



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

(21) PI 0718596-0 A2



(22) Data de Depósito: 08/11/2007
(43) Data da Publicação: 10/12/2013
(RPI 2240)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/341
A61K 31/70
A61P 3/00
A61P 3/10

(54) Título: TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM INIBIDORES DE SGLT-2 E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 09/11/2006 US 60/865,099

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International GMBH

(72) Inventor(es): Alireza Manuchehri, Klaus Dugi, Leo Thomas, Peter Eickelmann

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007062023 de 08/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/055940 de 15/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM INIBIDORES DE SGLT-2 E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção refere-se a inibidores de cotransportadores 2 de glicose dependente de sódio (SGLT-2) em combinação com outros ingredientes ativos, suas composições farmacêuticas, processos para preparação das mesmas e seu uso no tratamento de doenças metabólicas tais como diabetes melitus tipo 1, diabetes melitus tipo 2, tolerância a glicose
10 prejudicada e hiperglicemia e doenças relacionadas.

Antecedentes da Invenção

Doenças metabólicas e distúrbios associados estão se tornando crescentemente predominantes. Em particular, diabetes melitus tipo 2 (T2DM) uma doença metabólica, é uma doença crescentemente predomi-
15 nante que devido a uma alta frequência de complicações conduz a significativa redução de expectativa de vida. Devido a complicações microvasculares associadas com diabetes, diabetes do tipo 2 é atualmente a causa mais frequente de início em adulto de perda de visão, insuficiência renal, e amputações no mundo industrializado. Em adição, a presença de diabetes do tipo
20 2 é associada com um aumento de duas a cinco vezes de risco de doença cardiovascular.

Maior parte dos fármacos antidiabéticos disponíveis oralmente que estão no mercado ou no estágio posterior de desenvolvimento clínico, alveja predominantemente um dos seguintes modos de ação:

- 25 . redução em produção de glicose endógena pelo fígado: biguanidas (por exemplo, metformin)
- . promoção de secreção de insulina a partir de células- β com função residual: sulfonil uréias, meglitinídes
- . redução em resistência a insulina periférica: tiazolidinodionas
30 (TZD)
- . retardo de absorção de glicose a partir dos intestinos: inibidores de α -glicosidase

5 . promoção de secreção de insulina dependente de glicose, supressão de níveis elevados de glucagon, e retardo de esvaziamento gástrico: miméticos incretina (por exemplo, exenatide), análogos de amilina (por exemplo, pramlintide), inibidores de dipeptidil peptidase IV (por exemplo, sitagliptina)

10 A despeito de terem por alvo vários modos de ação, as primeiras três classes de substâncias são acentuadamente similares em eficácia com relação ao controle glicêmico (~1,0-1,5% de redução absoluta de HbA1c, se a linha base média é $\geq 8,0\%$). Entretanto, na medida em que seus modos de ação diferem, eles são apropriados para tratamento em combinação.

A eficácia de específicos inibidores de absorção de glicose (inibidores de alfa-glicosidase intestinal, acarbose protótipo) com relação a controle glicêmico é menos que aquela dos outros mecanismos de ação mencionados anteriormente.

15 Filtração renal e retomada de glicose contribui, entre outros mecanismos, para a concentração de glicose em plasma de estado estável e por isso pode servir como um alvo antidiabético. Retomada de glicose filtrada através de células epiteliais do rim procede via cotransportadores de glicose dependentes de sódio (SGLTs) localizados nas membranas escova –
 20 borda nos tubos proximais ao longo de gradiente de sódio¹. Existem pelo menos 3 isoformas de SGLT que diferem em seu padrão de expressão assim como em suas propriedades físico – químicas². SGLT2 é exclusivamente expresso no rim³, enquanto SGLT1 é adicionalmente expresso em outros tecidos como intestino, cólon, esqueleto e músculo cardíaco^(4,5). SGLT3 foi
 25 verificado ser um sensor de glicose em células intersticiais do intestino sem qualquer função de transporte⁶. Potencialmente, outros genes relacionados, mas ainda não caracterizados, podem ainda contribuir para retomada de glicose renal^(7,8,9). Sob normoglicemia, glicose é completamente reabsorvida

¹ Wright, E.M. (2001) Am. J. Renal Physiol. 280, F10-F18

² Wright, E.M. et al. (2004) Pflugers Arch. 447(5):510-8

³ You, G. et al. (1995) J. Biol. Chem. 270 (49) 29365-29371

⁴ Pajor AM, Wright EM (1992) J Biol. Chem. 267(6):3557-3560

⁵ Zhou, L. et al. (2003) J. Cell. Biochem. 90:339-346

⁶ Diez-Sampedro, A. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(20), 11753-11758

⁷ Tabatabai, N.M. (2003) Kidney Int. 64, 1320-1330

por SGLTs no rim, enquanto a capacidade de retomada do rim é saturada em concentrações de glicose maiores que 10 mM, resultando em glicosuria ("diabetes melitus"). Esta concentração limite pode ser diminuída através de inibição de SGLT-2. Foi mostrado em experimentos com o inibidor de SGLT florizina que inibição de SGLT inibirá parcialmente a retomada de glicose a partir do filtrado glomerular no sangue conduzindo a uma diminuição em concentrações de glicose no sangue e a glicosuria^(10,11).

Diabetes do tipo 2 é uma doença crescentemente predominante que devido a uma alta frequência de complicações conduz a uma significativa redução de expectativa de vida. Devido complicações microvasculares associadas com diabetes, diabetes do tipo 2 é correntemente a causa mais frequente de início no adulto de perda de visão, insuficiência renal, e amputações no mundo industrializado. Em adição, a presença de diabetes do tipo 2 está associada com um aumento de duas a cinco vezes de risco de doença cardiovascular.

Após longa duração da doença, a maioria dos pacientes com diabetes do tipo 2 eventualmente falharão em terapia oral e tornar-se-ão dependentes de insulina com a necessidade de injeções diárias e múltiplas medições e monitorações diárias de glicose para ajustar a dose de sua insulina.

O UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrou que tratamento intensivo com metformina, sulfonil uréias ou insulina resultou em somente um limitado aperfeiçoamento de controle glicêmico (diferença em HbA1c ~0,9%). Em adição, mesmo em pacientes dentro de braço de tratamento intensivo controle glicêmico deteriorou significativamente com tempo e isto foi atribuído a deterioração de função de célula- β . Importaneamente tratamento intensivo não foi associado com uma significativa redução em complicações macrovasculares, isto é, eventos cardiovascula-

⁸ Curtis, R.A.J. (2003) US Patent Appl. 2003/0054453

⁹ Bruss, M. and Bonisch, H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank Acc. No. AJ305237)

¹⁰ Rossetti, L. Et al. (1987) J. Clin. Invest. 79, 1510-1515

¹¹ Gouvea, W.L. (1989) Kidney Int. 35(4):1041-1048

res.

A patente US 20050209166 (Ser. No. 11/080 150) descreve novos derivados de fenila substituídos com glico piranosila. Os derivados de fenila substituídos com glico piranosila são apropriados para o tratamento de

5 doenças metabólicas

Grupos aromáticos substituídos com glicopiranosiloxi e sua preparação e sua possível atividade como inibidores de SGLT-2 são conhecidos de pedidos de patente internacionais publicados WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO

10 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 e US US 2003/0114390 os conteúdos dos quais são aqui incorporados.

Por isso há uma necessidade médica não-satisfeita de processos, medicamentos e composições farmacêuticas com boa eficácia com relação a controle glicêmico, com relação a propriedades de modificação de

15 doença e com relação à redução de morbidez e mortalidade cardiovascular.

Resumo da Invenção

A presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendida por um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 em combinação com um ou mais agentes terapêuticos que é apropriado para o

20 tratamento de distúrbios metabólicos.

Mais particularmente, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica onde o composto inibidor de SGLT-2 é um composto ingrediente ativo A como aqui descrito em combinação com um composto ingrediente ativo B como aqui descrito para o tratamento de distúrbios

25 metabólicos.

Em uma outra modalidade da invenção o distúrbio metabólico é selecionado do grupo consistindo em diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, tolerância prejudicada à glicose, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, superpeso, obesidade, incluindo obesidade de classe I, obesidade de classe II, obesidade de classe III, obesidade visceral e obesidade

30 abdominal, e a síndrome metabólica.

Os ingredientes ativos podem ser administrados em uma com-

posição farmacêutica simples ou administrados individualmente. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção é apropriada para uso combinado ou simultâneo ou sequencial do um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e o um ou mais segundos agentes terapêuticos. Em uma modalidade, o um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e o um ou mais segundos agentes terapêuticos estão presentes em uma forma de dosagem unitária. Em uma outra modalidade, o um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e um ou mais segundos agentes terapêuticos estão presentes em uma forma de dosagem separada.

10 A presente invenção também é direcionada a uma composição compreendendo derivados de fenila substituídos com glico piranosila selecionados do grupo de compostos 1-17:

- (1) 1-cloro-2-(4-ciclo pentiloxi benzil)-4-(β -D-glico piranos-1-il) benzeno
- 15 (2) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-((R)-tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- (3) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-((S)-tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- (4) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[[4-(tetra-hidro furan-2-on-3-iloxi) benzil] benzeno
- 20 (5) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo butiloxi benzil) benzeno
- (6) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo hexiloxi benzil) benzeno
- 25 (7) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(tetra-hidro piran-4-iloxi) benzil] benzeno
- (8) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(1-acetil piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno
- (10) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- 30 (11) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetil silil etil) benzil] benzeno

(12) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

(13) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno

(14) 1-flúor-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

5 (15) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-3-(4-etinil benzil) benzeno

(16) 1-etinil-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etoxi benzil) benzeno

(17) 1-metoxi-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

ou uma pró-fármaco do mesmo onde um ou mais grupos hidroxila do grupo β -D-glico piranosila são acilados com grupos selecionados de (C_{1-3} alquil)

10 carbonila, (C_{1-6} alquil) oxicarbonila, fenil carbonila, fenil (C_{1-3} alquil) carbonila, feniloxi carbonila e fenil (C_{1-3} alquil) oxicarbonila, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em combinação com pelo menos um segundo agente terapêutico que é apropriado no tratamento ou prevenção de uma ou mais condições selecionadas

15 de diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus* do tipo 2, tolerância prejudicada a glicose, e hiperglicemia.

A presente invenção também é direcionada a processos para tratamento e prevenção de distúrbios metabólicos usando as composições farmacêuticas da invenção.

20 A presente invenção é também direcionada a um processo de tratamento de uma doença metabólica selecionada do grupo consistindo em diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus* do tipo 2, tolerância prejudicada a glicose, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, super-peso, obesidade, incluindo obesidade de classe I, obesidade de classe II, obesidade de classe

25 III, obesidade visceral, e obesidade abdominal, e síndrome metabólica o dito processo compreendendo a etapa de administração a um paciente em sua necessidade, de uma combinação de um ingrediente ativo A com um ingrediente ativo B em uma quantidade terapêutica em um paciente em necessidade da mesma.

30 A presente invenção é também direcionada ao uso de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção para a fabricação de um medicamento para um processo terapêutico ou preventivo como aqui

mostrado. Em um aspecto, a presente invenção também é direcionada ao uso de um derivado de benzeno substituído com glicopiranosila aqui mostrado para a fabricação de um medicamento para uso em um processo aqui mostrado. Em um outro aspecto, a presente invenção é também direcionada

5 ao uso de um segundo agente terapêutico aqui mostrado para a fabricação de um medicamento para uso em um processo aqui mostrado.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

Devido à baixa afinidade de SGLT-2 na direção de glicose, a inibição deste transportador será efetiva em estados hiperglicêmicos, pelo

10 que limitando o perigo de hipoglicemia em pacientes tratados, uma vez que isto é prevenido pela atividade restante (alta afinidade) de SGLT-1. Isto é suportado pelo fato de que pacientes com um defeito homozigoto no gene SGLT-2 mostram baixa glicosúria renal, mas têm níveis normais de glicose no plasma e são de outro modo saudáveis.

15 Por isso, inibidores de SGLT-2, devido ao seu modo único de ação, são esperados diminuir glicose e HbA1c no sangue com um baixo risco associado de hipoglicemia. Além disso, dado que a excreção de glicose em urina como um resultado de inibição de SGLT-2 pode causar diurese suave (como visto em indivíduos com deficiência SGLT-2 congênita), o uso

20 de derivados de fenila substituído com glico piranosila em combinação com insulina e TZD, fármacos que são conhecidos por causarem retenção de fluido, pode ser de especial interesse. Este potencial atributo pode ser particularmente importante no gerenciamento de pacientes diabéticos na fase aguda de infartação miocárdial. Tais pacientes são suscetíveis a insuficiência

25 cardíaca aguda secundária a retenção de fluido como um resultado da terapia de insulina que é normalmente recomendada para estes pacientes nas diretrizes de tratamento.

Um efeito terapêutico benéfico, particularmente um efeito aditivo ou superaditivo ou uma redução total de efeitos colaterais de terapia, é dese-

30 jável no tratamento de doenças metabólicas e particularmente diabetes *mellitus*, em pacientes cujo controle glicêmico é pobre ou subótimo com um agente antidiabético, aqueles com a síndrome metabólica, tolerância a glicose

prejudicada/pré-diabetes, obesidade, e condições metabólicas ligadas a obesidade e resistência a insulina tal como síndrome ovariana policística (PCOS).

- Administração de um ou mais dos ingredientes ativos A e um
- 5 ingrediente ativo B pode ter um efeito aditivo ou super-aditivo das combinações farmacêuticas de acordo e proporciona redução de dose, redução de efeitos colaterais e/ou extensão de intervalo quando comparado ao ingrediente ativo A e ingrediente ativo B individuais usados em monoterapia na maneira usual. Os efeitos mencionados acima são observados quando as duas
- 10 substâncias ativas são administradas simultaneamente em uma formulação de substância ativa única e quando elas são administradas sucessivamente em formulações separadas. No caso de ingrediente ativo B ser um injetável, especialmente um agente biológico, outros benefícios de adição de ingrediente ativo A podem ser vistos. Por exemplo, redução de custo por meio de
- 15 intervalo e/ou redução de dose.

Definições

- O termo "obesidade" é definido como a condição onde o indivíduo tem um BMI igual a ou maior que 30 kg/m^2 . De acordo com uma definição WHO o termo obesidade pode ser categorizado como se segue: o termo
- 20 "obesidade de classe I" é a condição onde o BMI é igual ou maior que 30 kg/m^2 mas menor que 35 kg/m^2 ; o termo "obesidade de classe II" é a condição onde o BMI é igual a ou maior que 35 kg/m^2 mas menor que 40 kg/m^2 ; o termo "obesidade de classe III" é a condição onde o BMI é igual a ou maior que 40 kg/m^2 .

- 25 O termo "hiperglicemia" é definido como a condição na qual um sujeito uma concentração de glicose no sangue, em jejum, acima de faixa normal, maior que 110 mg/dL ($6,11 \text{ mmols/L}$). A palavra "jejum" tem o significado usual como um termo médico.

- O termo "resistência a insulina" é definido como um estado no
- 30 qual níveis de insulina circulante em excesso da resposta normal a uma carga de glicose são requeridos para manter o estado euglicêmico (Ford ES, et al. JAMA (2002) 287:356-9). Um processo de determinação de resistência a

insulina é o teste de grampo euglicêmico – hiperinsulinêmico. A razão de insulina para glicose é determinada dentro de escopo de uma técnica de infusão de insulina – glicose combinada. É verificado haver resistência a insulina se a absorção de glicose está abaixo de 25 por cento da população de fundo investigada (definição WHO). Antes menos trabalhoso que o teste grampo são os assim chamados modelos mínimos nos quais, durante um teste de tolerância de glicose intravenoso, as concentrações de insulina e glicose no sangue são medidos em intervalos de tempo fixados e a partir destas a resistência a insulina é calculada. Neste processo não é possível distinguir entre resistência a insulina hepática e periférica.

O termo "diabetes do tipo 2" é definido como a condição na qual um sujeito tem uma concentração de glicose em soro ou glicose no sangue em jejum maior que 125 mg/dL (6,94 mmols/L). A medição de valores de glicose no sangue é um procedimento padrão em análise médica de rotina. Se um teste de tolerância a glicose é realizado, o nível de açúcar no sangue de um diabético será em excesso de 200 mg de glicose por dL de plasma 2 horas após 75 g de glicose terem sido tomados em um estômago vazio. Em um teste de tolerância à glicose 75 g de glicose são administrados oralmente ao paciente sendo testado após 10-12 horas de jejum e o nível de açúcar no sangue é anotado imediatamente antes de tomada de glicose e 1 e 2 horas após tomada da mesma. Em um sujeito saudável o nível de açúcar no sangue antes de tomada de glicose será entre 60 e 110 mg por dL de plasma, menos que 200 mg por dL 1 hora após tomada de glicose e menos que 140 mg por dL após 2 horas. Se após 2 horas o valor está entre 140 e 200 mg isto é visto como tolerância anormal à glicose.

O termo "diabetes *mellitus* do tipo 2 estágio posterior" inclui pacientes com uma insuficiência de fármaco secundária, indicação para terapia de insulina e progressão para complicações micro- e macrovasculares, por exemplo, nefropatia diabética, doença de coronária de coração (CHD).

O termo "HbA1c" refere-se ao produto de uma glicação não-enzimática da cadeia beta hemoglobina. Sua determinação é bem conhecida por aqueles versados na técnica. Na monitoração de tratamento de diabetes

mellitus o valor de HbA1c é de excepcional importância. Na medida em que sua produção depende essencialmente do nível de açúcar no sangue e a vida dos eritrócitos, o HbA1c no sentido de uma "memória de açúcar no sangue" reflete os níveis médios de açúcar no sangue das 4-6 semanas precedentes. Pacientes diabéticos, cujo valor HbA1c está consistentemente bem ajustado por intensivo tratamento de diabetes (isto é, < 6,5%, preferivelmente <6,0% da hemoglobina total na amostra), são significativamente melhor protegidos contra microangiopatia diabética. Por exemplo, metformin por si próprio obtém um aperfeiçoamento médio no valor de HbA1c no diabético da ordem de 1,0-1,5%. Esta redução do valor de HbA1c não é suficiente em todos os diabéticos para obter a desejada faixa-alvo de <6,5%, preferivelmente <6,0%, HbA1c.

O termo "síndrome metabólica", também chamado "síndrome X" (quando usado no contexto de um distúrbio metabólico), também chamada a "síndrome dismetabólica" é uma complexa síndrome com a característica cardinal sendo resistente à insulina (Laaksonen DE, et al., Am. J. Epidemiol 2002; 156:1070-7). De acordo com as diretrizes ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497), diagnóstico da síndrome metabólica é feito quando três ou mais dos seguintes fatores de risco estão presentes:

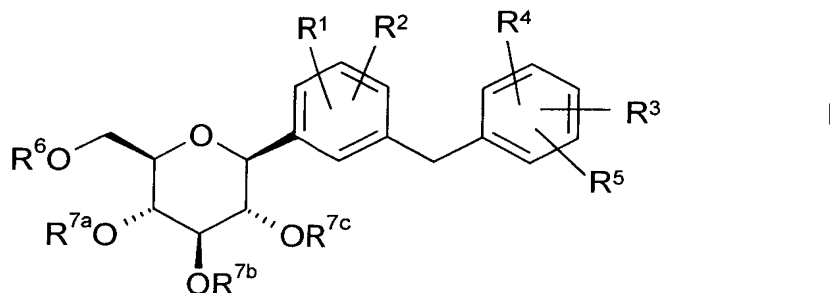
1. obesidade abdominal, definida como circunferência de cintura > 40 polegadas ou 12 cm em homens, e > 35 polegadas ou 94 cm em mulheres; ou com relação à etnia Japonesa ou pacientes japoneses definidos como circunferência de cintura $\geq$ 85 cm em homens e $\geq$ 90 cm em mulheres;
2. triglicerídeos: $\geq$ 150 mg/dL
3. HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens
4. pressão do sangue $\geq$ 130/85 mmHg (SBP $\geq$ 130 ou DBP $\geq$ 85)
5. glicose no sangue em jejum $\geq$ 110 mg/dL

As definições NCEP foram validadas (Laaksonen DE, et al., Am.

J. Epidemiol. (2002), 156:1070-7). Triglicerídeos e colesterol HDL no sangue também podem ser determinados através de processos padrões em análise médica e são descritos, por exemplo, em Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

5 A) Compostos do ingrediente ativo A que podem ser usados de acordo com a invenção

Compostos do ingrediente ativo A são tipicamente compostos inibidores de SGLT-2. Apropriados compostos do ingrediente ativo A incluem compostos escolhidos daqueles mostrados no pedido de patente US
10 2005/0209166 os conteúdos da qual são aqui incorporados por referência em sua totalidade. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser compostos inibidores de SGLT-2 de fórmula I:



em que

R¹ é selecionado das definições do grupo A e se R³ é selecionado das definições do grupo B, R¹ adicionalmente também pode ser selecionado dos significados de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenil C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquinil C₁₋₄ alquila, C₂₋₄ alquenil C₁₋₄ alcoxi, C₂₋₄ alquinil C₁₋₄ alcoxi, C₃₋₇ ciclo alquil C₁₋₄ alquila, C₅₋₇ ciclo alquenil C₁₋₄ alquila, um grupo metila substituído com 1 a 3 átomos de flúor, um grupo etila substituído com 1 a 5 átomos de flúor, C₁₋₄ alcoxi, um grupo metoxi substituído com 1 a 3 átomos de flúor, um grupo etoxi substituído com 1 a 5 átomos de flúor, um grupo C₁₋₄ alquila substituído com um grupo hidroxil ou C₁₋₃-alcoxi, a grupo C₂₋₄ alcoxi substituído com um grupo hidroxil ou grupo C₁₋₃-alcoxi, C₃₋₆-ciclo alquil-C₁₋₃-alcoxi ou hidroxil

25 enquanto nos anéis ciclo alquila e ciclo alquenila mencionados acima um ou dois grupos de metileno podem ser substituídos independen-

temente um do outro com O ou CO, e

R^2 representa hidrogênio, flúor, bromo, hidroxí, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxi, ciano ou nitro, enquanto o grupo alquila ou alcoxi pode ser mono- ou poli-substituído com flúor, e

5 R^3 é selecionado das definições do grupo B e

se R^1 é selecionado das definições do grupo A, R^3 adicionalmente também pode ser selecionado dos significados de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, C_{1-6} alquil, C_{2-4} alquenil C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquinil- C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenil C_{1-4} alcoxi, C_{2-4} alquinil C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} ciclo alquila, C_{5-7} ciclo alquenila, C_{3-7} -ciclo alquil C_{1-4} alquila, C_{5-7} -ciclo alquenil C_{1-4} alquila, C_{3-6} ciclo alquilideno metila, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} -ciclo alquil C_{1-3} alcoxi, arila, aril C_{1-3} alquila, hetero arila, hetero aril C_{1-3} alquila, ariloxi, aril C_{1-3} alquil-óxi, ou um grupo metila ou metoxi substituído com 1 a 3 átomos de flúor, um grupo C_{2-4} alquila ou C_{2-4} alcoxi substituído com 1 a 5 átomos de flúor, um grupo C_{1-4} alquila substituído com um grupo ciano, um grupo C_{1-4} alquila substituído com um grupo hidroxí ou C_{1-3} alquiloxi, ciano, carboxi, C_{1-3} alcoxi carbonila, amino carbonila, (C_{1-3} alquil amino) carbonila, di-(C_{1-3} alquil) amino carbonila, pirrolidin-1-il carbonila, piperidin-1-il carbonila, morfolin-4-il carbonila, piperazin-1-il carbonila, 4-(C_{1-3} alquil) piperazin-1-il carbonila, (C_{1-4} alquil) carbonil amino, C_{1-4} alquil sulfonil amino, C_{1-4} alquil sulfanila, C_{1-4} alquil sulfinila, C_{1-4} alquil sulfonila, aril sulfonil amino, aril C_{1-3} alquil sulfonil amino ou aril sulfonila,

10
15
20

R^4 , R^5 independentemente um do outro representam hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcoxi, metila ou metoxi substituído com 1 a 3 átomos de flúor,

25

A representa C_{2-6} alquin-1-ila, C_{2-6} alquen-1-ila, C_{3-7} ciclo alquila, C_{5-7} ciclo alquenila, arila, hetero arila, C_{1-4} alquil carbonila, aril carbonila, hetero aril carbonila, amino carbonila, C_{1-4} alquil amino carbonila, di-(C_{1-3} alquil) amino carbonila, pirrolidin-1-il carbonila, piperidin-1-il carbonila, morfolin-4-il carbonila, piperazin-1-il carbonila, 4-(C_{1-4} alquil) piperazin-1-il carbonila, aril amino carbonila, hetero aril amino carbonila, C_{1-4} alcoxi carbonila, aril C_{1-3} alcoxi carbonila, hetero aril C_{1-3} alcoxi carbonila, amino, C_{1-4} alquil amino, di-

30

(C₁₋₃ alquil) amino, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-on-1-ila, piperidin-1-ila, piperidin-2-on-1-ila, morfolin-4-ila, morfolin-3-on-4-ila, piperazin-1-ila, 4-(C₁₋₃ alquil) piperazin-1-ila, C₁₋₄ alquil carbonil amino, aril carbonil amino, hetero aril carbonil amino, C₃₋₇ ciclo alquiloxi, C₅₋₇ ciclo alqueniloxi, ariloxi, hetero ariloxi, C₁₋₄ alquil sulfinila, C₁₋₄ alquil sulfonila, C₃₋₇ ciclo alquil sulfanila, C₃₋₇ ciclo alquil sulfinila, C₃₋₇ ciclo alquil sulfonila, C₅₋₇ ciclo alquenil sulfanila, C₅₋₇ ciclo alquenil sulfinila, C₅₋₇ ciclo alquenil sulfonila, aril sulfanila, aril sulfinila, aril sulfonila, hetero aril sulfanila, hetero aril sulfinila, hetero aril sulfonila, ciano ou nitro,

10 enquanto os grupos alquinila e alquenila mencionados acima podem ser mono- ou polissubstituídos com flúor ou cloro, e

os grupos alquinila e alquenila mencionados acima podem ser mono- ou di-substituídos com grupos idênticos ou diferentes L1, e

15 os anéis cicloalquila e cicloalquenila mencionados acima independentemente um do outro podem ser mono- ou di-substituídos com substituintes selecionados de flúor e C₁₋₃ alquila, e

nos anéis ciclo alquila e ciclo alquenila mencionados acima um ou dois grupos metileno podem estar substituídos independentemente um do outro com O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^N,

20 B representa tri-(C₁₋₄ alquil) silil C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquin-1-ila, C₂₋₆ alquen-1-ila, amino, C₁₋₃ alquil amino, di-(C₁₋₃ alquil) amino, pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-on-1-ila, piperidin-1-ila, piperidin-2-on-1-ila, morfolin-4-ila, morfolin-3-on-4-ila, piperazin-1-ila, 4-(C₁₋₃ alquil) piperazin-1-ila, aril carbonil amino, hetero aril carbonil amino, nitro, C₃₋₁₀ ciclo alquiloxi, C₅₋₁₀ ciclo alqueniloxi, C₃₋₁₀ ciclo alquil sulfanila, , C₃₋₁₀ ciclo alquil sulfinila, C₃₋₁₀ ciclo alquil sulfonila, C₅₋₁₀ ciclo alquenil sulfanila, C₅₋₁₀ ciclo alquenil sulfinila, C₅₋₁₀ ciclo alquenil sulfonila, aril sulfanila, aril sulfinila, hetero aril sulfanila ou hetero aril sulfinila,

25 enquanto os grupos alquinila e alquenila mencionados acima podem ser mono- ou polissubstituídos com flúor ou cloro, e

30 os grupos alquinila e alquenila mencionados acima podem ser mono- ou di-substituídos com grupos L1 idênticos ou diferentes;

enquanto os anéis ciclo alquila e ciclo alquenila mencionados acima podem ser mono- ou di-substituído independentemente um do outro com substituintes selecionados de flúor e C₁₋₃ alquila, e

- 5 nos anéis cicloalquila e cicloalquenila mencionados acima um ou dois grupos metileno podem ser substituídos independentemente um do outro com O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^N;

R^N representa H, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquil carbonila, ou C₁₋₄ alquil sulfonila,

- 10 L1 independentemente uns dos outros são selecionados entre hidroxí, ciano, nitro, C₃₋₇ ciclo alquila, arila, hetero arila, C₁₋₄ alquil carbonila, aril carbonila, hetero aril carbonila, amino carbonila, C₁₋₄ alquil amino carbonila, di-(C₁₋₃ alquil) amino carbonila, pirrolidin-1-il carbonila, piperidin-1-il carbonila, morfolin-4-il carbonila, aril amino carbonila, hetero aril amino carbonila, C₁₋₄ alcoxi carbonila, aril C₁₋₃ alcoxi carbonila, hetero aril C₁₋₃ alcoxi carbonila,
- 15 C₁₋₄ alquiloxi, ariloxi, hetero ariloxi, C₁₋₄ alquil sulfanila, aril sulfanila, hetero aril sulfanila, C₁₋₄ alquil sulfinila, aril sulfinila, hetero aril sulfinila, C₁₋₄ alquil sulfonila, aril sulfonila e hetero aril sulfonila; e

- 20 L2 independentemente um do outro são selecionados entre flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₃ alquila, diflúor metila, triflúor metila, C₁₋₃ alcoxi, diflúor metoxi, triflúor metoxi e ciano; e

R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} independentemente uns dos outros têm um significado selecionado entre hidrogênio, (C₁₋₁₈ alquil) carbonila, (C₁₋₁₈ alquil) oxicarbonila, aril carbonila e aril (C₁₋₃ alquil) carbonila,

- 25 enquanto por grupos arila mencionados na definição dos grupos acima são pretendidos grupos fenila ou naftila que podem ser mono- ou di-substituídos independentemente um do outro com grupos L2 idênticos ou diferentes; e

- 30 por grupos heteroarila mencionados na definição dos grupos acima são pretendidos um grupo pirrolila, furanila, tienila, piridila, indolila, benzo furanila, benzo tiofenila, quinolinila, isoquinolinila ou tetrazolila,

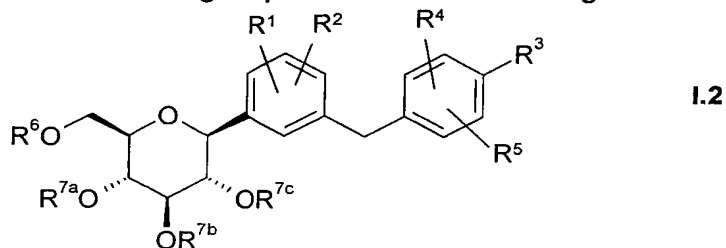
ou é pretendido um grupo pirrolila, furanila ou piridila, onde um ou dois grupos metino são substituídos com átomos de nitrogênio,

ou é pretendido um grupo indolila, benzo furanila, benzo tiofenila, quinolinila ou isoquinolinila, onde um a três grupos metino são substituídos com átomos de nitrogênio,

5 enquanto os grupos hetero arila mencionados acima independentemente uns dos outros podem ser mono- ou di-substituídos com grupos L2 idênticos ou diferentes;

enquanto, a menos que estabelecido de outro modo, os grupos alquila mencionados acima podem ser de cadeia reta ou ramificada, seus tautômeros, estereoisômeros, as misturas e os sais dos mesmos.

10 Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é compreendido por: fenila substituído com glicopiranosila de fórmula genérica I.2



em que os grupos R^1 a R^6 e R^{7a} , R^{7b} e R^{7c} são definidos como imediatamente acima. Mais particularmente, um composto do ingrediente ativo A pode ser selecionado do grupo consistindo em:

- 15 (1) 1-cloro-2-(4-ciclo pentiloxi benzil)-4-(β -D-glico piranos-1-il) benzeno
- (2) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4- $\{(R)$ -tetra-hidro furan-3-iloxi] benzil] benzeno
- (3) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4- $\{(S)$ -tetra-hidro furan-3-iloxi] benzil] benzeno
- 20 (4) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[[4-(tetra-hidro furan-2-on-3-iloxi) benzil] benzeno
- (5) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo butiloxi benzil) benzeno
- 25 (6) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo hexiloxi benzil) benzeno
- (7) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(tetra-hidro piran-4-iloxi)

benzil] benzeno

(8) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(1-acetil piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno

(10) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno

(11) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetil silil etil) benzil] benzeno

(12) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

(13) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno

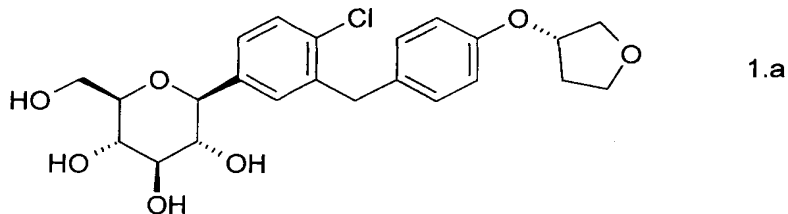
(14) 1-flúor-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

(15) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-3-(4-etinil benzil) benzeno

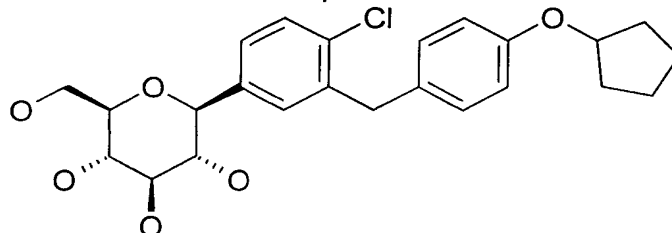
(16) 1-etinil-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etoxi benzil) benzeno

(17) 1-metoxi-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-((S)-tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno (daqui por diante referido como "Composto 1.a") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura química de acordo com a fórmula 1.a:

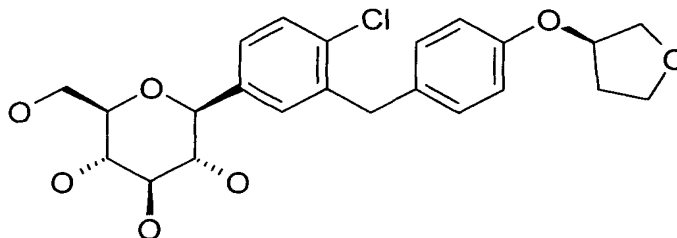


Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é 1-cloro-2-(4-ciclo pentiloxi benzil)-4-(β -D-glico piranos-1-il) benzeno (daqui por diante referido como "composto 1.b") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura química de acordo com a fórmula 1.b:



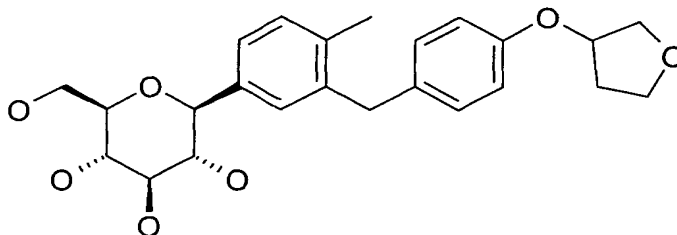
Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é 1-cloro-4-(β-D-glico piranos-1-il)-2-[4-((R)-tetra-hidro-furan-3-iloxi)-benzil]-benzeno (daqui por diante referido como "Composto 1.c") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura química de acordo com a

5 fórmula 1.c:



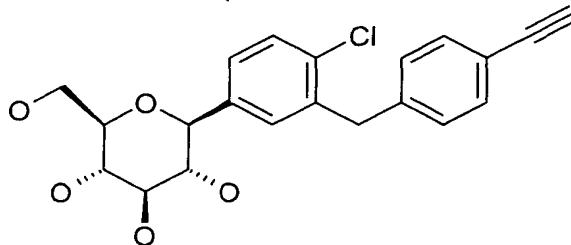
1.c

Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é 1-(β-D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno (daqui por diante referido como "composto 1.d") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura de acordo com a fórmula 1.d:



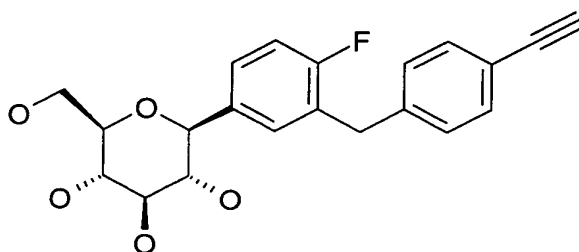
1.d

10 Em uma outra modalidade, ingrediente ativo A é 1-cloro-4-(β-D-glico-piranos-1-il)-2-(4-etinil-benzil)-benzeno (daqui por diante referido como "Composto 1.e") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura química de acordo com a fórmula 1.e:



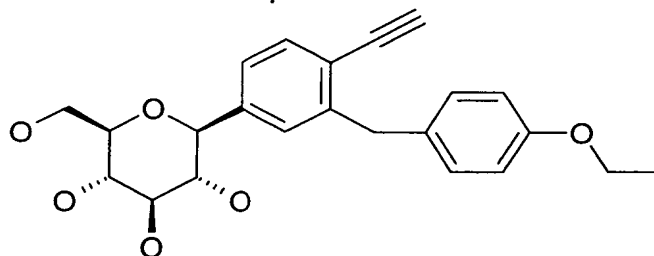
1.e

15 Em uma outra modalidade, Ingrediente Ativo A é 1-flúor-4-(β-D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno (daqui por diante referido como "Composto 1.f") e descrito no pedido de patente internacional 092877 tendo a estrutura química de acordo com a fórmula 1.f:



1.f

Em uma outra modalidade, Ingrediente Ativo A é 1-etinil-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etoxi benzil) benzeno (daqui por diante referido como "Composto 1.g") e descrito no pedido de patente internacional WO 2005/092877 tendo a estrutura química de acordo com a fórmula 1.g:



1.g

5 B) Compostos inibidores do ingrediente ativo B que podem ser usados de acordo com a invenção

Compostos do ingrediente ativo B que são apropriados para tais combinações incluem, por exemplo, aqueles que potencializam o efeito terapêutico de compostos de inibidores de SGLT-2 tais como compostos de ingrediente ativo A. Agentes terapêuticos que são apropriados para uma tal combinação incluem, por exemplo, agentes antidiabéticos como metformin, sulfoniluréias (por exemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), meglitinidas (por exemplo, nateglinida, repaglinida), agonistas de gama-PPAT (por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona), e antagonistas (por exemplo, SR-202),
 10 moduladores de alfa/gama PPAR (por exemplo, KRP297), inibidores de alfa glicosidase (por exemplo, acarbose, voglibose).

Preferivelmente, o composto do ingrediente ativo B é selecionado dos seguintes grupos de ingredientes ativos B's consistindo em:

- a) biguanidas,
- 20 b) sulfonil uréias (SU),
- c) tiazolidinodionas (TZD, agonistas de gama PPAR),
- d) bloqueadores de alfa-glicosidase,

- e) insulina e análogos de insulina,
- f) GLP1 e análogos de GLP1,
- g) moduladores de gama PPAR incluindo antagonistas de gama PPAR e agonistas parciais de gama PPAR (por exemplo, metaglidase),
- 5 h) moduladores de gama/alfa PPAR,
- i) agonistas de polipeptídeo insulínico dependente de glicose,
- j) agonistas de beta-3, e
- k) ativadores de glicocinase.

10 Exemplos de (a) biguanidas são metformin, fenformin e buformin. Inibidores de SGLT-2 em combinação com metformin pode aperfeiçoar controle glicêmico e pode atuar sinergisticamente com metformin para reduzir peso que tem efeitos benéficos totais sobre a síndrome metabólica que é comumente associada com T2DM.

15 Exemplos de (b) sulfonilurêias são glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, glibureto, gliclazida. Na medida em que a eficácia de SUs se desgasta sobre o curso de tratamento, adição de um inibidor de SGLT-2 a um SU pode oferecer adicional benefício para o paciente em termos de melhor controle glicêmico. Também, tratamento com SUs é normalmente associado com gradual ganho de peso no curso de tratamento e capacidade de redução de peso de inibidor de SGLT-2 que foi mostrada em estudos pré-clínicos, pode minimizar este efeito colateral do tratamento com SU e aperfeiçoar a síndrome metabólica. Esta combinação também pode permitir uma redução na dose de SU o que pode traduzir-se em menos hipoglicemia que

20 é um efeito colateral indesejável de SUs.

25 Exemplos de (c) tiazolidinodionas são pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona e ciglitazona, especialmente pioglitazona e rosiglitazona. Benefícios adicionais esperados a partir da combinação de um inibidor de SGLT-2 e TZDs são redução sinérgica em glicose no sangue (melhor controle glicêmico), aperfeiçoamento de retenção de fluido causada por TZDs e anulação de ganho de peso associado com o uso de TZDs.

30

Exemplos de (d) bloqueadores de alfa-glicosidase são miglitol,

acarbose e voglibose. Combinação de um inibidor de SGLT-2 a bloqueadores de alfa glicosidase adicionará a seu efeito de diminuição de glicose no sangue e pode permitir uma redução na dose do bloqueador de alfa-glicosidase que é comumente associado com desagradáveis efeitos colaterais gastrointestinais, pelo que tornando-os mais toleráveis e aperfeiçoando a aquiescência de paciente com o tratamento.

Exemplos de (e) insulinas e análogos de insulinas são insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, insulinas recombinantes como insulina asparte, NPH insulina, insulina detemir, suspensão de insulina zinco e insulina glargin. O uso de insulina é normalmente associado com ganho de peso como um resultados dos efeitos anabólicos de insulina assim como retenção de fluido. Combinação de um inibidor de SGLT-2 com insulina obterá um melhor controle glicêmico com menores doses de insulina. Dado o mecanismo de ação de inibidores de SGLT-2, eles são prováveis de melhorarem a retenção de fluido e edema associados com uso de insulina.

Um exemplo de (f) GLP1 e análogos de GLP1 é exendin-4 (exenatida). Combinação de um inibidor de SGLT-2 com um análogo de GLP-1 é esperada aperfeiçoar controle glicêmico e adicionar a efeito de redução de peso de análogo de GLP-1.

Um exemplo de (g) moduladores de gama PPAR é metaglitazén. Combinação de um inibidor de SGLT-2 com um modulador de gama PPAR é esperada aperfeiçoar controle glicêmico.

Exemplos de (h) moduladores de gama/alfa PPAR são tesaglitazar, muraglitazar e KRP297. Combinação de um inibidor de SGLT-2 com um modulador de gama/alfa PPAR é esperada aperfeiçoar controle glicêmico.

Exemplos de (i) agonistas de polipeptídeo insulínico dependente de glicose são pramlintide e amlina. Combinação de um inibidor de SGLT-2 com estes compostos é esperada aperfeiçoar controle glicêmico.

Exemplos de (j) agonistas de beta-3 são ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron e FMP825. Combinação de um inibidor de SGLT-2 com um agonista de beta-3 é esperada aperfeiçoar controle glicêmico.

Um exemplo de (k) ativadores de glicoquinase, é PSN010 (OSI Pharmaceuticals). Combinação de um inibidor de SGLT-2 com um ativador de glicoquinase é esperada aperfeiçoar controle glicêmico.

Outros exemplos de apropriados compostos do ingrediente ativo

- 5 B que podem ser usados em combinação com compostos do ingrediente ativo A são inibidores de proteína tirosino fosfatase 1, substâncias que afetam produção desregulada de glicose no fígado, tais como, por exemplo, inibidores de glico-6-fosfatase, ou frutose-1,6-bis-fosfatase, glicogênio fosforilase, antagonistas de receptor de glucagon e inibidores de fosfoenol piruvato descarboxilase, glicogênio sintase quinase ou piruvato des-hidroquinase, agentes de diminuição de lipídeos como por exemplo, inibidores de HMG-CoA redutase (por exemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por exemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico e seus derivados, agonistas de alfa PPAR, agonistas de delta PPAR, inibidores de ACAT (por exemplo, 10 avasimibe) ou inibidores de absorção de colesterol como, por exemplo, ezetimibe, substâncias de ligação de ácido de bile como, por exemplo, colestiramina, inibidores de transporte de ácido de bile de íleo, compostos de elevação de HDL como inibidores de CETP ou reguladores de ABC1 ou substâncias ativas para tratamento de obesidade, como sibutramina ou tetra- 20 hidrolipostatina, orlistate, dexfenfluramina, axocina, antagonistas do receptor de canabinóide 1, antagonistas de receptor de MCH-1, agonistas de receptor de MC4, antagonistas de NPY5 ou NPY2 ou agonistas de $\beta 3$ como SB-418790 ou AD-9677 e agonistas do receptor de 5HT2c.

Outros aspectos das combinações

- 25 A invenção também refere-se a preparações farmacêuticas contendo um ou mais ingrediente ativo A e ingrediente ativo B, ou seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente combinados com convencionais excipientes e/ou veículos.

- 30 Qualquer referência ao SGLT-2 e/ou ingrediente ativo A e B mencionados acima inclui quaisquer seus "derivados farmacêuticamente aceitáveis" que refere-se a qualquer sal ou éster farmacêuticamente aceitável de um composto desta invenção, ou qualquer outro composto que, com

administração a um paciente, é capaz de prover (direta ou indiretamente), um metabólito farmacologicamente ativo ou seu resíduo farmacologicamente ativo. Um metabólito farmacologicamente ativo deve ser entendido significar qualquer ingrediente ativo A ou B da invenção capaz de ser metabolizado enzimática ou quimicamente.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicas e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de apropriados de ácidos incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfônico, fórmico, benzóico, malônico, naftaleno-2-sulfúrico e benzenossulfônico. Outros ácidos, como ácido oxálico, embora eles próprios não sendo farmaceuticamente aceitáveis, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de compostos desta invenção e seus sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis. Sais derivados de apropriadas bases incluem sais de metal alcalino (por exemplo, sódio), metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio), amônio e N-(C₁₋₄ alquila)⁴⁺.

Em adição, os compostos desta invenção incluem pró-drogas de SGLT-2 e compostos do ingrediente ativo A e B. Pró-drogas incluem aqueles compostos que, com simples transformação química, são modificados para produzirem compostos da invenção. Transformações químicas simples incluem hidrólise, oxidação e redução. Especificamente, quando um pró-fármaco desta invenção é administrado a um paciente, o pró-fármaco pode ser transformado em um composto B da invenção, pelo que proporcionando o desejado efeito farmacêutico.

Para uso terapêutico, as combinações farmacêuticas de um ou mais ingrediente ativo A e ingrediente ativo B de acordo com a invenção podem ser administradas em qualquer forma de dosagem convencional em qualquer maneira convencional. Rotas de administração incluem, mas não são limitadas a, intravenosamente, intramuscularmente, subcutaneamente, intrasinovalmente, ou através de infusão, sublingualmente, transdermica-

mente, oralmente, topicamente ou através de inalação. Os modos preferidos de administração são oral, tópica ou intravenosa.

As combinações farmacêuticas de ingrediente ativo A e ingrediente ativo B de acordo com a invenção podem ser administradas separadamente, ou em uma formulação de combinação com adjuvantes que aperfeiçoam a estabilidade dos inibidores, facilitam administração das composições farmacêuticas contendo os mesmos em certas modalidades, proporcionam aumentada a dissolução ou a dispersão, aumentam a atividade inibidora, provêm terapia adjunta, e similares, incluindo outros ingredientes ativos.

Vantajosamente, tais terapias de combinação utilizam menores dosagens dos compostos terapêuticos convencionais, assim evitando possível toxidez e efeitos colaterais adversos incorridos quando aqueles agentes são usados como monoterapias. Combinações farmacêuticas de ingrediente ativo A e ingrediente ativo B por isso podem ser fisicamente combinadas com os compostos terapêuticos convencionais ou outros adjuvantes em uma composição farmacêutica simples. A porcentagem ótima (peso/peso) de um composto da invenção pode variar e está dentro do conhecimento daqueles versados na técnica. Como mencionado acima, formas de dosagem das composições aqui descritas incluem veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis conhecidos por aqueles versados na técnica. Estes veículos e adjuvantes incluem, por exemplo, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, substâncias tampões, água, sais ou eletrólitos e substâncias baseadas em celulose. Formas de dosagem preferidas incluem, comprimido, cápsula, caplet, líquido, solução, suspensão, emulsão, losangos, xarope, pulverizado reconstituível, grânulo, supositório e placas transdérmicas. Processos para preparação de tais formas de dosagem são conhecidos (ver, por exemplo, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Níveis de dosagem e requisitos são bem reconhecidos na técnica e podem ser selecionados por aqueles versados na técnica a partir de processos e técnicas disponíveis apropriados para um particular paciente.

Com relação ao ingrediente ativo A, em algumas modalidades,

os níveis de dosagem variam de cerca de 1 a 1000 mg/dose, ou preferivelmente 10 a 500 mg para um paciente de 70 kg. Embora uma dose por dia possa ser suficiente, até 5 doses por dia podem ser dadas. Para doses orais, até 2000 mg/dia podem ser requeridos. Referência neste sentido também

5 pode ser feita a US 2005/0209166. A dosagem de ingrediente ativo A requerida para obter a correspondente atividade para tratamento ou prevenção usualmente depende do composto que é para ser administrado, o paciente, a natureza e gravidade da doença ou condição e o processo e frequência de administração e a decisão é do médico assistindo o paciente. Comumente, a

10 dosagem pode ser de 1 a 100 mg, preferivelmente 1 a 30 mg, através de rota intravenosa, e 1 a 1000 mg, preferivelmente 1 a 100 mg, através de rota oral, em cada caso administradas 1 a 4 vezes por dia. Para este propósito, os compostos de fórmula I preparados de acordo com a invenção podem ser formulados, opcionalmente junto com outras substâncias ativas, junto com

15 um ou mais veículos e/ou diluentes convencionais inertes, por exemplo, com amido de milho, lactose, glicose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinil pirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/polietileno glicol, propileno glicol, álcool cetil estearílico, carboxi metil celulose ou substâncias graxas como gordura

20 dura ou suas misturas apropriadas, para produção de convencionais preparações galênicas como comprimidos planos ou revestidos, cápsulas, pulverizados, suspensões ou supositórios.

Como aqueles versados na técnica apreciarão, menores e maiores doses podem ser requeridas dependendo de fatores particulares. Por

25 exemplo, específicos regimes de dosagem e tratamento dependerão de fatores tais como o perfil de saúde geral do paciente, a severidade e curso do distúrbio do paciente ou disposição para o mesmo, e o julgamento do médico atendente.

Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica apropriada para inalação que contêm um ou mais sais

30 e um ou mais compostos, opcionalmente na forma de seus solvatos ou hidratos. As substâncias ativas tanto podem ser combinadas em uma prepara-

ção simples como contidas em duas formulações separadas. Composições farmacêuticas que contêm as substâncias ativas A e B em uma preparação simples são preferidas de acordo com a invenção.

5 A presente invenção também refere-se ao uso de ingrediente ativo A e ingrediente ativo B para preparação de combinações farmacêuticas contendo quantidades terapeuticamente efetivas de ingrediente ativo A e ingrediente ativo B para tratamento de diabetes, contanto que tratamento com inibidores de SGLT-2 não seja contra – indicado a partir de um ponto de vista terapêutico, através de administração simultânea ou sucessiva.

10 Nas combinações de substância ativa de ingrediente ativo A e ingrediente ativo B de acordo com a invenção, ingredientes A e B podem estar presentes na forma de seus enantiômeros, misturas de enantiômeros ou na forma de racematos.

15 As proporções nas quais os dois ingredientes ativos A e B que podem ser usados nas combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção são variáveis. Ingredientes ativos A e B podem possivelmente estar presentes na forma de seus solvatos ou hidratos. Dependendo da escolha de ingredientes ativos A e B, as razões em peso que podem ser usadas dentro do escopo da presente invenção variam nas bases dos diferentes pesos moleculares dos vários compostos e suas diferentes potências. De-
20 terminação de razões em peso é dependente de particulares ingredientes ativos de ingredientes ativos A e B, e dentro do conhecimento da técnica.

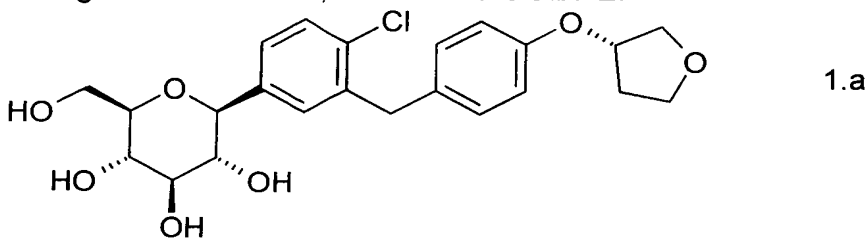
As combinações de substâncias ativas de ingredientes ativos A e B de acordo com a invenção podem ser administradas por inalação ou a-
25 través de aplicação nasal. Para este propósito, ingredientes ativos A e B têm de ser feitos disponíveis em formas inaláveis. Preparações inaláveis incluem pulverizados inaláveis, aerossóis medidores contendo propelente ou soluções inaláveis isentas de propelente. Pulverizados inaláveis de acordo com a invenção contendo a combinação de substâncias ativas A e B podem con-
30 sistir nas substâncias ativas por si próprias ou em uma mistura das substâncias ativas com excipientes fisiologicamente aceitáveis. Dentro do escopo da presente invenção, o termo solução inalável livre de propelente também in-

clui concentrados ou soluções inaláveis estéreis prontas para uso. As preparações de acordo com a invenção podem conter a combinação de ingredientes ativos A e B juntos em uma formulação ou em duas formulações separadas. Estas formulações que podem ser usadas dentro do escopo da presente invenção são descritas em mais detalhes na parte seguinte do relatório descritivo.

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes sem restrição do escopo da invenção às seguintes modalidades por meio de exemplo.

10 Materiais de Partida

Ingrediente ativo A, inibidor de SGLT-2:



O inibidor ativo A de SGLT-2 acima, usado nos exemplos que se seguem, podem ser obtidos como descrito na US 11/406.971 e US Ser. No. 13/416.683. Ingrediente Ativo A também pode ser qualquer um de Compostos 1.b, 1.c, 1.d, 1.e, 1.f ou 1.g descritos acima.

Em uma modalidade da invenção o ingrediente ativo B é selecionado do grupo consistindo em metformin, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliquidon, glibornuride, gliclazide, nateglinida, repaglinida, pioglitazona, rosiglitazona, miglitol, insulina, metaglidase e pramlintida.

Em uma outra modalidade da invenção pelo menos um ingrediente ativo B é selecionado do grupo consistindo em metformin, glimepirida, pioglitazona, rosiglitazona, miglitol e insulina.

O ingrediente ativo B também pode ser compreendido por um agente biológico, que deve ser entendido significar qualquer molécula biológica natural ou artificial/sintética ou seu fragmento como conhecido na técnica, tais como anticorpos, proteínas, proteínas de fusão, receptores, ácidos nucleicos, lipídeos, carboidratos e similares.

Uma outra modalidade a invenção provê um ou mais ingredientes ativos A em combinação com um ou mais fármacos para influenciar a pressão sanguínea alta, insuficiência cardíaca crônica, ou aterosclerose tal como, por exemplo, antagonistas de A-II ou inibidores de ACE, inibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueadores, Ca-antagonistas, anti-hipertensivos atuando centralmente, antagonistas do receptor alfa-2-adrenérgico, inibidores de endopeptidase neutra, inibidores de agregação de trombócitos e outros ou suas combinações são apropriados. Exemplos de antagonistas de receptor de angiotensina II são candesartan cilexetil, potássio losartan, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoxomil, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Antagonistas de receptor de angiotensina II são preferivelmente usados para o tratamento ou prevenção de alta pressão sanguínea e complicações de diabetes, frequentemente combinados com um diurético tal como hidroclorotiazida.

Uma outra modalidade da invenção provê um ou mais compostos do ingrediente ativo A em combinação com um composto do ingrediente ativo B tais como inibidores de síntese de ácido úrico ou uricosúricos é apropriado para o tratamento ou prevenção de gota.

Uma outra modalidade da invenção provê um ou mais compostos do ingrediente ativo A em combinação com antagonistas de receptor de GABA, bloqueadores de canal de Na, topiramat, inibidores de proteína quinase C, inibidores de produto final de glicação avançada ou inibidores de aldose redutase podem ser usados para o tratamento ou prevenção de complicações de diabetes.

Em geral a quantidade do ingrediente ativo B usado na composição da invenção é de modo útil 1/5 da dose mais baixa normalmente recomendada até 1/1 da dose normalmente recomendada.

Uma faixa de dosagem preferida de metformin é 100 a 3000 mg, em particular 250 a 3000 mg ou 200 a 2000 mg, preferivelmente 500 a 2000 mg, mais preferivelmente 500 a 1000 por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes

ou três vezes diariamente é 100 a 3000, 50 a 1500 e 35 a 1000 mg, respectivamente. Exemplos são 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

5 Uma faixa de dosagem preferida de pioglitazona é de 5 a 50 mg por dia, especialmente 15 a 45 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 5 a 50, 2 a 25, e 2 a 20 mg, respectivamente. Exemplos são 15, 30 ou 45 mg uma vez por dia.

10 Uma faixa de dosagem preferida de uma tiazolidinodiona (outra que não pioglitazona ou rosiglitazona como descrito acima) é de 2 a 50 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, respectivamente.

15 Uma faixa de dosagem preferida é de 10 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respectivamente. Exemplos são 50 ou 100 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

20 Uma faixa de dosagem preferida de glibenclamida é de 1 a 20 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para uma administração uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia é de 1 a 20, 0,5 a 10 e 0,5 a 7 mg, respectivamente.

25 Uma faixa de dosagem preferida de tolbutamida é de 100 a 3000 mg, preferivelmente 500 a 3000 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 100 a 3000, 50 a 1500 e 35 a 1000 mg, respectivamente.

30 Uma faixa de dosagem preferida de glimepirida é de 0,5 a 10 mg, em particular 1 a 6 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 0,5 a 10, 0,25 a 5, e 0,2 a 3 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de glipizide é de 1 a 50 mg, em particular 2,5 a 40 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 1 a 50, 0,5 a 25 e 0,3 a 17 mg, respectivamente.

- 5 Uma faixa de dosagem preferida de gliquidon é de 10 a 150 mg, em particular 30 a 120 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 10 a 150, 5 a 75 e 3 a 50 mg, respectivamente.

- 10 Uma faixa de dosagem preferida de glibornuride é de 5 a 75 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 5 a 75, 3 a 40 e 2 a 25 mg, respectivamente.

- 15 Uma faixa de dosagem preferida de gliclazide é de 25 a 200 mg, em particular 80 a 160 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 25 a 200, 12 a 100 e 10 a 70 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de nateglinida é de 15 a 200 mg, em particular 60 a 180 mg por dia.

- 20 A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 15 a 200, 7 a 100 e 5 a 70 mg, respectivamente.

- 25 Uma faixa de dosagem preferida de repaglinida é de 0,1 a 10 mg, em particular 0,5 a 4 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 0,1 a 10, 0,05 a 5 e 0,03 a 3 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de metaglidase é de 40 a 600 mg, em particular 200 a 600 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 40 a 600, 20 a 300 e 15 a 200 mg, respectivamente.

- 30 Uma faixa de dosagem preferida de um modulador de gama/alfa PPAR é de 0,5 a 10 mg, em particular 2,5 a 5 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez,

duas vezes ou três vezes por dia é de 0,5 a 10, 0,2 a 5 e 0,1 a 3 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de um bloqueador de alfa glicosidase é de 0,1 a 100 mg por dia. A faixa preferida das quantidades na
5 composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 0,1 a 100, 0,05 a 50 e 0,03 a 35 mg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de uma pramlintida é de 15 µg a 120 µg por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de
10 15 a 120, 8 a 60 e 5 a 40 µg, respectivamente.

Uma faixa de dosagem preferida de uma insulina é de 1 a 250 IU por dia. A faixa preferida das quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é de 1 a 250, 0,5 a 125 e 0,3 a 90 IU, respectivamente. O termo "IU" significa unidades de insu-
15 lina.

O uso dos ingredientes ativos de acordo com a invenção, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em combinação com uma outra substância ativa pode ocorrer simultaneamente ou em momentos escalonados, mas particularmente dentro de um curto espaço de tempo. Se elas são
20 administradas simultaneamente, as duas substâncias ativas são dadas ao paciente juntas, enquanto se elas são usadas em momentos escalonados as duas substâncias ativas são dadas ao paciente dentro de um período de menos que ou igual a 12 horas, mas particularmente menos que ou igual a 6 horas.

25 A combinação de compostos do ingrediente ativo da invenção, e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos, pode estar presentes juntos em uma formulação, por exemplo, um comprimido ou cápsula, ou separadamente em duas formulações idênticas ou diferentes, por exemplo, como um assim chamado kit de partes.

30 Os exemplos que se seguem são pretendidos para ilustrarem a presente invenção sem restringir a mesma.

FormulaçõesI. Exemplos de formulação farmacêutica de ingrediente ativo AExemplo AComprimidos contendo 100 mg de substância ativa5 Composição:

1 comprimido contém:

Ingrediente ativo A (Inibidor de SGLT-2)	100,0 mg
Lactose	80,0 mg
Amido de milho	34,0 mg
10 Polivinil pirrolidona	4,0 mg
Estearato de magnésio	2,0 mg
	220,0 mg

Método de preparação:

15 A substância ativa, lactose e amido são misturados e uniformemente umedecidos com uma solução aquosa de polivinilpirrolidona. Após a composição úmida ter sido peneirada (tamanho de malha de 2,0 mm) e secada em um secador do tipo prateleira a 50°C ela é novamente peneirada (tamanho de malha de 1,5 mm) e o lubrificante é adicionado. A mistura acabada é comprimida para formação de comprimidos.

20 Peso de comprimido: 220 mg

Diâmetro: 10 mm, biplanar, facetado sobre ambos os lados e entalhado sobre um lado.

Exemplo BComprimidos contendo 150 mg de substância ativa25 Composição:

1 comprimido contém:

Ingrediente ativo A (inibidor de SGLT-2)	150 mg
Lactose pulverizada	89,0 mg
Amido de milho	40,0 mg
30 Sílica coloidal	10,0 mg
Polivinil pirrolidona	10,0 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg

300,0 mg

Preparação:

A substância ativa misturada com lactose, amido de milho e sílica é umedecida com uma solução aquosa 20% de polivinilpirrolidona e passada através de uma tela com um tamanho de abertura de 1,5 mm. Os grânulos, secados a 45°C, são passados através de mesma peneira novamente e misturados com a quantidade especificada de estearato de magnésio. Comprimidos são prensados a partir da mistura.

Peso de comprimido: 300 mg

10 Cossinete: 10 mm, plano

Exemplo C

Cápsulas de gelatina duras contendo 150 mg de substância ativa

Composição:

15 1 cápsula contém:

Ingrediente Ativo A	150,0 mg
Amido de milho (secado)	aproximadamente 180 mg
Lactose (pulverizada)	aproximadamente 87,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg
	aproximadamente 420,0 mg

20

Preparação:

A substância ativa é misturada com os excipientes, passada através de uma tela com um tamanho de abertura de 0,75 mm e misturada homogeneamente usando uma aparelhagem apropriada. A mistura acabada é embalada em cápsulas de gelatina duras de tamanho 1.

25

Enchimento de cápsula: aproximadamente 320 mg

Concha de cápsula: cápsula de gelatina dura de tamanho 1

Exemplo DSupositórios contendo 150 mg de substância ativa30 Composição:

1 supositório contém:

Ingrediente ativo A	150,0 mg
---------------------	----------

Polietileno glicol 1500	550,0 mg
Polietileno glicol 6000	460,0 mg
Monoestearato de polioxietileno sorbitano	840,0 mg
	2000,0 mg

5 Preparação:

Após a massa de supositório ter sido fundida, a substância ativa é homogeneamente ali distribuída e a fusão é vertida em moldes refrigerados.

Exemplo E

10 Ampolas contendo 10 mg de substância ativa

Composição:

Ingrediente ativo A	10,0 mg
Ácido clorídrico 0,01 N	q.s.
Água bidestilada	ad 2,0 mL

15 Preparação:

A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl 0,01 N, feita isotônica com sal comum, filtrada estéril e transferida para ampolas de 2 mL.

Exemplo F

20 Ampolas contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

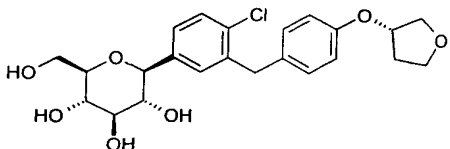
Ingrediente ativo A	50,0 mg
Ácido clorídrico 0,01 N	q.s.
Água bidestilada	ad 10,0 mL

25 Preparação:

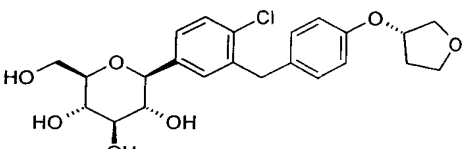
A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl 0,01 N, feita isotônica com sal comum, filtrada estéril e transferida para ampolas de 10 mL.

III. Exemplos específicos de combinações farmacêuticas de A e B

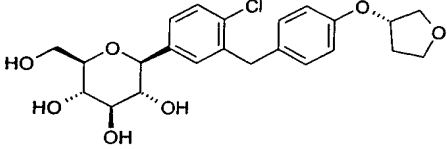
1)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A:  A	1 a 1000mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia, por exemplo, 2,5 a 200 mg por dia ou 10 a 50 mg por dia.
Ingrediente Ativo B a) metformin	Uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia. Exemplos são 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

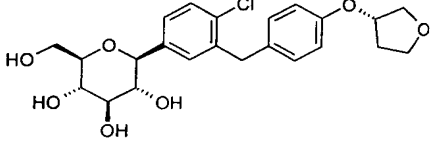
2)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo:  A	1 a 1000 mg diários, preferivelmente 10 a 500 mg por dia, por exemplo, 2,5 a 200 mg por dia ou 10 a 50 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

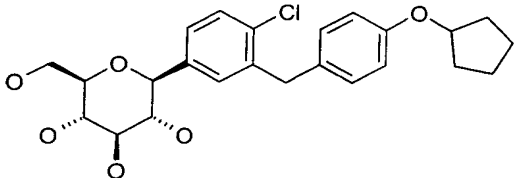
3)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente A:  A	1 mg a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia, por exemplo, 2,5 a 200 mg por dia ou 10 a 50 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25, e 1 a 17 mg, respectivamente.

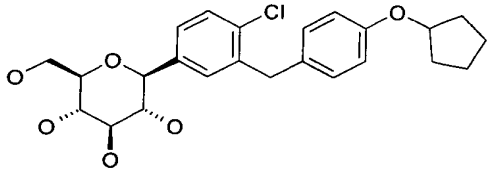
4)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A:  A	1 a 1000 mg diários, preferivelmente 10 a 500 mg por dia, por exemplo, 2,5 a 200 mg por dia ou 10 a 50 mg por dia.
Ingrediente Ativo B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes diária é de 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respectivamente. Exemplos são 50 ou 100 mg uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia.

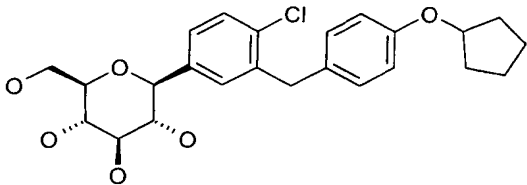
5)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A : 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: a) metformin	Uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Exemplos são 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas ve- zes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

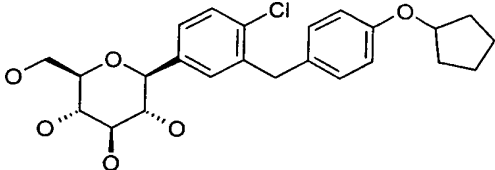
6)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg diários, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

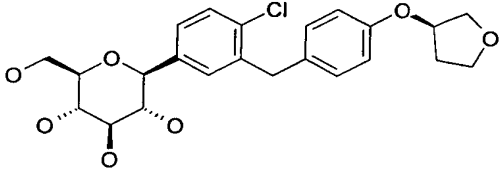
7)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 mg a 1000 mg por dia, preferivel- mente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, respectivamente.

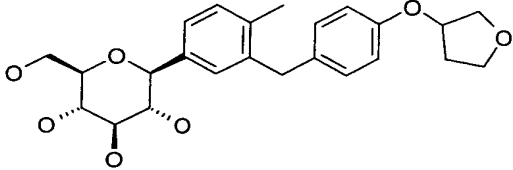
8)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg diários, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 10 a 300, 5 a 150, e 3 a 100 mg, respectivamente. São exemplos 50 ou 100 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

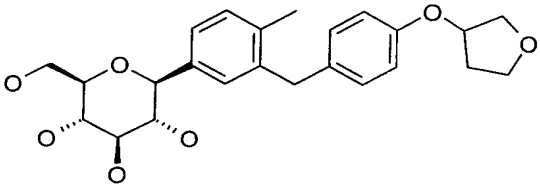
9)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: a) metformin	uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. São exemplos 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

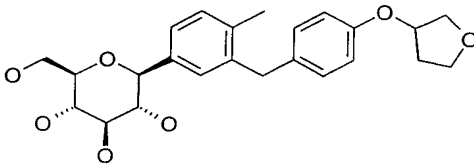
13)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B a) metformin	uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. São exemplos 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas ve- zes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

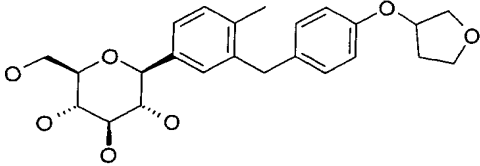
14)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

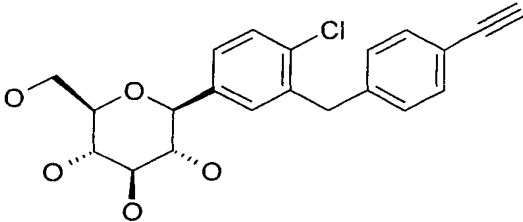
15)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 mg a 1000 mg por dia, preferivel- mente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, respectivamente.

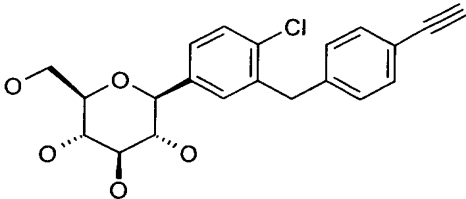
16)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respectivamente. São exemplos 50 ou 100 mg, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

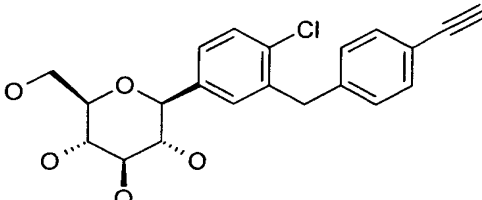
17)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: a) metformin	uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. São exemplos 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou 20000 mg uma vez por dia.

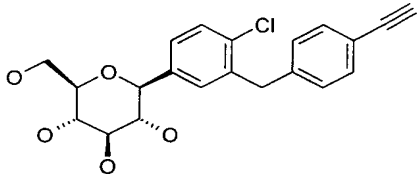
18)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

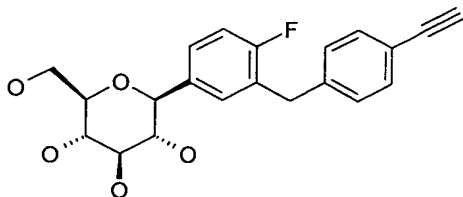
19)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 mg a 1000 mg por dia, preferivel- mente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, respectivamente.

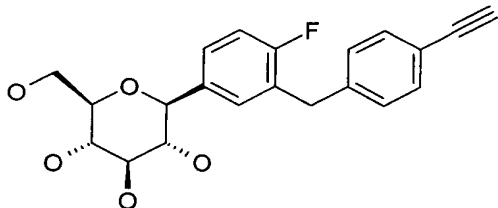
20)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferi- da de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respectivamente. São exemplos 50 ou 100 mg uma vez, duas vezes ou três vezes.

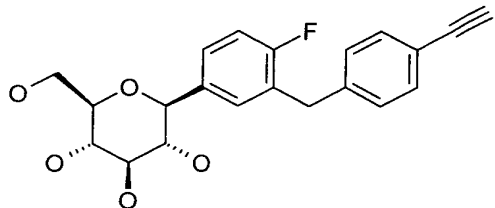
21)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B a) metformin	uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. São e- xemplos 500 ou 850 mg uma vez, du- as vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma vez ou duas vezes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

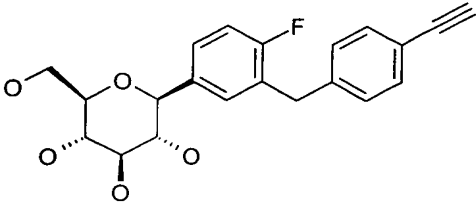
22)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

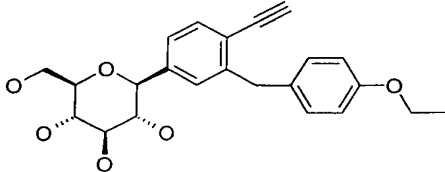
23)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 mg a 1000 mg por dia, preferivel- mente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, res- pectivamente.

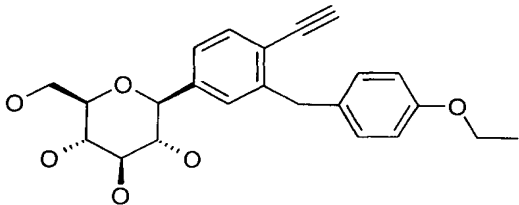
24)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferida de quantidades na composição farmacêutica para administração uma vez, duas vezes ou três vezes por dia é 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respectivamente. São exemplos 50 ou 100 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

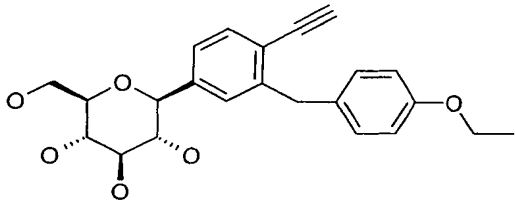
25)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B a) metformin	uma faixa de dosagem preferida de 500 a 1000 mg por dia, uma vez, duas vezes ou três vezes por dia. Exemplos são 500 ou 850 mg uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, 1000 mg uma ou duas vezes por dia ou 2000 mg uma vez por dia.

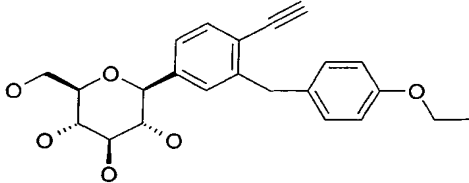
26)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B b) glimepirida	2 mg, 4 mg ou 8 mg por dia.

27)

Ingredientes	Dosagem
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B c) tiazolidinodionas	2 a 50 mg por dia. Administração uma, duas ou três vezes por dia em 2 a 50, 1 a 25 e 1 a 17 mg, respecti- vamente.

28)

Ingredientes	Dose
Ingrediente Ativo A: 	1 a 1000 mg por dia, preferivelmente 10 a 500 mg por dia.
Ingrediente Ativo B d) miglitol	10 a 300 mg por dia. A faixa preferi- da de quantidades na composição farmacêutica para administração uma, duas ou três vezes por dia é 10 a 300, 5 a 150 e 3 a 100 mg, respec- tivamente. São exemplos 50 ou 100 mg uma, duas ou três vezes por dia.

Outras formulações compreendendo particulares ingredientes ativos A e B podem ser obtidas baseado nos ensinamentos e exemplos aqui providos, e a partir de materiais e processos conhecidos na técnica sem indevida experimentação. Estas variações estão dentro do escopo da invenção.

Modelos Animais:

Qualquer uma das combinações mencionadas acima dentro do escopo da invenção pode ser testada por modelos animais conhecidos na técnica. No que se segue, experimentos in vivo são descritos os quais são apropriados para avaliação de propriedades farmacologicamente relevantes de composições farmacêuticas e processos de acordo com esta invenção.

Composições farmacêuticas e processos de acordo com esta invenção podem ser testados em animais geneticamente hiperinsulinêmicos ou diabéticos como camundongos db/db, camundongos ob/ob, ratos gordos Zucker (fa/fa) ou ratos gordos diabéticos Zucker (ZDF). Em adição, elas podem ser testadas em animais com diabetes induzida experimentalmente como ratos Han Wistar ou Sprague Dawley pré-tratados com streptozotocina.

O efeito sobre controle glicêmico das combinações de acordo com esta invenção pode ser testado após a dosagem simples de um(ns) composto(s) inibidor(es) de SGLT-2 e um segundo agentes terapêutico que seja apropriado para o tratamento de distúrbios metabólicos sozinho e em combinação em um teste de tolerância a glicose oral nos modelos animais descritos anteriormente. O curso de tempo de glicose no sangue é seguido após um desafio de glicose oral em animais jejuados por toda noite. As combinações de acordo com a presente invenção aperfeiçoam significativamente a excursão de glicose comparada a cada monoterapia como medida por redução de concentrações de pico de glicose ou redução de AUC de glicose. Em adição, após dosagem múltipla de um(ns) composto(s) inibidor(es) de SGLT-2 e um segundo agente(s) terapêutico que é apropriado para o tratamento de distúrbios metabólicos sozinho e em combinação nos modelos animais descritos anteriormente, o efeito sobre controle glicêmico pode ser determinado através de medição de valor de HbA1c no sangue.

A possível redução de dose(s) do(s) composto(s) inibidor(es) de SGLT-2 e o segundo agente terapêutico que é apropriado para tratamento de distúrbios metabólicos ou de ambos ingredientes ativos pode ser testada através de efeito sobre controle glicêmico de menores doses das combina-
5 ções e monoterapias nos modelos animais descritos anteriormente.

A aperfeiçoada independência de insulina do tratamento de acordo com esta invenção pode ser mostrada após dosagem simples em testes de tolerância de glicose oral nos modelos animais descritos anteriormente. O curso de tempo de insulina em plasma é seguido após um desafio de
10 glicose em animais jejados por toda noite.

O aumento em níveis de GLP-1 ativa através de tratamento de acordo com esta invenção após dosagem simples ou múltipla pode ser determinado através de medição daqueles níveis no plasma de modelos animais descritos anteriormente no estado de jejum ou pós-prandial. Da mesma
15 maneira, uma redução em níveis de glucagon no plasma pode ser medida sob as mesmas condições.

Um efeito da combinação de um(ns) composto(s) inibidor(es) de SGLT-2 e um segundo agente terapêutico que é apropriado para o tratamento de distúrbios metabólicos sobre regeneração de célula beta e neogênese
20 pode ser determinado após dosagem múltipla nos modelos animais descritos anteriormente através de medição de aumento em teor de insulina pancreática, ou através de medição de aumenta massa de célula beta através de análise morfométrica após manchamento imuno histoquímico de seções pancreáticas, ou através de medição de aumentada secreção de insulina
25 estimulada por glicose em ilhotas pancreáticas isoladas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendida por um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 em combinação com um ou mais segundos agentes terapêuticos que são apropriados para o tratamento de um ou mais distúrbios metabólicos, em que

i) o dito um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 compreendem um derivado de benzeno substituído com glico piranosila selecionado do grupo de compostos 1 a 17:

- (1) 1-cloro-2-(4-ciclo pentiloxi benzil)-4-(β -D-glico piranos-1-il) benzeno
- (2) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-((R)-tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- (3) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-((S)-tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- (4) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[[4-(tetra-hidro furan-2-on-3-iloxi) benzil] benzeno
- (5) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo butiloxi benzil) benzeno
- (6) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-ciclo hexiloxi benzil) benzeno
- (7) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(tetra-hidro piran-4-iloxi) benzil] benzeno
- (8) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(1-acetil piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno
- (10) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetra-hidro furan-3-iloxi) benzil] benzeno
- (11) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetil silil etil) benzil] benzeno
- (12) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno
- (13) 1-cloro-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi) benzil] benzeno
- (14) 1-flúor-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

(15) 1-(β -D-glico piranos-1-il)-3-(4-etinil benzil) benzeno

(16) 1-etinil-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etoxi benzil) benzeno

(17) 1-metoxi-4-(β -D-glico piranos-1-il)-2-(4-etinil benzil) benzeno

ou um pró-fármaco do mesmo em que um ou mais grupo hidroxila do grupo
 5 β -D-glico piranosila são acilados com grupos selecionados de (C_{1-3} alquil)
 carbonila, (C_{1-6} alquil) oxicarbonila, fenil carbonila, fenil (C_{1-3} alquil) carbonila,
 feniloxi carbonila e fenil (C_{1-3} alquil) oxicarbonila, ou um sal farmaceutica-
 mente aceitável do mesmo; e

ii) o dito um ou mais segundos agentes terapêuticos que são
 10 apropriados para o tratamento de um ou mais distúrbios compreendem:

- a) biguanidas
- b) sulfonil uréia (SU),
- c) tiazolidinodiona (agonistas de gama PPAR),
- d) bloqueadore de alfa glicosidase
- 15 e) insulina e um análogo de insulina,
- f) GLP1 ou um análogo de GLP1,
- g) um modulador de gama PPAR,
- h) um modulador de gama/alfa PPAR,
- i) um agonista de polipeptídeo insulíntrópico dependente de
- 20 glicose,
- j) um agonista de beta-3, ou
- k) um ativador de glico quinase.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,
 em que o dito distúrbio metabólico é selecionado do grupo consistindo em
 25 diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus* do tipo 2, tolerância prejudicada à
 glicose, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, superpeso, obesidade,
 incluindo obesidade de classe I, obesidade de classe II, obesidade de classe
 III, obesidade visceral e obesidade abdominal, e síndrome metabólica.

3. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das
 30 reivindicações 1 a 2, em que o dito um ou mais segundos agentes terapêuti-
 cos são apropriados para o tratamento ou prevenção de um ou mais distúr-
 bios metabólicos selecionados de diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus*

do tipo 2, tolerância a glicose prejudicada e hiperglicemia.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que os ditos um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e os ditos um ou mais segundos agentes terapêuticos são administrados em uma composição farmacêutica única ou administrados individualmente.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a composição é apropriada para uso combinado ou simultâneo ou sequencial do um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e o um ou mais segundo agentes terapêutico.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e um ou mais segundos agentes terapêuticos estão presentes em uma forma de dosagem simples.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e um ou mais segundos agentes terapêuticos estão presentes cada um em uma forma de dosagem separada.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o dito segundo agente terapêutico é metformin, glimepirida, uma tiazolidinodiona ou miglitol.

9. Método de tratamento ou prevenção de desordem metabólica, compreendendo a administração, em pacientes necessitando do mesmo, da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a referida desordem metabólica é selecionada a partir do grupo consistindo de diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus* do tipo 2, tolerância prejudicada à glicose, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, superpeso, obesidade, incluindo obesidade de classe I, obesidade de classe II, obesidade de classe III, obesidade visceral e obesidade abdominal, e síndrome metabólica.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que os ditos

um ou mais compostos inibidores de SGLT-2 e os ditos um ou mais segundos agentes terapêuticos são administrados em uma composição farmacêutica única ou administrados individualmente.

5 12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, em que o dito segundo agente terapêutico é metformina, glimepirida, tiazolidinadiona ou miglitol.

13. Uso da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, na fabricação de medicamento para o uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 12.

10 14. Uso de um derivado de benzeno substituído com glicopiranosila, selecionado a partir do grupo dos compostos 1-17 como definidos na reivindicação 1, na fabricação de medicamento para o uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 12.

15 15. Uso de um segundo agente terapêutico como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8na fabricação de medicamento para o uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 12.

RESUMO

Patente de Invenção: **"TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM INIBIDORES DE SGLT-2 E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos inibidores de SGLT-2, em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, a qual é adequada para o tratamento de desordens metabólicas, incluindo diabetes *mellitus* do tipo 1, diabetes *mellitus* do tipo 2, tolerância prejudicada à glicose, hiperglicemia, hiperglicemia pós-prandial, superpeso, obesidade, incluindo obesidade de classe I, 10 obesidade de classe II, obesidade de classe III, obesidade visceral e obesidade abdominal, e síndrome metabólica.