à glicose oral melhorada no paciente. Em uma modalidade, a administração reduz o nível de glicose plasmática pós-prandial do paciente. Em uma modalidade, a administração reduz o nível de frutossamina plasmática do paciente. Em uma modalidade, a administração reduz o nível de HbA1c do paciente. Em uma modalidade, a administração reduz a pressão sanguínea do paciente (por exemplo, pressão arterial sistólica e diastólica). Em uma modalidade, a administração reduz os níveis de triglicérides do paciente.

Em uma modalidade específica, o paciente está tomando simultaneamente outro agente terapêutico. Outros agentes terapêuticos incluem os agentes terapêuticos conhecidos úteis no tratamento dos distúrbios mencionados acima, incluindo: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos, agentes hipolipidêmicos/hipolipemiantes, agentes anti-obesidade, agentes anti-hipertensivos e supressores do apetite.

Exemplos de agentes antidiabéticos adequados incluem as biguanidas (por exemplo, metformina, fenformina), inibidores da glucosidase (por exemplo, acarbose, miglitol), insulinas (incluindo secretagogos de insulina e os sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por exemplo, repaglinida), sulfonilureias (por exemplo, glimepirida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida e glipizida), combinações de hexametilenobiguanida/gliburida (por exemplo, Glucovance), tiazolidinedionas (por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas PPAR-gama, agonistas duplos PPAR-alfa/ gama, inibidores da glicogênio fosforilase, inibi-

dores da proteína de ligação de ácidos graxos (aP2), peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) ou outros agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de dipeptidil-peptidase IV (DPP4).

Exemplos de meglitinidas incluem nateglinida (Novartis) e
5 KAD1229 (PF/Kissei).

Exemplos de tiazolidinadionas incluem MCC-555 da Mitsubishi (revelado na Patente dos EUA. Nº 5.594.016), GL-262570 Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer), darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J &J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sank-
10 yo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) ou YM-440 (Yamanouchi).

Exemplos de agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama e agonistas duais PPAR-alfa/gama incluem muraglitazar, peliglitazar, AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), bem como os descritos por Murakami et al, Diabetes 47, 1841-1847 (1998), WO 01/21602 e na Patente dos
15 EUA. Nº 6653314.

Exemplos de inibidores de aP2 incluem os descritos no pedido Ser. dos EUA. Nº 09/391053, depositado em 07 setembro de 1999, e no pedido Ser. dos EUA. Nº 09/519079, depositado em 06 março de 2000, empregando doses conforme estabelecido aqui.
20

Exemplos de inibidores DPP4 incluem sitagliptina (Janiuvia[®], Merck), a vildagliptina (Galvus[®], Novartis), saxagliptina (Onglyza[®], BMS-477118), linagliptina (BI-1356), dutogliptina (PHX1149T), gemigliptina (LG Life Sciences), alogliptina (SYR-322, Takeda), os revelados em
25 WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (Probiodrug), WO99/67278 (Probiodrug) e WO99/61431 (Probiodrug), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino] etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como descrito por Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al, Bioorg & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540), 2-cianopirrolididas e 4-
30 cianopirrolididas, como descrito por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., vol. 6, No. 22, pp. 1163-1166 e 2745-2748 (1996), os compostos reve-

lados nos pedidos Ser. dos EUA nº 10/899641, WO 01/868603 e Pat. Dos EUA Nº 6395767, empregando doses tal como estabelecidas nas referências acima.

Exemplos de agentes anti-hiperglicêmicos incluem peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1), GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (tal como descrito na Patente dos EUA. Nº 5614492), exenatida (Amilina/Lilly), LY-315902 (Lilly), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zelândia Pharmaceuticals A /S), CJC-1131 (Conjuchem Inc.) e os compostos revelados no WO 03/033671.

Exemplos de agentes hipolipidêmicos/hipolipemiantes incluem os inibidores de MTP, inibidores de HMG-CoA redutase, inibidores da esqualeno sintetase, derivados de ácido fibríco, inibidores de ACAT, inibidores de lipoxigenase, inibidores da absorção de colesterol, inibidores do co-transportador de ácido biliar/Na⁺, reguladores positivos da atividade do receptor de LDL, sequestrantes de ácidos biliares, proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, inibidores de CETP, tais como CP-529414 (Pfizer) e JTT-705 (Akros Pharma)), e ácido nicotínico e seus derivados.

Exemplos de inibidores de MTP incluem os revelados na Patente dos EUA Nº 5595872, Pat. dos EUA Nº 5739135, Pat. dos EUA Nº 5712279, Pat. dos EUA Nº 5760246, Pat. dos EUA Nº 5827875, Pat. dos EUA Nº 5885983 e Pat. dos EUA. Nº 5962440.

Exemplos de inibidores da HMG-CoA redutase incluem mevastatina e compostos relacionados, como os descritos na Patente dos EUA. No. 3.983.140, lovastatina (mevinolina) e compostos relacionados, tais os como descritos na Patente dos EUA. No. 4.231.938, pravastatina e compostos relacionados, tais como os descritos na Patente dos EUA. No. 4.346.227, simvastatina e compostos relacionados, tal como os descritos na Patente dos EUA. Nº s 4448784 e 4450171. Outros inibidores de HMG-CoA redutase que podem ser usados aqui incluem, mas não estão limitados a, fluvastatina, descrita na Patente dos EUA. No. 5.354.772, cerivastatina, tal como descrita na Patente dos EUA. Nºs 5.006.530 e 5.177.080, atorvastatina, tal como descrita na Patente dos EUA. Nºs 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 e

5.686.104, atavastatin (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como descrita na Patente dos EUA. No. 5.011.930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), tal como divulgada na Patente dos EUA No. 5.260.440, e compostos de estatina relacionados divulgados na Patente dos EUA N° 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como revelado na Patente dos EUA N° 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como revelados no pedido PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il substituído)-alquil]piran-2-onas e seus derivados, como descrito em Pat. dos EUA No. 4.647.576, dicloroacetato SC-45355 de Searle (um derivado do ácido pentanodioico 3-substituído), análogos de imidazol de mevalonolactona, como descrito no pedido PCT WO 86/07054, derivados do ácido 3-carbóxi-2-hidróxi-propano-fosfônico, como descrito na patente de invenção francesa N° 2.596.393, pirrol 2,3-dissubstituído, derivados de furano e de tiofeno, tal como descrito no Pedido de Patente Europeia N° 0221025, análogos de naftil de mevalonolactona, como descrito na Patente dos EUA N° 4.686.237, octahidronaftalenos, tal como descrito na Patente dos EUA. N° 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), tal como descrito no Pedido de Patente Europeia N° 0.142.146 A2 e derivados de quinolina e de piridina, como descrito na Patente dos EUA N° s 5506219 e 5691322.

Exemplos de agentes hipolipidêmicos incluem a pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina e ZD-4522.

Exemplos de compostos de ácido fosfinico úteis na inibição de HMG-CoA redutase incluem as descritas no documento GB 2205837.

Exemplos de inibidores da sintetase de esqualeno incluem α -fosfono-sulfonatos revelados na Patente dos EUA N° 5.712.396, os descritos por Biller et al., J. Med. Chem. 1988, vol. 31, n° 10, pp 1869-1871, incluindo isoprenoide (fosfinilmetil) fosfonatos, bem como outros inibidores conhecidos da sintetase de esqualeno, por exemplo, como divulgado na Patente dos EUA N° s 4.871.721 e 4.924.024 e em Biller, SA, et al., Current Pharmaceutical Design, 2,1-40 (1996).

Exemplos de inibidores da sintetase de esqualeno adicionais adequados para uso na presente invenção incluem os pirofosfatos de terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, o análogo A de difosfato de farnesil e análogos de presqualeno pirofosfato (PSQ-PP) como revelados por Corey e Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos relatados por McClard, RW et al., JACS, 1987, 109, 5544 e ciclopropanos relatados por Capson, TL, dissertação de doutoramento, Junho, 1987, Dept Med. Chem. U de Utah, Resumo, Sumário, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Sumário.

Exemplos de derivados do ácido fibríco que podem ser usado em combinação com os compostos desta invenção incluem fenofibrato, gemfibrozila, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato e semelhantes, probucol, e compostos relacionados, como os descritos na Patente dos EUA No. 3.674.836, probucol e gemfibrozila, sendo preferível, sequestrantes de ácidos biliares, tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex, Policexide), bem como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (um derivado de etanolamina N-substituído), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado do azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277082 e CL-283546 da American Cyanamid (derivados de ureia dissustituídos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminossalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tais como os descritos na Patente dos EUA Nº 4.759.923, amina quaternária de poli (cloreto de dialildimetilamônio) e ionenos, tais como os descritos na Patente dos EUA Nº 4.027.009, e outros agentes conhecidos de diminuição do colesterol sérico.

Exemplos de inibidores de ACAT que podem ser empregados em compostos da combinação da presente invenção incluem os divulgados em Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (avasimibe); Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16 (1), 16-30; Smith, C, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6 (1), 47-50; Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R.,

Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla; Sliskovic et al, Curr. Med. Chem.(1994), 1(3), 204-25; Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8 (6), 359-62, ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

5 Exemplos de agentes hipolipemiantes incluem reguladores positivos da atividade do receptor LD2, como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY295427 (Eli Lilly).

Exemplos de inibidores da absorção de colesterol incluem S-CH48461 (Schering-Plough), assim como os revelados em Atherosclerosis
10 115, 45-63 (1995) e J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

Exemplos de inibidores de co-transportador de Na⁺ ileal/ ácido biliar incluem compostos como revelado em Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Exemplos de inibidores da lipoxigenase incluem 15-lipoxigenase
15 (15-LO), inibidores, tais como derivados do benzimidazol, como descrito em WO 97/12615, inibidores 15-LO, como descrito no WO 97/12613, isotiazolonas, como descrito no WO 96/38144 e inibidores de 15 LO, conforme descrito por Sendobry et al., Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, e Cornicelli et al., Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

20 Exemplos de agentes anti-hipertensivos adequados para uso em combinação com os compostos desta invenção incluem bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio (tipo L e tipo T; por exemplo, diltiazem, verapamila, nifedipina, amlodipina e mybefradil), diuréticos (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida,
25 bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetamida, triamtrenena, amilorida, espironolactona), inibidores da renina, inibidores da ACE (por exemplo, captoprila, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas dos receptores AT-1 (por exemplo, losartan, irbesartan,
30 valsartan), antagonistas do receptor ET (por exemplo, sitaxsentan, atrsentan e compostos descritos na Patente dos EUA Nº 5.612.359 e 6.043.265), an-

tagonista duplo ET/AII (por exemplo, os compostos revelados em WO 00/01389), inibidores neutros da endopeptidase (NEP), inibidores da vasopepsidase (inibidores duplos NEP-ACE) (por exemplo, omapatrilat e gempatrilat), e nitratos.

- 5 Exemplos de agentes antiobesidade incluem agonistas beta 3 adrenérgicos, inibidores de lipase, inibidores de reabsorção de serotonina (e dopamina), drogas beta receptores da tireoide, agonistas 5HT_{2C} (como a Arena APD-356); antagonistas MCHR1 como o Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926, agonistas do receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas do receptor para o hormônio concentrador de melanina (MCHR) (como o Synaptic SNAP-7941 e Takeda T-226926), moduladores de receptores de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, antagonistas de NPY1 ou NPY5, moduladores de NPY2 e NPY4, agonistas do fator liberador de corticotrofina, moduladores do receptor-3 da histamina (H3), inibidores da
- 10 11-beta-HSD-1, moduladores de receptores de adiponectina, inibidores ou agentes de liberação monoamina da reabsorção da serotonina, um fator neurotrófico ciliar (CNTF, como Axokine por Regeneron), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), leptina e moduladores do receptor de leptina, antagonistas do receptor de canabinde-1 (tais como SR-141716 (Sanofi) ou
- 15 SLV-319 (Solvay)), e/ou um agente anorético.
- 20

Exemplos de agonistas adrenérgicos beta 3 incluem AJ9677 (Takeda / Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas conhecidos beta 3, como divulgado na Patente dos EUA N°s 5541204, 5770615, 5491134, 5776983 e 5488064.

- 25 Exemplos de inibidores da lipase incluem o orlistat e ATL-962 (Alizyme).

Exemplos de inibidores de reabsorção de serotonina (e dopamina) (ou agonistas do receptor de serotonina) incluem BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) e axokina (Regeneron).

- 30 Exemplos de compostos beta do receptor da tireoide incluem ligantes do receptor da tireoide, tais como os revelados em WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) e GB98/284425 (KaroBio).

Exemplos de inibidores de reabsorção da monoamina incluem fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermine, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina e mazindol.

- 5 Exemplos de agentes anoréticos incluem dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina e mazindol.

5.4. Formulações farmacêuticas

- 10 Esta invenção engloba composições farmacêuticas que compreendem um ou mais inibidor duplo SGLT1/2 da presente invenção, opcionalmente em combinação com um ou mais ingredientes ativos secundários, tais como os descritos acima na Seção 5.3.

- 15 Um determinado inibidor duplo SGLT1/2 é (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol. As formas de dosagem compreendendo o composto são de preferência feitas usando uma forma cristalina sólida, por exemplo, uma forma cristalina anidra 1 ou 2, descrita aqui.

- 20 Certas composições farmacêuticas são formas de dosagem únicas adequadas para administração oral a um paciente. As formas de dosagem discretas adequadas para administração oral incluem comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), comprimidos de formato oval, cápsulas e líquidos (por exemplo, xaropes aromatizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos farmacêuticos bem conhecidos dos especialistas da técnica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed. 25 (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

- 30 As formas de dosagem orais típicas são preparadas por combinação do(s) ingrediente(s) ativo(s) numa mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com técnicas de composição farmacêuticas convencionais. Devido a sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem oral únicas mais vantajosas. Caso desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por

métodos convencionais farmacêuticos. Em geral, as composições farmacêuticas e as formas de dosagem são preparadas pela mistura uniforme e íntima dos ingredientes ativos com excipientes e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, e depois dando forma ao produto na apresentação desejada se necessário. Os desintegrantes podem ser incorporados em formas sólidas de dosagem para facilitar a dissolução rápida. Os lubrificantes também podem ser incorporados para facilitar a fabricação de formas de dosagem (por exemplo, comprimidos).

6. EXEMPLOS

6.1. Ensaio de Inibição do SGLT2 humano in vitro

O cotransportador de sódio-glicose humano tipo 2 (SGLT2; número de acesso P31639; GI: 400337) foi clonado em vetor pIRESpuro2 para a expressão de mamíferos (construção: HA-SGLT2-pIRESpuro2).

As células HEK293 foram transfectadas com o vetor humano HA-SGLT2-pIRESpuro2 e a linhagem celular estável volumosa foi selecionada na presença de 0,5 µg/ml de puromicina. As células HA-SGLT2 humanas foram mantidas em meio DMEM contendo 10% de FBS, 1% de GPS e de 0,5 µg/ml de puromicina.

As células HEK293 que expressam o HA-SGLT2 humano foram semeadas em placas de 384 poços (30.000 células/poço) em meio DMEM contendo 10% de FBS, 1% de GPS e 0,5 µg/ml de puromicina, e depois incubadas durante a noite a 37° C, 5% de CO₂. As células foram então lavadas com tampão de absorção (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/ml de albumina de soro bovino (BSA), pH 7,3). Vinte microlitros de tampão de absorção, com ou sem compostos de teste, foram adicionados às células. Em seguida, 20 microlitros de tampão de absorção contendo ¹⁴C-AMG (100 nCi) foram adicionados às células. As placas de células foram incubadas a 37° C, 5% de CO₂ durante 1-2 horas. Após a lavagem das células com tampão de absorção, foi adicionado fluido de cintilação (40 microlitros/ poço) e a absorção de ¹⁴C-AMG foi medida por contagem da radioatividade usando um detector de cintilação (Top-Coulter NXT; Packard Instruments).

6.2. Ensaio de Inibição do SGLT1 humano in vitro

O cotransportador de sódio-glicose humano tipo 1 (SGLT1; número de acesso NP_000334; GI: 4507031) foi clonado em vetor pIRESpuro2 para a expressão de mamíferos (construção: HA-SGLT1-pIRESpuro2).

5 As células HEK293 foram transfectadas com o vetor humano HA-SGLT1-pIRESpuro2 e a linhagem celular estável volumosa foi selecionada na presença de 0,5 µg/ml de puomicina. As células HA-SGLT1 humanas foram mantidas em meio DMEM contendo 10% de FBS, 1% de GPS e de 0,5 µg/ml de puomicina.

10 As células HEK293 que expressam o HA-SGLT1 humano foram semeadas em placas de 384 poços (30.000 células/poço) em meio DMEM contendo 10% de FBS, 1% de GPS e 0,5 µg/ml de puomicina, e depois incubadas durante a noite a 37° C, 5% de CO₂. As células foram então lavadas com tampão de absorção (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM
15 MgCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/ml de albumina de soro bovino (BSA), pH 7,3). Vinte microlitros de tampão de absorção, com ou sem compostos de teste, foram adicionados às células. Em seguida, 20 microlitros de tampão de absorção contendo ¹⁴C-AMG (100 nCi) foram adicionados às células. As placas de células foram incubadas a 37° C, 5% de CO₂ durante 1-2
20 horas. Após a lavagem das células com tampão de absorção, foi adicionado fluido de cintilação (40 microlitros/ poço) e a absorção de ¹⁴C-AMG foi medida por contagem da radioatividade usando um detector de cintilação (Top-Coulter NXT; Packard Instruments).

25 6.1. Síntese da ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra- hidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona

A um balão de 12L de fundo redondo de três gargalos equipado com um agitador mecânico, septo de borracha com sonda de temperatura e borbulhador de gás foram carregados L-(-)-xilose (504,40 g, 3,360 mol), acetona (5L, grau reagente) e MgSO₄ em pó anidro (811,23g, 6,740 mol/ 2,0
30 equiv.) A suspensão foi ajustada a agitação em temperatura ambiente e em seguida H₂SO₄ concentrado (50 mL, 0,938 mol/ 0,28 equiv) foi adicionado. Uma ligeira exotermia lenta foi notada (a temperatura subiu para 24° C du-

rante cerca de 1 hora) e a reação foi deixada agitando em temperatura ambiente durante a noite. Depois de 16,25 horas, a TLC sugeriu que toda a L-xilose tinha sido consumida, com o produto principal sendo o bis-acetonido, junto com algum (3aS, 5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-
5 hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol. A mistura de reação foi filtrada e os sólidos recolhidos foram lavados duas vezes com acetona (500 ml por lavagem). O filtrado amarelo agitado foi neutralizado com uma solução de NH₄OH concentrado (39 mL) até pH = 8,7. Após agitação por 10 minutos, os sólidos suspensos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado para obtenção do bis-acetonido bruto intermediário como um óleo amarelo (725,23
10 g). O óleo amarelo foi suspenso em 2,5 L de água sob agitação num balão de 5L de fundo redondo de três gargalos com agitador mecânico, um septo de borracha com sonda de temperatura e borbulhador de gás. O pH foi ajustado 9 a 2, com 1N aq. HCl (142 mL) foi agitado em temperatura ambiente durante 6 h até CG mostrar a conversão suficiente de bis-acetonido interme-
15 diário para (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro [2,3 - d][1,3]dioxol-6-ol. A reação foi neutralizada pela adição de 50% p/ p aq. K₂HPO₄ até pH = 7. O solvente foi então evaporado e o acetato de etila (1,25 L) foi adicionado para fornecer uma suspensão branca que foi filtrada. O fil-
20 trado foi concentrado em vácuo para produzir um óleo laranja que foi dissolvido em 1 L de éter metil-terc-butilico. Esta solução tinha KF 0,23% em peso de água e foi concentrada para fornecer (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol como um óleo laranja (551,23g, 86% de rendimento, 96,7% por área de pureza por GC). ¹H RMN
25 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 3,51 (dd, J = 11,12, 5,81 Hz, 1H) 3,61 (dd, J = 11,12, 5,05 Hz, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 4,36 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 4,86 (br.s, 2 H) 5,79 (d, J = 3,54 Hz, 1H). ¹³C RMN (101MHz, DMSO-d₆) δ 26,48, 27,02, 59,30, 73,88, 81,71, 85,48, 104,69, 110,73.

30 A uma solução de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (25,0 g, 131 mmol) em acetona (375 ml, 15X) e H₂O (125 ml, 5X), adicionou-se NaHCO₃ (33,0 g, 3,0 equiv),

NaBr (2,8 g, 20 % em mol) e TEMPO (0,40 g, 2% molar) a 20° C. A mistura foi arrefecida até 0-5° C e o ácido tricloroisocianúrico sólido (TCCA, 30,5 g, 1,0 equiv) foi então adicionado em porções. A suspensão foi agitada a 20° C durante 24h. O metanol (20 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a 20° C durante 1h. Uma suspensão branca foi formada neste ponto. A mistura foi filtrada, lavada com acetona (50 ml, 2X). O solvente orgânico foi removido sob vácuo e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (300 ml, 12X x3) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para render uma mistura oleosa com algum resíduo sólido. A acetona (125 ml, 5X) foi adicionado e a mistura foi filtrada. A solução de acetona foi então concentrada para render o ácido desejado (ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico) como um sólido amarelo (21,0 g, 79%). ¹H RMN (metanol-d₄), δ 6,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,72 d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

A uma solução de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (5,0 g, 24,5 mmol) em THF (100 ml, 20X) adicionou-se TBTU (11,8 g, 1,5 equiv), N-metilmorfolina (NMM, 4,1 mL, 1,5 equiv) e a mistura foi agitada a 20° C durante 30 min. A morfolina (3,2 mL, 1,5 equiv) foi então adicionada e a mistura de reação foi agitada a 20° C durante 6 horas adicionais. O sólido foi filtrado por filtração e o bolo foi lavado com THF (10 ml, 2X x2). A solução orgânica foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano: EtOAc, de 1:4 a 4:1) para render 4,3 g da amida de morfolina desejada (64%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃), δ 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (br. s, 1H), 4,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

6.2. Síntese alternativa de ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino) metanona

Uma solução do diol (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol em acetonitrila (5,38 kg, 65 % p/p, 3,50 kg ativo, 18,40 mol), acetonitrila (10,5 L) e TEMPO (28,4 g, 1 % em

mol) foram adicionados a uma solução de K_2HPO_4 (0,32 kg, 1,84 mol) e KH_2PO_4 (1,25 kg, 9,20 mol) em água (10,5 L). Uma solução de $NaClO_2$ (3,12 kg, 80% p/p, 27,6 mol, 1,50 eq) em água (7,0 L) e uma solução de K_2HPO_4 (2,89 kg, 0,90 eq) em água (3,0 L) foram preparadas com arrefecimento. Al-

5 vejante (3,0L, aproximadamente 6% de grau doméstico) foi misturado com a solução de K_2HPO_4 . Aproximadamente 20% da solução de $NaClO_2$ (1,6 L) e solução de alvejante/ K_2HPO_4 (400 mL, ~ 1 % em mol) foi adicionada. Os restos das duas soluções foram adicionadas simultaneamente. A mistura de reação tornou-se marrom escuro vermelho e exotermia lenta foi observada.

10 A taxa de adição da solução de $NaClO_2$ foi de cerca de 40 mL/min (3-4 h de adição) e a taxa de adição para a solução alvejante/ K_2HPO_4 era de cerca de 10-12 mL/min (10 h de adição), mantendo o lote a 15-25° C. Cargas adicionais de TEMPO (14,3 g, 0,5 % em mol) foram realizadas a cada 5-6 horas, até a reação ser concluída (geralmente duas cargas são suficientes). O var-

15 rimento de nitrogênio da câmara de expansão a um purificador com uma solução aquosa foi realizado para manter para não deixar que o gás verde-amarelado se acumule no vaso. A mistura de reação foi arrefecida a <10° C e extinguida com Na_2SO_3 (1,4 kg, 0,6 eq) em três porções ao longo de 1 hora. A mistura de reação foi então acidificada com H_3PO_4 até o pH atingir 2,0-

20 2,1 (2,5-2,7 L) a 5-15° C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetonitrila (10,5 L x 3). A camada orgânica combinada foi concentrada sob vácuo (~ 100-120 torr) a <35° C (28-32° C de vapor, 45-50° C de banho) para diminuir o volume (~ 6-7 L) e, em seguida, lavada com acetonitrila (40 L) até que o KF da solução atingiu <1% quando diluída até o

25 volume de cerca de 12-15L com acetonitrila. A morfina (1,61 L, 18,4 mol, 1,0 eq) foi adicionada ao longo de 4-6 h, e a pasta foi envelhecida durante a noite sob nitrogênio. A mistura foi arrefecida até 0-5° C e envelhecida durante 3 horas e depois foi filtrada. O bolo do filtro foi lavado com acetonitrila (10 L). A secagem sob fluxo de nitrogênio produziu 4,13 kg do sal de morfina

30 do ácido ((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carboxílico como um sólido branco (92-94% pureza com base em 1H RMN com 1,4-dimetoxibenzeno como padrão interno), 72-75% de

rendimento corrigido para a pureza. ^1H RMN (D_2O) δ 5,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,25 (s, 1H). ^{13}C RMN (D_2O) δ 174,5, 112,5, 104,6, 84,2, 81,7, 75,0, 63,6, 43,1, 25,6, 25,1.

5 O sal de morfolina do ácido ((3aS, 5R, 6S, 6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro [2,3-d][1,3] dioxol-5-carboxílico (7,85 kg, 26,9 mol), morfolina (2,40 L, 27,5 mol) e ácido bórico (340 g, 5,49 mol, 0,2 eq) foram adicionados ao tolueno (31 L). A suspensão resultante foi desgaseificada e aquecida em refluxo com uma "armadilha" de Dean-Stark sob nitrogênio, durante 12 h e, em seguida, arrefecida em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada para remover produtos insolúveis e o bolo de filtro foi lavado com tolueno (5 L). O filtrado foi concentrado para cerca de 14 L e lavado com tolueno (~ 80 L) para remover o excesso de morfolina. Quando o volume final alcançou ~ 12 L, o heptano (14 L) foi adicionado lentamente a 60-70° C. A suspensão resultante foi arrefecida gradualmente até temperatura ambiente e envelhecida durante 3 horas. Foi em seguida filtrada e lavada com heptano (12 L) e seca sob atmosfera de nitrogênio rendeu um sólido levemente rosado (6,26 kg, 97% de pureza, 98% de rendimento), p.f.: 136° C (DSC). ^1H RMN (CDCl_3), δ 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (br. s, 1H), 4,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,9-3,5 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). ^{13}C RMN (metanol- d_4) δ 26,84, 27,61, 44,24, 47,45, 68,16, 77,14, 81,14, 86,80, 106,87, 113,68, 169,05.

6.3. Síntese de 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-iodobenzeno

Um balão de 2L de fundo redondo de três gargalos com agitador mecânico, um septo de borracha com sonda de temperatura e funil de adição de pressão equalizada com borbulhador de gás foi carregado com ácido 2-cloro-5-iodobenzoico (199,41 g, 0,706 mol), diclorometano (1,2 L, KF = 0,003% em peso de água) e a suspensão foi deixada agitando em temperatura ambiente. Em seguida, a N,N-dimetilformamida (0,6 mL, 1,1 % em mol) foi adicionada seguido de cloreto de oxalila (63 mL, 0,722 mol, 1,02 equiv) que foi adicionado ao longo de 11 min. A reação foi deixada agitando durante a noite em temperatura ambiente e se tornou uma solução. Depois de

18,75 horas, o cloreto de oxalila adicional (6 ml, 0,069 mol, 0,10 equiv) foi adicionado para consumir o material de partida não reagido. Após 2 horas, a mistura de reação foi concentrada in vácuo para se obter cloreto de 2-cloro-5-iodobenzoila bruto como uma espuma amarela pálida que será levada para a etapa seguinte.

Um balão de 2L de fundo redondo de três gargalos encamisado com agitador mecânico, um septo de borracha com sonda de temperatura e funil de adição de pressão equalizada com borbulhador de gás foi carregado com cloreto de alumínio (97,68 g, 0,733 mol, 1,04 equiv), diclorometano (0,65 L, KF = 0,003% em peso de água) e a suspensão foi deixada agitando sob nitrogênio e foi arrefecida a cerca de 6° C. Então o etoxibenzeno (90 mL, 0,712 mol, 1,01 equiv) foi adicionado ao longo de 7 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de 9° C. A solução cor de laranja resultante foi diluída com diclorometano (75 mL) e foi arrefecida a -7° C. Em seguida, uma solução de cloreto de 2-cloro-5-iodobenzoil ($\leq 0,706$ mol) em 350 mL de diclorometano foi adicionado ao longo de 13 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de 3° C. A mistura de reação foi ligeiramente aquecida e mantida a 5° C durante 2 horas. A análise por HPLC sugeriu que a reação estava completa e a reação foi extinguida em 450 ml de 2N HCl aq. prearrefecida (~5° C), com agitação, em um balão de fundo redondo encamisado. Esta extinção foi realizada em porções ao longo de 10 minutos com a temperatura interna permanecendo abaixo de 28° C. A mistura bifásica extinguida foi agitada a 20° C durante 45 min e a fase orgânica inferior foi lavada com 1N HCl aq. (200 mL), duas vezes com um bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 ml por lavagem), e com cloreto de sódio aquoso saturado (200 mL). O extrato lavado foi concentrado em um evaporador rotativo para produzir (2-cloro-5-iodofenil)(4-etoxifenil) metanona bruta na forma de um sólido esbranquiçado (268,93g, 99,0% em área por HPLC a 220 nm, 1,0% em área no regioisômero a 200nm, 98,5% "como tal" de rendimento).

Um balão de 1 L de fundo redondo de três gargalos encamisado com um agitador mecânico, septo de borracha com sonda de temperatura e borbulhador de gás foi carregado com (2-cloro-5-iodofenil)(4-etoxifenil) me-

tanona bruta (30,13 g, 77,93 mmol), acetonitrila (300 mL, KF = 0,004% em peso de água) e a suspensão foi deixada agitando sob nitrogênio e arrefecida até cerca de 5° C. Em seguida, trietilsilano (28 mL, 175,30 mmol, 2,25 equiv) foi adicionado seguido por dietileterato de trifluoreto de boro (24 mL, 194,46 mmol, 2,50 equiv) que foi adicionado durante cerca de 30 segundos. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante 30 min e foi agitada durante 17 horas. A reação foi diluída com éter terc-butil metílico (150 mL) seguido de bicarbonato de sódio aquoso saturado (150 mL), que foi adicionado ao longo de cerca de um minuto. A evolução de gás leve foi notada e a solução bifásica foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A fase orgânica superior foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL), e com cloreto de sódio aquoso saturado (50 mL). O extrato lavado foi concentrado em um evaporador rotativo até cerca de metade do seu volume original e diluído com água (70 ml). Outra concentração em vácuo a 45° C foi feita até que os grânulos brancos fossem formados, que foram deixados a arrefecer até a temperatura ambiente enquanto eram agitados. Após cerca de 30 minutos em temperatura ambiente, os sólidos suspensos foram isolados por filtração, lavados com água (30 mL) e foram secos no vácuo a 45° C. Após cerca de 2,5 horas, isto proporcionou o 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-iodobenzeno como um pó branco ligeiramente ceroso granular (28,28 g, 98,2% de área por HPLC a 220 nm, 97,4% "como tal" de rendimento).

6.4. Síntese de (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona

A uma solução de 1-cloro-2-(4-etoxibenzil)-4-iodobenzeno (500 mg, 1,34 mmol) em THF (5,0 mL) adicionou-se i-PrMgCl (2,0 M em THF, 1,0 mL, 2,00 mmol) a 0-5° C, e a mistura foi agitada por 1,5 h a 0-5° C. Uma solução de (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (146,5 mg, 0,536 mmol) em THF (1,0 mL) foi adicionada aos poucos a 0-5° C e a mistura foi mantida em agitação durante 1 hora, aquecida a 20° C e agitada a 20° C por 2 h. A reação foi extinta com NH₄Cl aquosa saturada, extraída com MTBE e lavada com sal-

moura. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para se obter a cetona desejada (178 mg, 76%) como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H).

6.5. Síntese alternativa de (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona

A um reator de 20 L equipado com um agitador mecânico, um controlador de temperatura e uma entrada de nitrogênio, foi carregado com o iodeto (3,00 kg, 8,05 mol) e THF (8 L, 4X para a morfolinoamida) em temperatura ambiente e arrefecido até -5° C. À solução acima foi adicionada aos poucos uma solução de i-PrMgCl em THF (Aldrich 2 M, 4,39 L, 8,82 mol) a -5° C por 3 horas. Esta solução de Grignard foi usada na formação de cetona abaixo.

Para um reator de 50 L equipado com um agitador mecânico, um controlador de temperatura e uma entrada de nitrogênio, foi carregado a morfolinoamida (pureza de HPLC = 97% em peso, 2,01 kg, 7,34 mol) e THF (11 L, 5,5 x) em temperatura ambiente e agitada durante 45 minutos em temperatura ambiente e por 15 minutos a 30° C. A solução homogênea foi então arrefecida para -25° C. A esta solução foi adicionada uma solução de t-BuMgCl em THF (Aldrich 1 M, 7,32 L, 7,91 mol) a -25° C por 3 horas. Em seguida, a solução de Grignard acima foi adicionada a esta solução a -20 por 41 minutos. A solução resultante foi ainda agitada a -20° C antes do arrefecimento. A mistura de reação foi adicionada a 10% em peso de NH₄Cl aquosa (10 L, 5X) a 0° C, com agitação vigorosa, e agitada por 30 minutos a 0° C. A esta mistura adicionou-se lentamente 6 N HCl (4 L, 2X) a 0° C para obter uma solução límpida e agitada por 30 minutos a 10° C. Após a fase de separação, a camada orgânica foi lavada com 25% em peso de NaCl aquo-

sa (5 L, 2,5 X). Em seguida, a camada orgânica foi concentrada a uma solução 3X sob as condições (200 mbar, temperatura de banho 50°C). EtOAc (24 L, 12X) foi adicionado e evaporado a uma solução 3X sob as condições ((150 mbar), temperatura de banho 50°C). Depois de remover os sólidos por
 5 filtração por polimento, o EtOAc (4 L, 2X) foi adicionado e concentrado até a secura ((150 mbar), temperatura de banho 50°C). O bolo úmido foi em seguida transferido para um reator de 50 L equipado com um agitador mecânico, um controlador de temperatura e uma entrada de nitrogênio. Depois que o EtOAc foi adicionado, a suspensão foi aquecida a 70°C para se obter uma
 10 solução homogênea 2,5X. À solução homogênea resultante foi adicionado lentamente heptano (5 L, 2,5 X) na mesma temperatura. Uma solução homogênea foi semeada e o heptano (15 L, 7,5 x) foi adicionado lentamente a uma solução um pouco turva a 70° C. Depois de agitada por 0,5 h a 70°C, a suspensão foi lentamente arrefecida a 60°C e agitada por 1 h a 60°C. A sus-
 15 pensão foi, em seguida, arrefecida lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 14 h na mesma temperatura. Os cristais foram recolhidos e lavados com heptano (8 L, 4X), secado sob vácuo a 45°C para produzir a cetona desejada como um sólido macio (2,57 kg, 100% em peso por HPLC, rendimento ajustado de pureza: 81%).

20 6.6. Síntese de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil) -6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

A uma solução da cetona (4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidróxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (114,7 g, 0,265 mol) em MeOH (2 L, 17X) foi adicionado o Ce-
 25 $\text{Cl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118,5g, 1,2 equiv) e a mistura foi agitada a 20° C até que todos os sólidos fossem dissolvidos. A mistura foi então arrefecida até -78° C e NaBH_4 (12,03g, 1,2 equiv) foi adicionado em porções, de modo que a temperatura da reação não excedesse -70° C. A mistura foi agitada a -78° C por 1 hora, aquecida lentamente até 0° C e extinguida NH_4Cl aquoso saturado
 30 (550 ml, 5X). A mistura foi concentrada sob vácuo para remover o MeOH e, em seguida, extraída com EtOAc (1,1 L, 10x 2) e lavada com salmoura (550 ml, 5X). Os orgânicos combinados foram concentrados sob vácuo para se

obter o álcool desejado sob a forma de um óleo incolor (bruto, 115 g). A este óleo incolor foi adicionado AcOH (650 mL) e H₂O (450 mL) e a mistura foi aquecida até 100° C e agitada por 15 horas. A mistura foi então arrefecida até a temperatura ambiente (20° C) e concentrada sob vácuo para produzir um óleo amarelo (bruto, ~ 118 g). A este óleo bruto foi adicionada piridina (500 mL) e a mistura foi arrefecida a 0° C. Em seguida, Ac₂O (195 ml, ~ 8,0 equiv) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 20° C e agitada a 20° C por 2h. A reação foi extinguida com H₂O (500 mL) e diluída com EtOAc (1000 ml). A camada orgânica foi separada e concentrada sob vácuo para remover a piridina e o EtOAc. O resíduo foi diluído com EtOAc (1000 mL) e lavado com NaHSO₄ aquoso (1N, 500 ml, x2) e salmoura (300 mL). A camada orgânica foi concentrada para render o tetra-acetato intermediário desejado, como uma espuma amarela (~ 133g).

A uma solução de tetra-acetato (133 g, 0,237 mol assumindo a pureza) e tioureia (36,1, 2,0 equiv) em dioxano (530 mL, 4x) foi adicionado trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) (64,5 mL, 1,5 equiv) e a mistura de reação foi aquecida a 80° C durante 3,5 horas. A mistura foi arrefecida até 20° C e Mel (37 ml, 2,5 equiv) e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (207 ml, 5,0 equiv) foram adicionados e a mistura foi agitada a 20° C durante 3h. A mistura foi então diluída com éter terc-butil metílico (MTBE) (1,3 L, 10X) e lavada com H₂O (650 mL, 5X x2). A camada orgânica foi separada e concentrada sob vácuo para render um sólido amarelo. A este sólido amarelo foi adicionado MeOH (650 ml, 5X) e a mistura foi ressuspensa em 60° C por 2 horas e depois arrefecida até 0° C e agitada a 0° C por 1 hora. A mistura foi filtrada e o bolo foi lavado com MeOH (0° C, 70 ml, x3). O bolo foi seco sob vácuo a 45° C durante a noite para produzir o triacetato desejado (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (88 g, 60% ao longo de 4 etapas) como um sólido amarelo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,32 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,73 (s, 3H),

1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

6.7. Síntese alternativa de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triyl triacetato

A um reator de 50 L sob atmosfera de nitrogênio, foram carregados 40 L de MeOH, seguido com a cetona (2,50 kg, 5,78 mol) e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,16 kg, 1,0 equiv.). O metanol (7,5 L) foi adicionado como enxaguante (total 47,5 L, 19X). Uma solução preparada de forma fresca de NaBH_4 (87,5 g, 0,4 equiv) em 1 N NaOH aquoso (250 mL) foi adicionada lentamente (35 min) a 15-25° C. A mistura foi então agitada por 15 min. A análise por HPLC da mistura de reação mostrou aproximadamente uma proporção diastereomérica de 90:10. A reação foi extinguida com 10% em peso de NH_4Cl aquosa (2,5 L, 1X) e a mistura foi concentrada sob vácuo a 5X, diluída com água (10 L, 4X) e MTBE (12,5L, 5X). A mistura foi arrefecida até 10° C e 6 N HCl aquoso foi adicionado até que o pH da mistura atingisse 2,0. A agitação foi continuada por 10 minutos e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com H_2O (5L, 2X). A camada aquosa combinada foi extraída com MTBE (12,5 L, 5X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina (2,5 L, 1X) e concentradas sob vácuo a 3X. MeCN (15 L, 6X) foi adicionado. A mistura foi concentrada de novo a 10 L (4X) e qualquer resíduo sólido foi removido por filtração por polimento. O bolo foi lavado com uma quantidade mínima de MeCN.

O filtrado orgânico foi transferido para o reator de 50 L, e uma solução aquosa de H_2SO_4 de 20% mol pré-preparada (61,8 mL de H_2SO_4 98% concentrado e 5 L de H_2O) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80° C por 2 horas e depois arrefecida a 20° C. A reação foi extinguida com uma solução de K_2CO_3 aquosa saturada (5 L, 2X) e diluída com MTBE (15 L, 6X). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (5 L, 2X) e concentrada sob vácuo para 5 L (2X). MeCN (12,5 L, 5X) foi adicionado e a mistura foi concentrada a 7,5 L (3X).

A solução acima de MeCN de (3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)tetra-hidro-2H-pirano-2,3,4,5-tetraol foi arrefecida a 10° C, adicionada com dimetilaminopiridina (17,53 g, 2,5% mol), seguido pela adi-

ção lenta de anidrido acético (3,23 L, 6,0 equiv) e trietilamina (5 L, 2X, 6,0 equiv) de modo a que a temperatura da mistura foi mantida abaixo de 20° C. A reação foi então aquecida até 20° C e agitada durante 1 hora e diluída com MTBE (15 L, 6X). A mistura foi extinguida lentamente com água (7,5 L, 3x). A camada orgânica foi separada e lavada com KHCO₃ aquosa saturada (5L, 2X), 1 N de NaHSO₄ (5 L, 2X) e com salmoura (5 L, 2X), em sequência.

A camada orgânica foi então concentrada sob vácuo a 5 L (2X). MeCN (12,5 L, 5X) foi adicionado e a solução foi concentrada a 7,5 L (3X) (KF = 0,08%). Dioxano (12,5 L, 5X) foi adicionado e a solução foi concentrada a 7,50 L (3X) (KF = 0,02%). Qualquer sólido residual foi removido por uma filtração por polimento e o bolo foi lavado com uma quantidade mínima de dioxano (500 mL).

Ao filtrado acima foi adicionado tioureia (880 g, 2,0 equiv) e TM-SOTf (1,57 L, 1,5 equiv). A mistura de reação foi aquecida a 80° C por 3 horas (> 97% de conversão). A mistura foi arrefecida até 20° C e iodeto de metilo (541 mL, 1,5 equiv) e dietilisopropilamina (3,02 L, 3,0 eq) foram adicionados e a mistura foi agitada a 20° C durante 18 horas. Uma carga adicional de iodeto de metilo (90 mL, 0,25 equiv) foi adicionada e a mistura foi agitada a 20° C por 1 hora. A mistura foi então diluída com MTBE (25 L, 10X) e lavada com água (12,5 L, 5X x2). A camada orgânica foi separada e concentrada sob vácuo para ~ 5 l (2X). MeOH (12,5 L, 5X) foi adicionado e a mistura foi concentrada a 5X para render uma suspensão. A mistura foi então aquecida a 60° C durante 1 hora e arrefecida até 0° C e agitada a 0° C por 1 hora. A mistura foi filtrada e o bolo foi lavado com MeOH (0° C, 2,5 L, 1X x2, 1,0 L, 0,4 X). O bolo foi secado sob vácuo a 45° C durante a noite para produzir o triacetato desejado (1,49 kg, 47% ao longo de 4 etapas) como um sólido amarelo pálido / branco sujo.

6.8. Síntese de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol

A uma suspensão de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil) fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triil triacetato (90,0 g, 0,164mol) em MeOH (900 ml, 10X) foi adicionado o NaOMe em MeOH (25%

em peso, 18 ml, 0,2 X) a 20° C e a mistura foi agitada a 20° C por 2 horas até que todos os sólidos desaparecessem. A mistura foi então concentrada até 300 ml, adicionada a H₂O (1L) e agitada por 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com H₂O (100 ml, x3) e o bolo foi secado sob vácuo a 45° C durante a noite para render o tiolato de metila desejado (67,0g, 95%). ¹H RMN (CD-Cl₃) δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,64 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (br. s, 1H), 2,95 (br. s, 1H), 2,57 (br. s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 6.9. Preparação de forma anidra cristalina 1 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Sob pressão de nitrogênio ligeiramente positiva, a um reator de 50 L foi carregado o MeOH (12 L) e o triacetato (1,70 kg, 3,09 mol). O metanol (5 L) foi adicionado como um enxaguante. A suspensão foi então adicionada NaOMe em MeOH (25% em peso, 340 ml, 0,2 X) em 15 minutos a 20° C e a mistura foi agitada a 20° C por 2 horas, até que todos os sólidos desaparecessem. À mistura foi adicionada lentamente água (25,5 L, 15X), em 45 minutos, com 5 g de semente (DSC 123° C). Os sólidos se precipitaram e a mistura foi agitada a 20° C por 1 hora, arrefecida até 0° C e agitada por 30 minutos. O sólido foi filtrado e lavado com água (1,7 L, 1X, x2) e o bolo foi secado sob vácuo a 45° C durante a noite para se obter o composto do título (p.f. ≈ 123° C por pico DSC, 1,28 kg, 97,7% de rendimento).

25 6.10. Preparação da forma anidra cristalina 2(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Sob pressão de nitrogênio ligeiramente positiva, a um reator de 50 L foi carregado MEK (2-butanona, 4 L) e forma 1 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)hidro-2H-piran-3,4,5-triol (1,49 Kg). A MEK (3,45 L) foi adicionada como um enxaguante. A mistura foi aquecida a 80° C e o heptano (14,9 L, 10X) foi adicionado lentamente em 1,5 horas. Os sólidos começaram a se precipitar e a mistura foi carregada com heptano (14,9 L, 10X), em 6 h. A mistura foi agitada a 80° C por 15 horas. A mistura foi arrefecida a 20° C em 3 horas e agitada a 20° C por 1 hora. Os sólidos

foram filtrados e o bolo foi lavado com MEK/ heptano (2,5:7,5, v/v, 1,49 L, 1X x2), secados sob nitrogênio por 12 horas e sob vácuo a 50° C durante 24 horas para obter o composto do título como um sólido branco (m.p ≈ 134° C por pico DSC, 1,48 kg, 98% de recuperação).

5 6.11. Preparação alternativa da forma anidra cristalina 2 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol

A um reator de 250 L foi carregado o triacetato (10 kg) e o metanol (75 kg). O metóxido de sódio (1,6 kg, solução a 30%) foi adicionado com 10 5 kg de enxaguante metanol. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante pelo menos 2 horas ou até que a reação estivesse completa. Carvão vegetal (Darco G-60, 1 kg) foi adicionado com 5 kg de enxaguante metanol. Esta mistura foi aquecida a 40° C durante 1 h, arrefecida até temperatura ambiente e filtrada através de celite. O bolo foi lavado com metanol (10 kg). 15 Água (100 kg) foi adicionada e a mistura foi concentrada sob vácuo. MTBE (200 kg) e água (50 kg) foram adicionados e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (100 kg) e concentrada sob vácuo. MEK (100 kg) foi adicionada e o mesmo de solvente foi destilado sob vácuo. Esta adição de MEK e a destilação foram repetidas para secar a solução. 20 MEK suficiente foi adicionada para produzir uma solução de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol em 50 L de MEK. Esta solução foi filtrada por polimento e o heptano (100 L) foi adicionado a cerca de 80° C. Semeaduras da Forma 2 (0,1 kg) foram adicionadas, seguido pela adição lenta de heptano (100 L) a 25 80° C. O aquecimento continuou durante mais 8 h a 80° C, arrefecido a 20° C durante pelo menos 3 horas, mantido a esta temperatura durante pelo menos 2 horas, filtrado e lavado com MEK/ heptano. O bolo foi secado a 50° C sob vácuo para render o composto do título como um sólido branco (6,6 kg, 86% de rendimento).

30 6.12. Forma de dosagem oral sólida de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol

Os comprimidos que contêm o ingrediente farmacêutico ativo

(API), (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol, foram preparados a partir de uma mistura comum, como descrito abaixo na Tabela 1, que foi misturado e compactado com rolo na primeira etapa de fabricação.

5

Tabela 1 – Mistura comum

Material	Percentagem	kg
Ingrediente ativo (API)	70,107	3,856*
Croscarmelose sódica, NF	2,944	0,147
Dióxido de silício coloidal, NF	0,916	0,046
Celulose microcristalina, NF (Avicel PH 102)	25,379	1,269
Estearato de magnésio, NF	0,654	0,033
TOTAL	100,00	5,00

* Inclui uma sobrecarga de 10% para dar conta da perda de processamento durante a moagem inicial

A API (forma anidra cristalina 2 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-pirano-3,4,5-triol) foi desaglomerada usando um moinho cônico equipado com uma tela 032R. A substância medicamentosa desaglomerada foi misturada com os excipientes intragranulares croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina (Avicel PH 102), por 10 minutos, usando um misturador V. A porção intragranular de estearato de magnésio foi em seguida adicionada aos materiais e misturada por mais dois minutos. A mistura intragranular foi então passada através de um compactador de rolos para a granulação. As faixas compactadas dos rolos foram moídas usando um moinho de cone equipado com uma tela de 79G. Os grânulos moídos foram, então, passados através do moinho cônico uma segunda vez usando uma tela 55R mais fina, a fim de obter o tamanho de partícula de grânulo desejado.

Parte da celulose microcristalina (Avicel PH 200) foi então passada através de uma tela de 20 mesh e carregada a uma mistura V. A quantidade adequada da mistura intragranular comum resultante foi passada através de uma tela de 20 mesh e carregada à mistura V. A quantidade necessária de excipientes extragranulares croscarmelose sódica, dióxido de

- silício coloidal, talco, e o restante da celulose microcristalina (Avicel PH 200) foram passados através de uma tela de 20 mesh e carregados na mesma mistura V e misturados durante 10 minutos. A porção extragranular do estearato de magnésio foi em seguida adicionada à mistura V e misturada durante
- 5 mais dois minutos. As misturas finais foram compactadas em comprimidos de 50 mg e 150 mg. Os núcleos dos comprimidos foram posteriormente revestidos com uma suspensão aquosa de Opadry II Clear para um ganho de peso aproximado de 3%. As Tabelas 2 e 3 apresentam a fórmula do lote para os comprimidos de 50 e 150 mg, respectivamente.

10

Tabela 2 - Fórmula do lote para comprimidos de 50 mg

Material	Porcentagem	mg/comprimido	kg
Mistura comum	28,528	71,320	1,141
Croscarmelose sódica, NF	3,660	9,151	0,146
Dióxido de silício coloidal, NF	1,000	2,500	0,030
Celulose microcristalina, NF (Avicel PH 102)	65,260	163,150	2,610
Talco, USP	0,738	1,846	0,040
Estearato de magnésio, NF	0,814	2,034	0,033
Total (núcleo do comprimido)	100,00	250,00	4,00
Opadry II Clear 85F19250	3,00	7,500	0,120
Total (Comprimido revestido)	--	257,50	4,12

* 71,320 mg de mistura comum resulta em 50 mg de API no produto final

Tabela 3 - Fórmula do lote para comprimidos de 150 mg

Material	Porcentagem	mg/comprimido	kg
Mistura comum	76,414	213,960*	3,057
Croscarmelose sódica, NF	2,250	6,300	0,090
Dióxido de silício coloidal, NF	1,000	2,800	0,012
Celulose microcristalina, NF (Avicel PH 102)	19,536	54,700	0,781
Talco, USP	0,300	0,840	0,040
Estearato de magnésio, NF	0,500	1,400	0,020

Total (núcleo do comprimido)	100,00	280,00	4,00
Opadry II Clear 85F19250	3,00	8,400	0,120
Total (Comprimido revestido)	--	288,40	4,12

* 213,960 mg de mistura comum resulta em 150 mg de API no produto final

6.13. Farmacologia da Forma de Dosagem Oral Líquida de (2S,3R, 4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol

Pacientes (n = 36) com diabetes mellitus tipo 2 receberam uma das duas doses orais de (2S,3R, 4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol dadas como 150 mg ou 300 mg uma vez por dia, ou placebo, durante 28 dias em solução. Os dados preliminares mostraram glicosúria significativo e sustentado ao longo do período de administração de 28 dias para ambos os níveis de dosagem, quando comparado com o placebo. Os eventos adversos foram geralmente leves e uniformemente distribuídos em todos os grupos de dosagem, incluindo placebo, e não foram observadas toxicidade dose-limitantes.

Neste estudo, os pacientes tratados com metformina foram retirados do fármaco 16 dias antes do dia 0, o dia que a dosagem começou. Como mostrado na FIG. 1, os níveis de glicose plasmática de pacientes no grupo de placebo e em grupos de tratamento com 150 mg/dia e 300 mg/dia aumentaram durante esse período. Após o tratamento, os pacientes em ambos os grupos de tratamento apresentaram uma diminuição rápida estatisticamente significativa dos níveis de glicose plasmática.

Durante o curso do estudo, a tolerância à glicose dos pacientes foi testada de um modo convencional. Como mostrado na FIG. 2, os pacientes em ambos os grupos de tratamento exibiram uma maior tolerância à glicose do que aqueles no grupo de placebo.

A FIG. 3 mostra a área média de nível de glicose plasmática sob a curva (AUC) dos pacientes. Depois de apenas um dia de tratamento, tanto os grupos de tratamento de 150 mg/dia como de 300 mg/dia apresentaram reduções estatisticamente significativas em suas AUC médias de glicose

plasmática.

Como mostrado na FIG. 4, os pacientes randomizados para os grupos de tratamento de 150 mg/dia e 300 mg/dia mostraram melhora da sensibilidade à insulina em comparação com placebo. Esta figura apresenta um resumo dos valores do modelo de avaliação da homeostase dos grupos (HOMA).

Como mostrado na FIG. 5, os pacientes em ambos os grupos de tratamento apresentaram uma diminuição rápida estatisticamente significativa nos níveis de glicose pós-prandial comparado com placebo.

A frutossamina (albumina glicada) é muitas vezes medida para avaliar o controle a curto prazo de açúcar no sangue. A FIG. 6 mostra o efeito do composto sobre os níveis plasmáticos de frutossamina médios dos pacientes.

A FIG. 7 mostra a mudança percentual média dos pacientes nos níveis da hemoglobina glicada (hemoglobina A1c; HbA1c). HbA1c é uma forma de hemoglobina usada principalmente para identificar a concentração de glicose plasmática média ao longo de períodos de tempo prolongados. Embora este estudo fosse de apenas quatro semanas de duração, os pacientes randomizados para os grupos de tratamento de 150 mg/dia e 300 mg/dia exibiram uma redução acentuada nos seus níveis de HbA1c.

Surpreendentemente, os pacientes dos grupos de tratamento de 150 mg/dia e 300 mg/dia também apresentaram redução da pressão arterial diastólica e sistólica média após 28 dias de administração em comparação com placebo. Ver Figuras 8 e 9. E como mostrado na FIG. 10, as pressões arteriais médias dos pacientes em ambos os grupos de tratamento também diminuíram.

Como mostrado abaixo na Tabela 4, verificou-se que a administração do composto também diminuiu os níveis de triglicérides no soro dos pacientes e afetou a perda de peso:

Tabela 4

Mudança da linha de base	150 mg (n =12)	300 mg (n=12)	Placebo (n=12)
PA sistólica sentada (mmHg)	-10,3	-13,1	-4,3
PA diastólica sentada (mmHg)	-5,8	-5,3	-2,9
Triglicerídeos sérico (mg/dL)	-66,6	-62,8	-20,2
Mudança em peso (%)	-3,4	-3,7	-2,2

Estes resultados demonstram que, dentro de um período de quatro semanas de tratamento, os pacientes que receberam o composto apresentaram melhorias no controle da pressão arterial, redução de peso e nos níveis de triglicerídeos que foram associados com as melhorias nos parâmetros da glicemia.

6.14. Farmacologia da forma de dosagem oral sólida de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol

Pacientes (n = 12) com diabetes mellitus tipo 2 receberam uma das três formulações orais de 300 mg de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol antes do café da manhã: como dois comprimidos de 150 mg, seis comprimidos de 50 mg, ou 30 mL de 10 mg/mL de solução em sequência aleatória implementando um desenho do Quadrado Latino, com uma lavagem de 5 dias entre as doses.

A farmacocinética das três formulações foram comparáveis, e os eventos adversos foram pouco frequentes. Alterações na excreção urinária de glicose, glicose no plasma em jejum (FPG), insulina, glicose pós-prandial (PPG), peptídeo YY (PYY), peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) foram medidas nos dias -1, 1, 6 e 11. Tal como evidenciado pelos resultados apresentados abaixo na Tabela 5, as doses individuais do composto melhorou acen- tuadamente os níveis de FPG e PPG dos pacientes, cujos efeitos foram as- sociados com maiores níveis de GLP-1 e PYY.

Tabela 5

	Dia -1	2 x 150 mg		6 x 50 mg		300 mg líquido	
		Dia de dosa- gem	Mudança a partir do dia -1	Dia de dosa- gem	Mudança a partir do dia -1	Dia de dosa- gem	Mudança a partir do dia -1
Glicose urinária 24-hr (g), média	17,3	73,1	55,8 ^a	77,5	60,3 ^a	84,8	67,5 ^a
FPG (mg/dL), média	183,0	166,0	-17,0 ^b	167,17	-15,8 ^b	165,0	-18,0 ^b
Insulina (μ U•hr/mL), média AUC*	324,9	275,5	-49,4 ^a	306,9	-18,0	279,9	-45,0
PYY Total (pmol•hr/L), média AUC*	104,3	174,72	70,4 ^b	181,9	77,59	179,3	75,0 ^b
PPG (mg•hr/dL), média AUC*	227,7	54,0	-173,8 ^a	28,4	-199,4 ^c	44,83	-182,9 ^b
GLP-1 Total (pmol•hr/L), média AUC*	28,9	53,6	24,7 ^a	56,3	27,4 ^a	47,3	18,4 ^a
Active GLP-1 (pmol•hr/L), média AUC*	28,3	39,5	11,2 ^c	33,9	5,5	27,1	-1,2

^a P<0,001
^b P<0,05
^c P<0,01
* AUC incremental líquida 0-13 h (regra linear trapezoidal)

A Figura 11 ilustra ainda o efeito do comprimidos 2 x de 150 mg, comprimido 6 x de 50 mg, e as formas de dosagem líquidas em níveis totais de GLP-1 dos pacientes, em que o asterisco indica uma diferença de área-sob-a-curva do valor p da linha de base inferior a 0,05. Os níveis aumentados efetuados por todas as três formas acredita-se ser devido à inibição de SGLT1.

Todas as publicações (por exemplo, as patentes e pedidos de patente) citadas acima são incorporadas aqui por referência na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido, caracterizado pelo fato de que compreende um API, croscarmelose sódica, dióxido de silicone e celulose microcristalina, em que o API é cristalina anidra (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol.

2. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a API é a forma anidra cristalina 1 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol tendo um ponto de fusão de 123°C por pico DSC.

3. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a API é a forma anidra cristalina 2 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol tendo um ponto de fusão de 134°C por pico DSC.

4. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a API está presente em uma quantidade de 300 mg ou menos.

5. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é revestido.

6. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um segundo agente terapêutico, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidiabético, agente anti-hiperglicêmico, agentes hipolipidêmicos/hipolipemiantes, agentes anti-obesidade, anti-hipertensivo ou agente inibidor de apetite.

7. Comprimido de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o segundo agente terapêutico é um inibidor de dipeptidil-peptidase IV (DPP-4).

8. Comprimido de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de DPP-4 é sitagliptina ou dutogliptina.

9. Grânulo, caracterizado pelo fato de que compreende um API, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina, em que o API é (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol.

10. Grânulo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o API é a forma anidra cristalina 1 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol tendo um ponto de fusão de 123°C por pico DSC.

- 5 11. Grânulo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o API é a forma anidra cristalina 2 de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(metiltio)tetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triol tendo um ponto de fusão de 134°C por pico DSC.

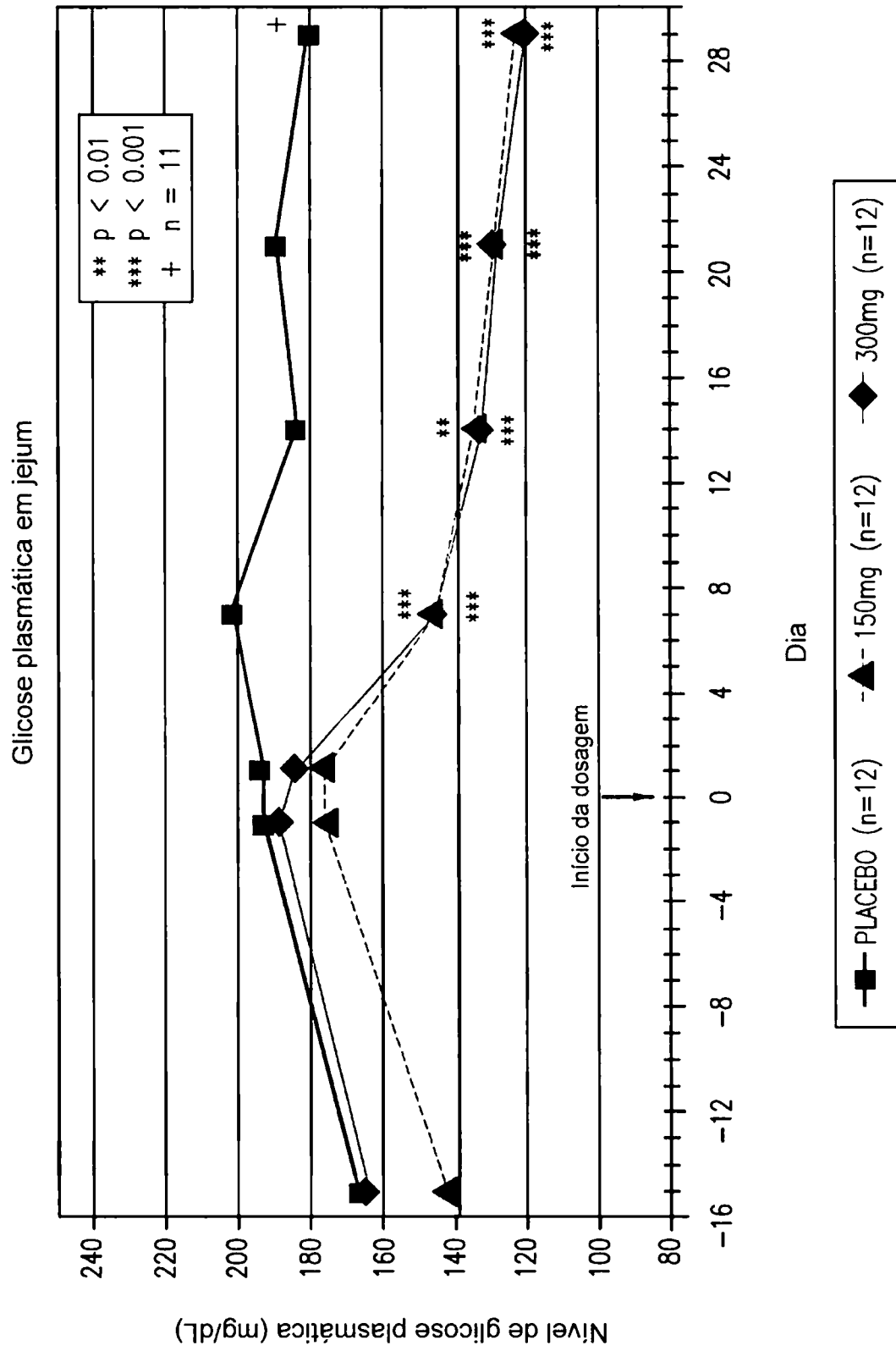


FIG. 1

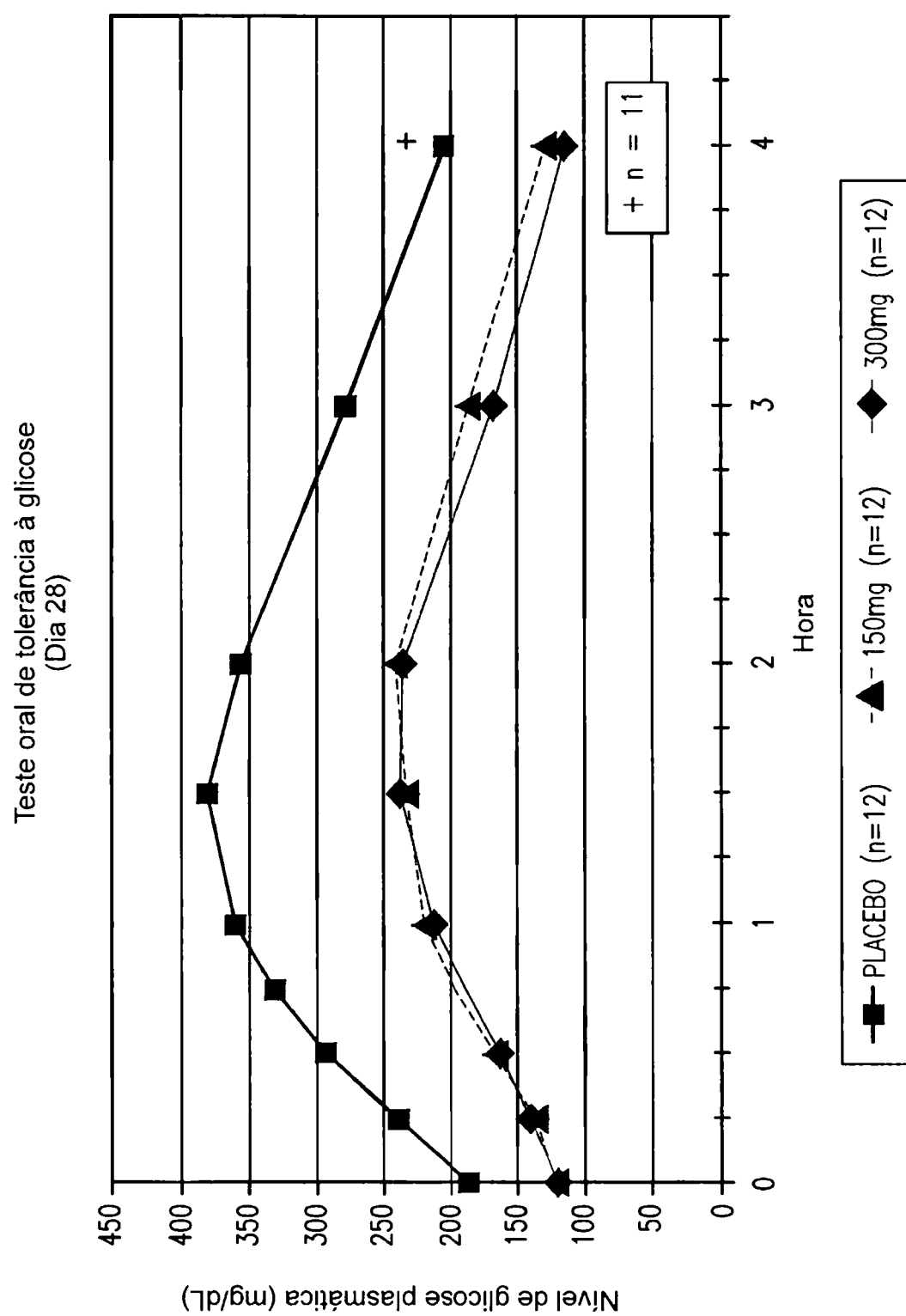


FIG. 2

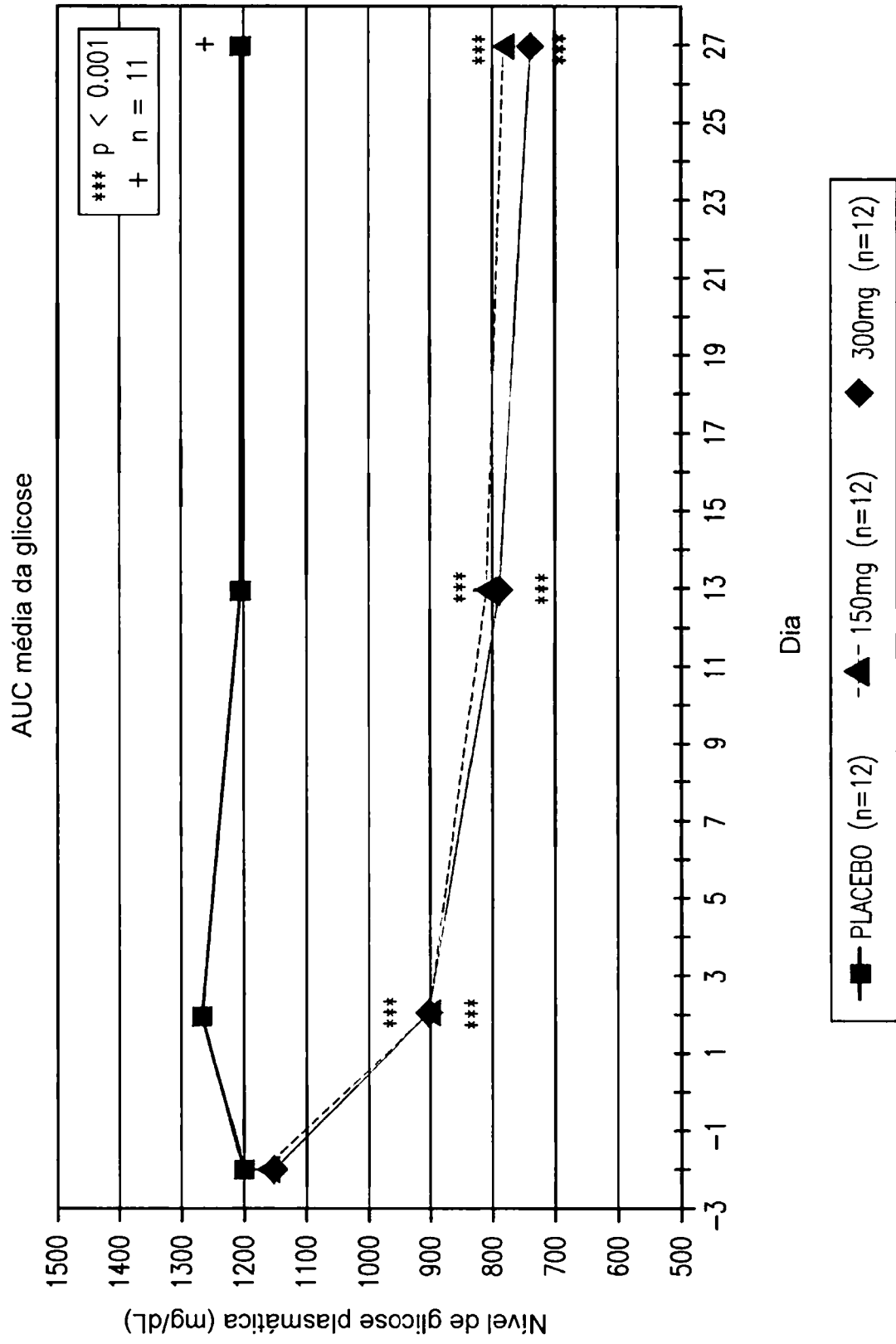


FIG. 3

Resumo do valor de HOMA

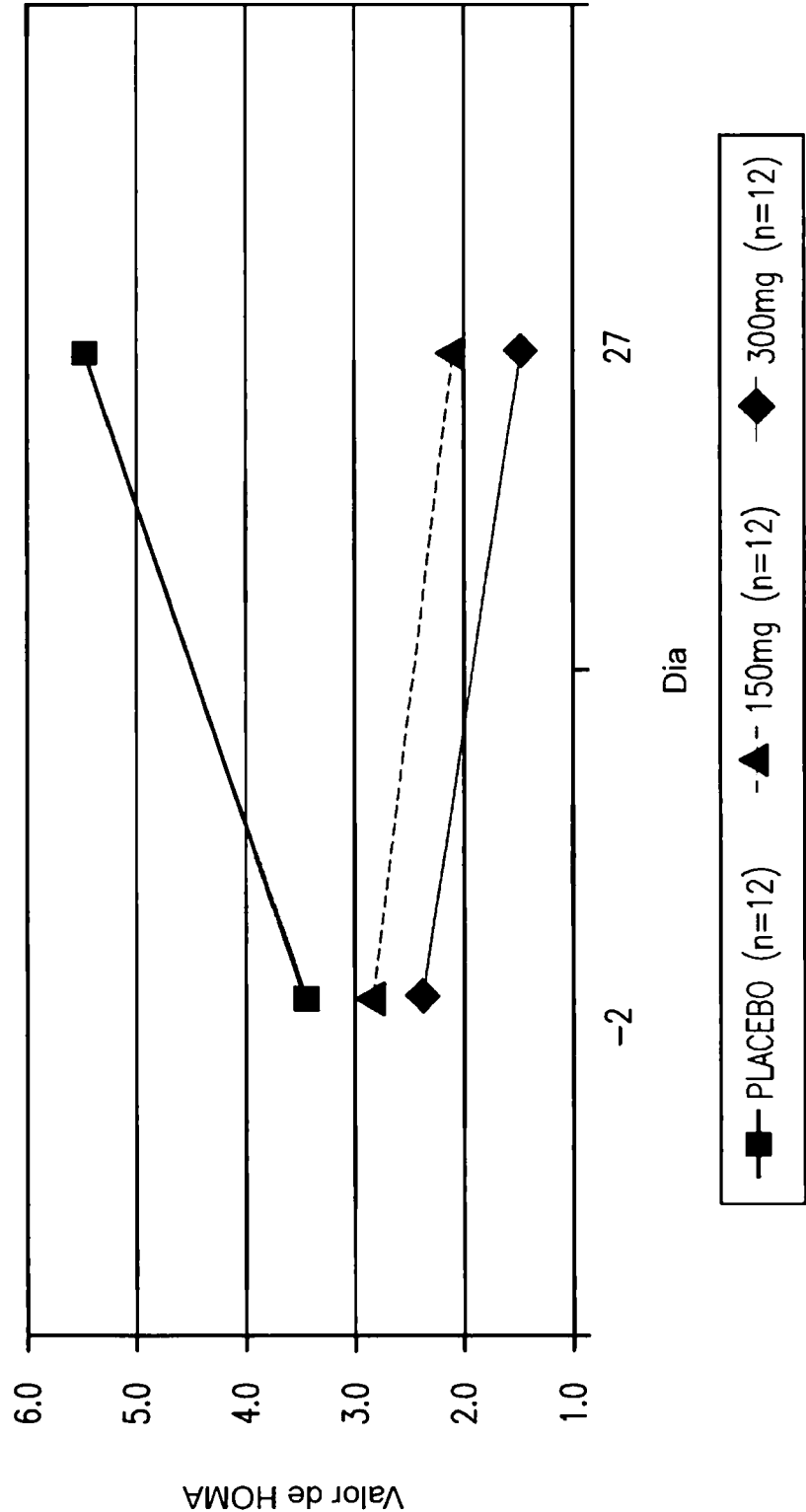


FIG. 4

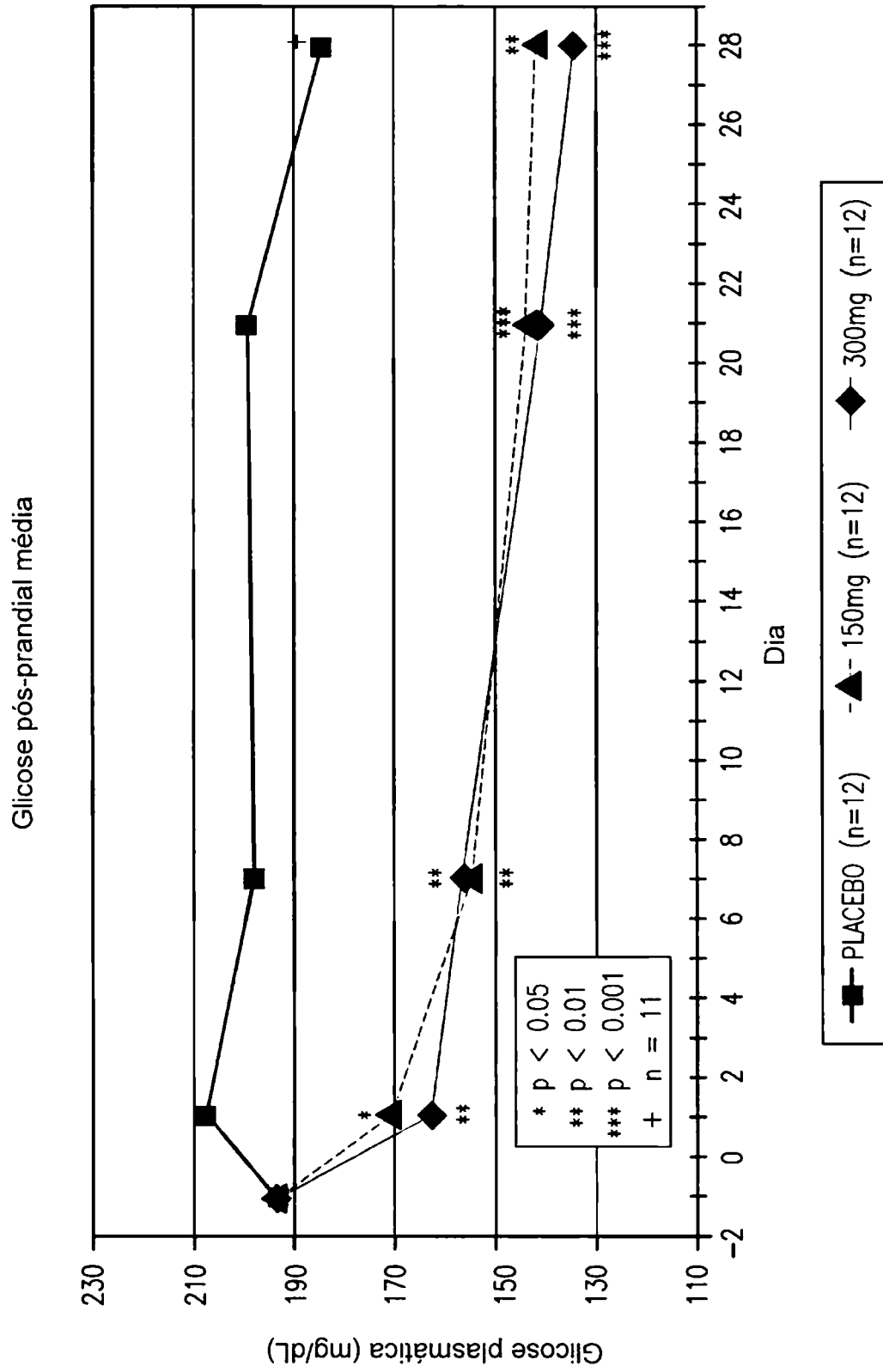


FIG. 5

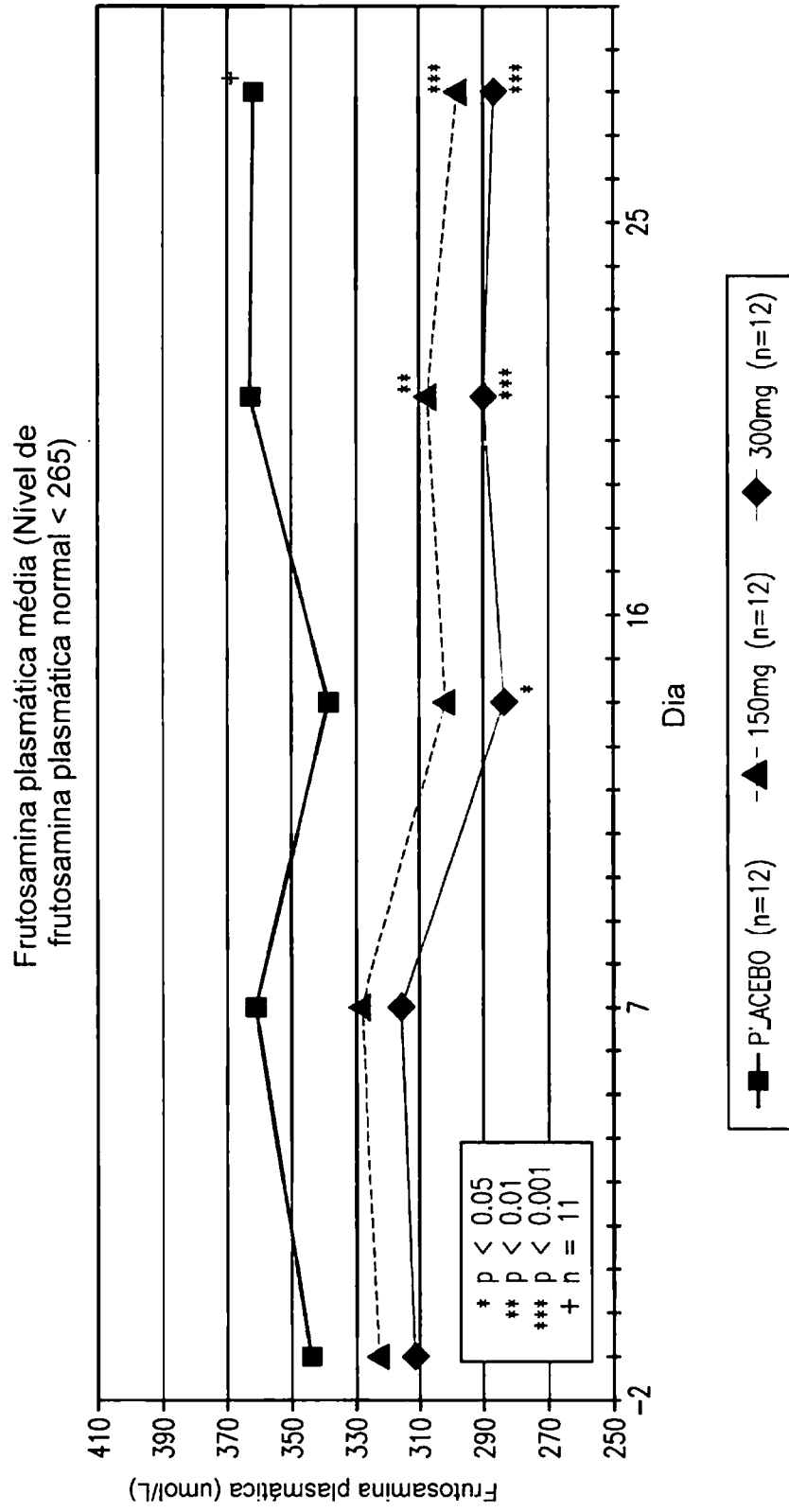


FIG. 6

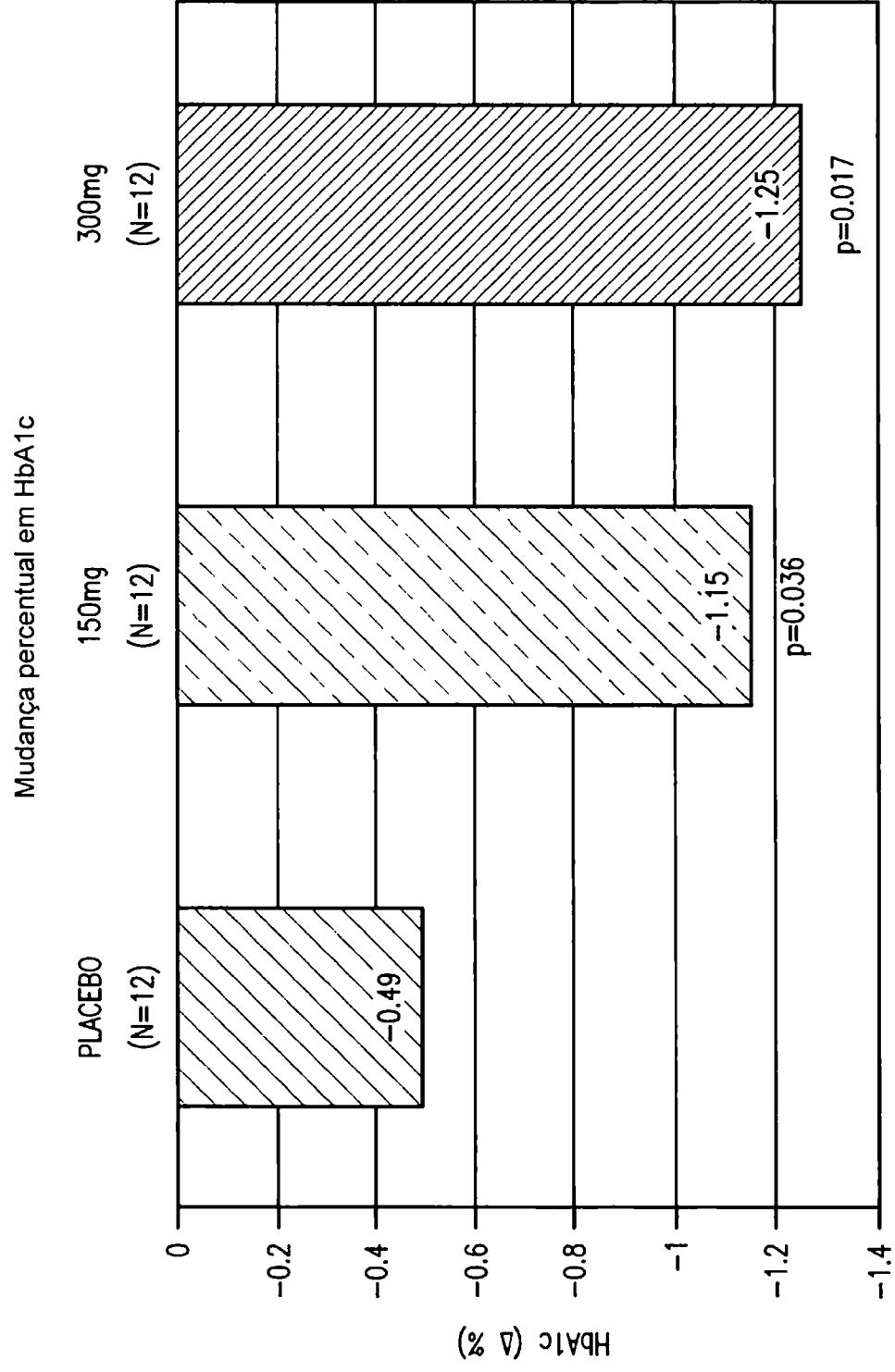


FIG. 7

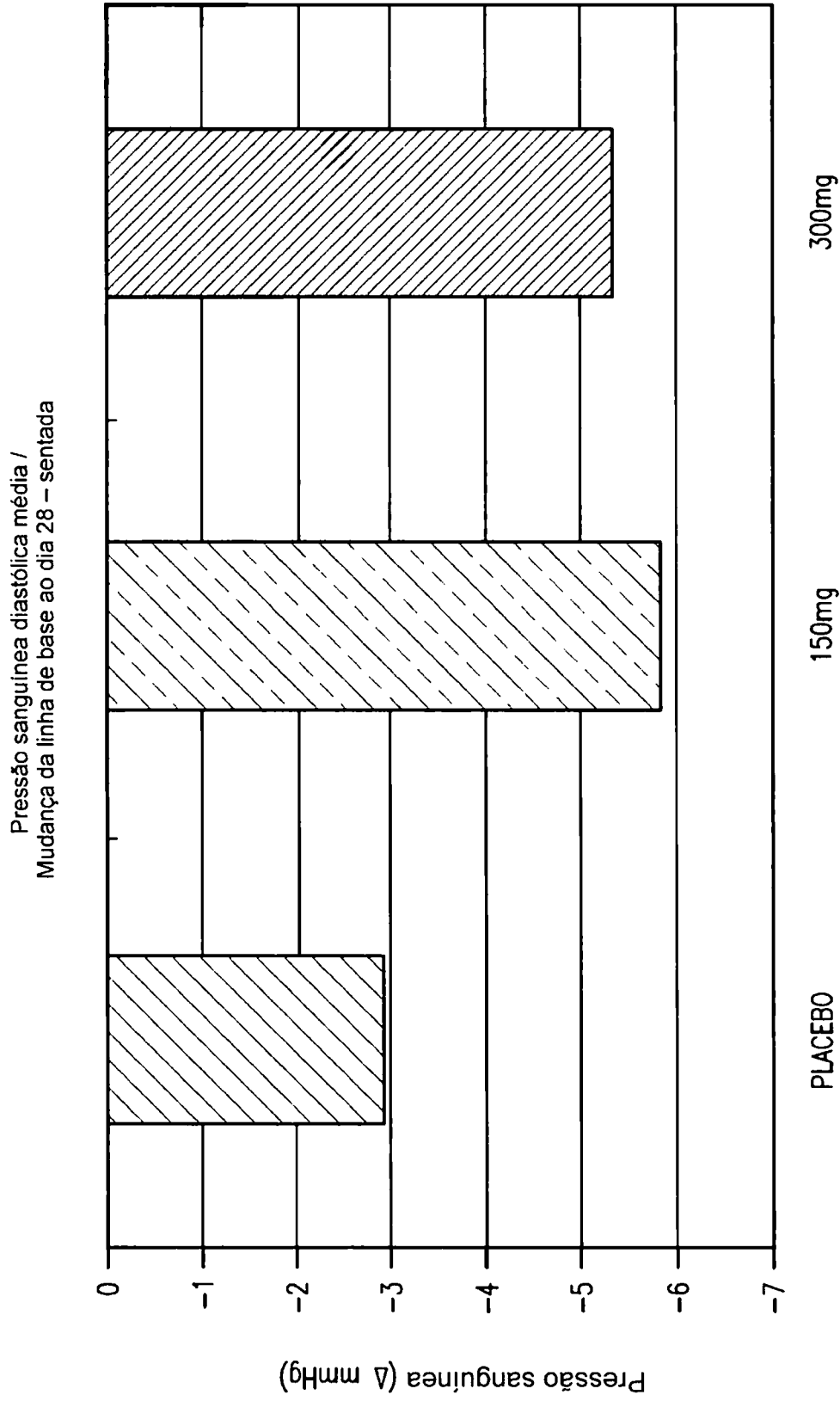


FIG. 8

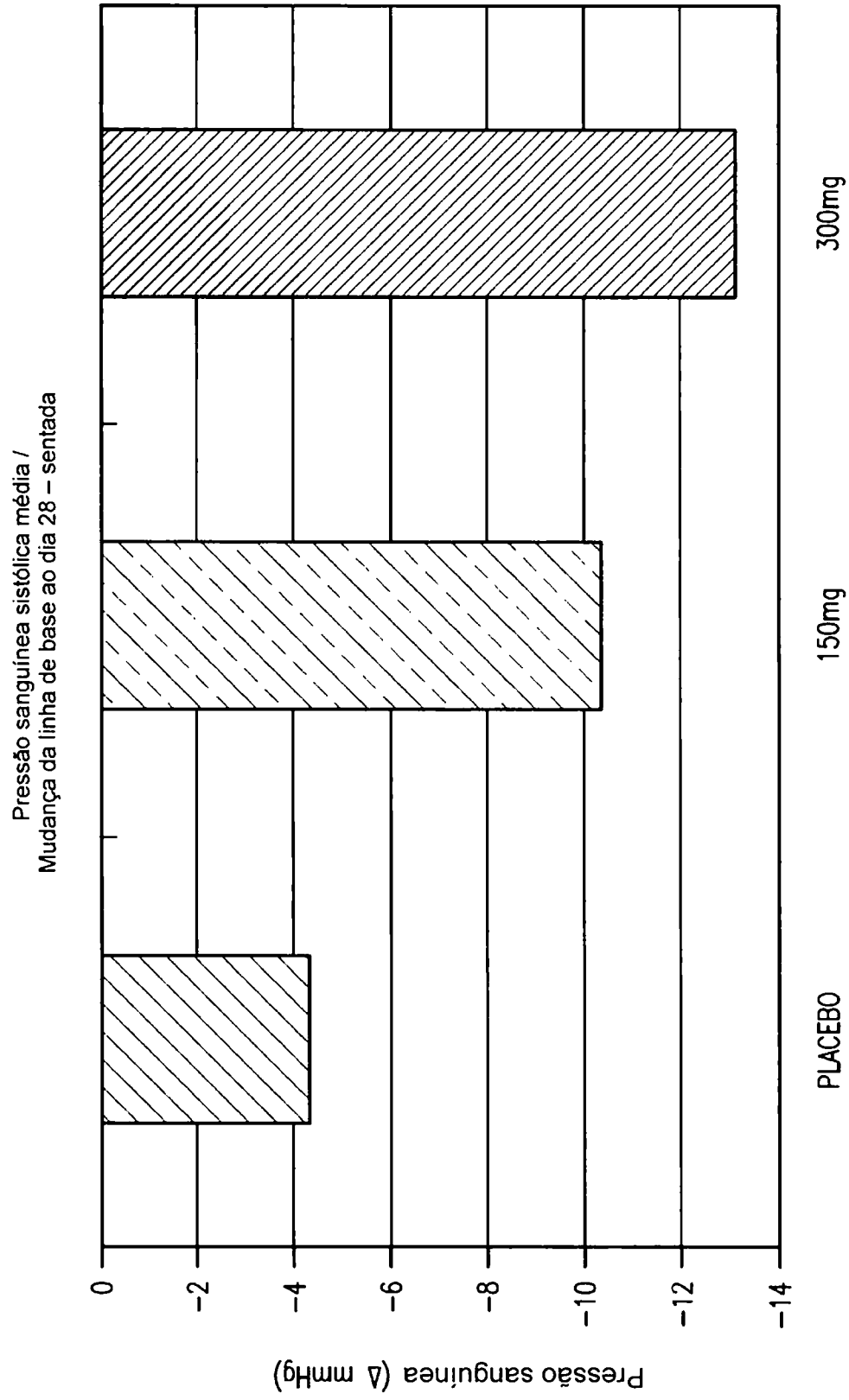


FIG. 9

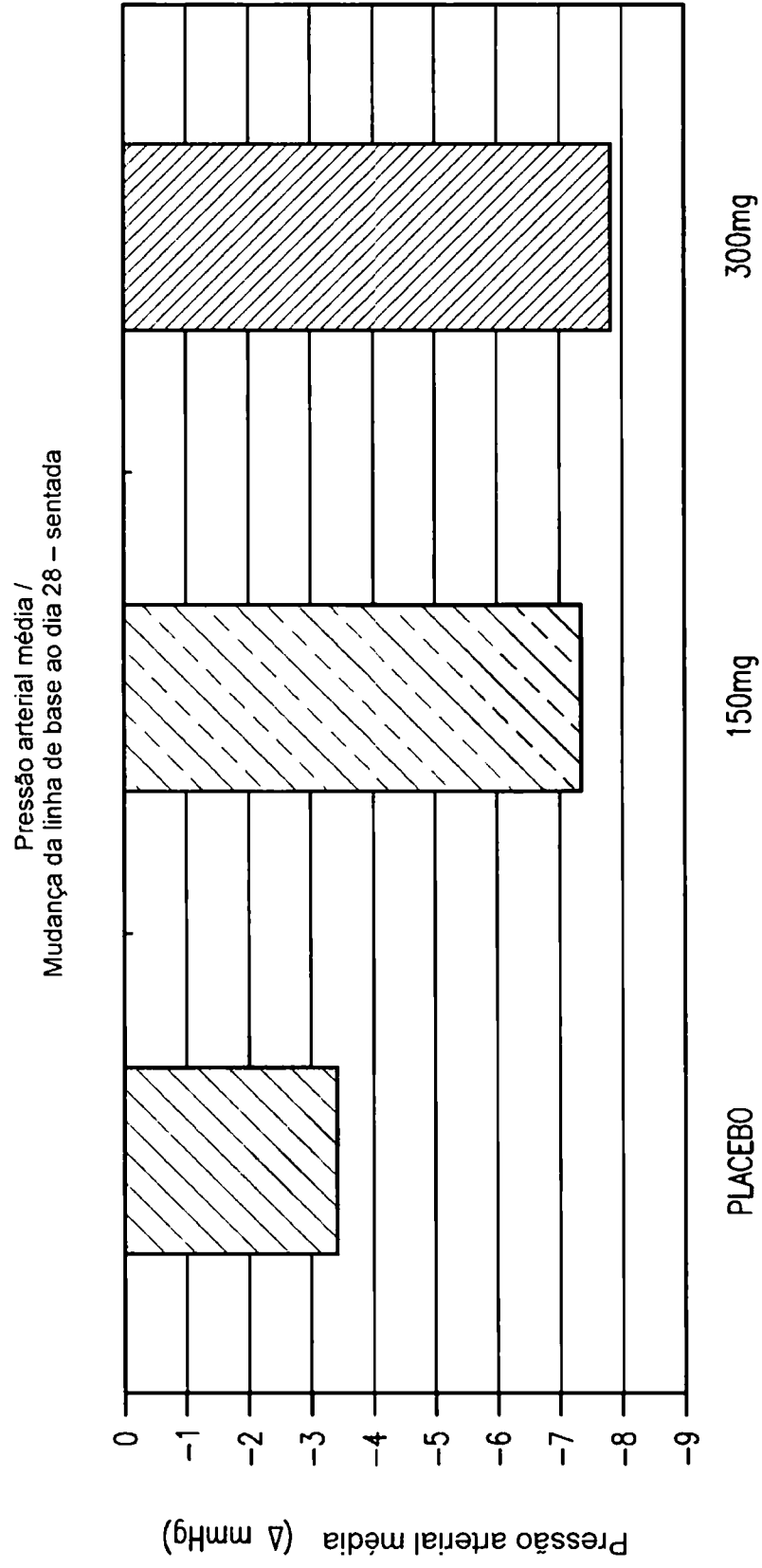


FIG. 10

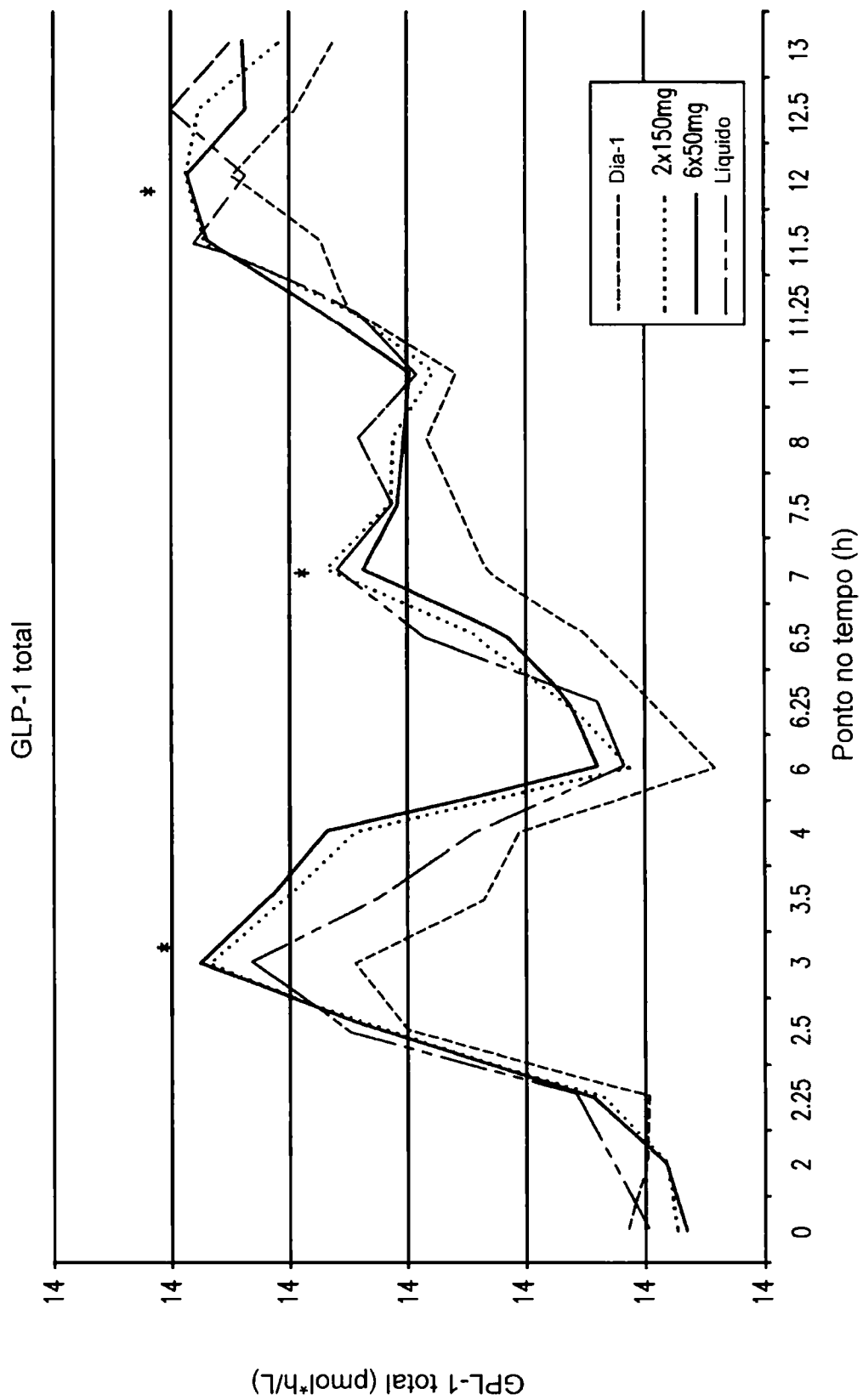


FIG. 11