

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-12795

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE
BENCENO SUSTITUIDO CON GLUCOPIRANOSILO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INTELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

T. k. l. o
16-03-2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012795- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:06:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 202

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM**
INTERNATIONAL GMBHSociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Klaus DUGI**Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania3. **Leo THOMAS**Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania2. **Michael MARK**Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania4. **Frank HIMMELSBACH**Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/060736Fecha: 15 de agosto de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/022007 A1Fecha: 19 de febrero de 2009

6

Título (54)**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE BENCENO**
SUSTITUIDO CON GLUCOPIRANOSILO (Folio 206)

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/000 A61P 31/10, 3/04
A61K 31/70

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

16 de agosto de 2007

(31) Número de Solicitud

07114459.6

9

Comprobante de pago No.: 10-4,313Fecha: 18 de enero de 201010-5,63325 de enero de 2010

10

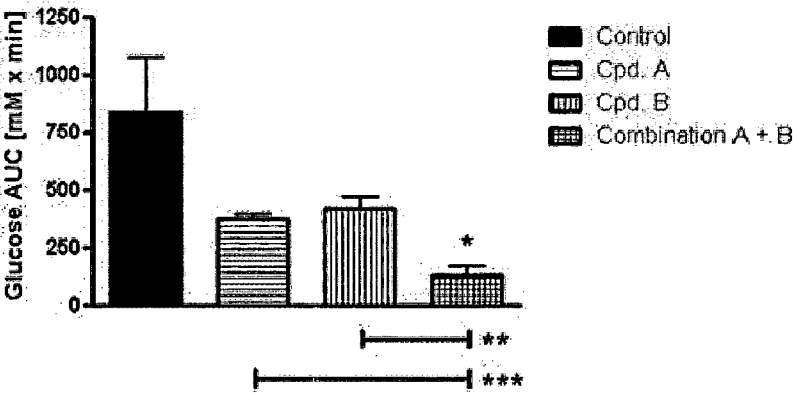
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$364.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

Figure 1



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/022007 A1

Descripción:

Páginas 70 en el idioma original

Páginas 75 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. -----

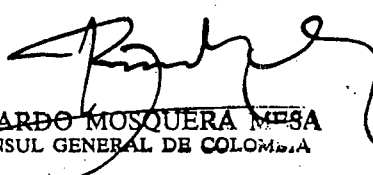
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

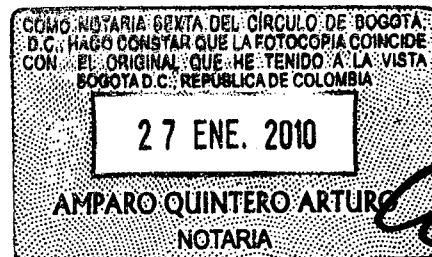

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



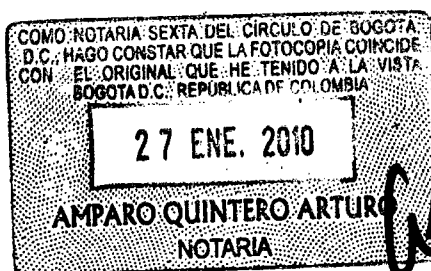
Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOEHRER SEAL INCORPORATED



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
27 ENE 2010 A 11:44
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

LUZ ARRIVAR...
1-0451334027
Resolución No. 509 Ministerio

6

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/ domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en
ppa.
Dr. Dieter Laudien
Signature

ppa.
Dr. Gerhard Huber
Firma

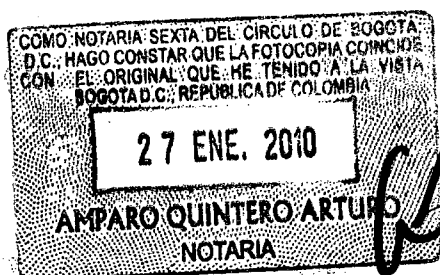
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA DE LA VISTA
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,.

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

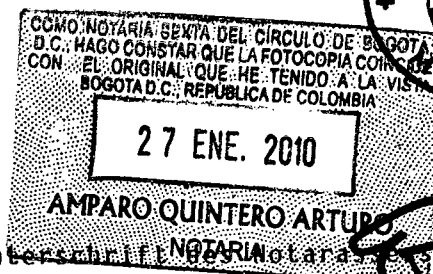
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschriften des Notars Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüttenberg

Amtssekretär

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

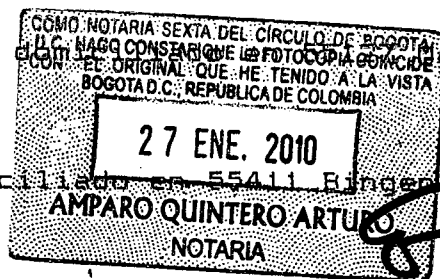
LUZ ARRIAGA DE HENRIK
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minustial

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim.,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen
- a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

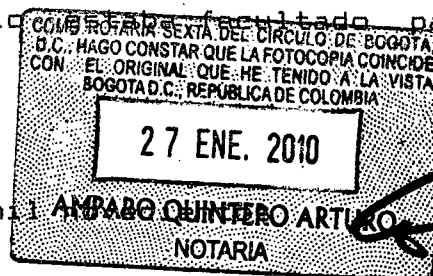
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

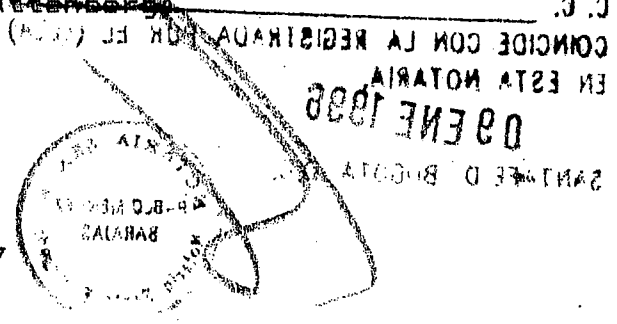
910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario ~~estaba facultado para~~ realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil
noventa y cinco



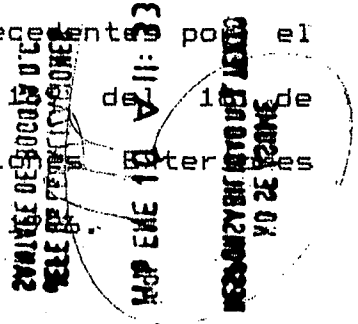
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional
(E) Fdo.: firma ilegible
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
C.C. 1599 Minjusticia

COMO NOTARIA SEXTO ENCARGADO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SNTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Signature]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SNTAFE DE BOGOTA D.C.



Inspector
Fdo. firma ilegible
Marzo 13 de diciembre de 1995
DM 10, ---
Gaceta Oficial I Pag. 801
Jueves del 28 de Julio 1997
(Valor: DM 2.000, --)
Derectos de legislación

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO
1996 ENE 10 A 11:33
JEFE DE LEGITIMACIONES
SNTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUR
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
CUYA FIRMA AUTENTICA
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS ENTIDADES INDICADAS

[Signature]

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Klaus DUGI, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Leo THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 07114459.6**

Filing Date: **August 16, 2007**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Klaus DUGI

Date


Frank HIMMELSBACH

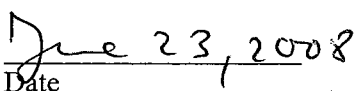
Date

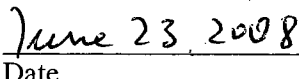

Michael MARK

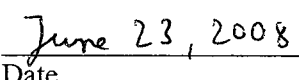
Date


Leo THOMAS

Date


June 23, 2008


June 23, 2008


June 23, 2008



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Frank Himmelsbach,
geboren am 16.01.1958,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Ahornweg 16,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Michael Mark,
geboren am 09.11.1956,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hugo-Häring-Straße 50,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
3. Herrn Dr. Leo Thomas,
geboren am 27.11.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

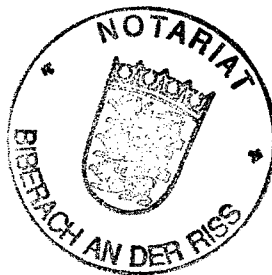
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 26.06.2008

Notar

(Groß)

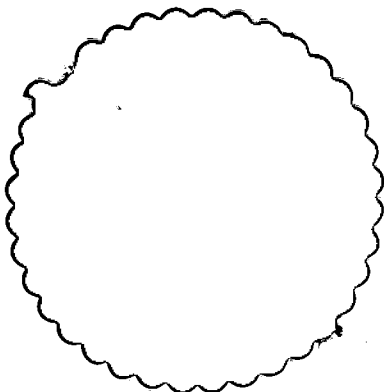


§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Anzahl	Betrag
§§ 45 I, 141 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €		11,97 €
Summe:				74,97 €

12

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 16th day of December 2009 /Ge



Notary



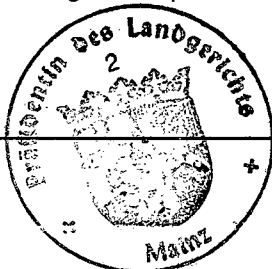
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 21.12.2009
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 2099/2009
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift



Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 21.12.09

Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin

13

TRADUCCION OFICIAL NO 023/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

COPIA CERTIFICADA

CESIÓN DE LOS INVENTORES

Por buena y valiosa consideración cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

KLAUS DUGI Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

FRANK HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

MICHAEL MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

LEO THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

Inventores de la invención relacionada con:

**“COMPUESTO FARMACEUTICO QUE INCLUYE UN SUSTITUTO DE
GLUCOPIRANOSIL DERIVADO DE BENZENO”**

para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

Serie No. EP 07114459.6

Fecha de radicación: 16 de Agosto de 2007

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



TRADUCCION OFICIAL NO 023/2010.-

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sur Africa, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, los Estados Miembros del GCC y los Emiratos Arabes Unidos.

Dado y firmado por:FRANK HILLELSBACH, el 23 de Junio de 2008

Dado y firmado por MICHAEL MARK, el 23 de Junio de 2008

Dado y firmado por LEO THOMAS, el 23 de Junio de 2008

Sigue autenticación de las firmas que preceden efectuada por el Doctor GROSS, Notario en la República de Alemania (en Alemán)

Por medio del presente se certifica la conformidad de la copia que precede con el original. Ingelheim am Rhein, 16 de Diciembre de 2009.

FIRMADO: Ilegible, Notario
HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO. 2099/2009 FIRMADA POR HORST JENTSCH, NOTARIO EN INGELHEIM AM RHEIN, DEL 21 DE DICIEMBRE DE 2009

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



COPIA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO ORIGINAL
LAS FUNDACIONES

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2010 JAN 21 A 8:50
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

15

La presente traducción oficial No. 0007/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y dos apostillas en alemán, que acompañan un DOCUMENTO DE CESIÓN (Assignment of Inventors).



Protocolo notarial 1 UR 293 / 2008
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

1 UZ 312 / 2008

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Frank Himmelsbach,
fecha de nacimiento 16.01.1958,
residente en 88441 Mittelbiberach, Ahornweg 16,

- identificado con documento de identificación personal -
2. el señor Dr. Michael Mark,
fecha de nacimiento 09.11.1956,
residente en 88416 88400 Biberach, Hugo-Häring-Straße 50,

- identificado con documento de identificación personal -
3. el señor Dr. Leo Thomas,
fecha de nacimiento 27.11.1959,
residente en 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

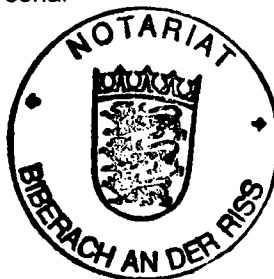
- identificado con documento de identificación personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 26.06.2008

Notario

(Groß)



SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	63,00 €	11,97 €
Total:			<u>74,97 €</u>

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

17

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Klaus DUGI, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Leo THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 07114459.6**

Filing Date: **August 16, 2007**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

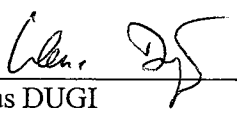
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Klaus DUGI

07/04/08
Date

Frank HIMMELSBACH

Date

Michael MARK

Date

Leo THOMAS

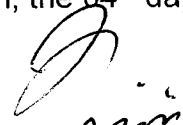
Date

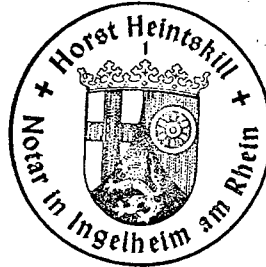
UR.Nr. 39/2008 H

It is herewith certified that above signature of

Mr. Dr. Klaus D u g i, born 26th day of August 1963, residing at 01309
Dresden, Hietzigstraße 3,
identified by presentation of his valid ID-card,
was duly given in my presence.

Ingelheim/Rhein, the 04th day of July 2008 /Ge


Notary



18

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Klaus DUGI, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Frank HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Michael MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Leo THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: EP 07114459.6

Filing Date: August 16, 2007

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Klaus DUGI

Date



Frank HIMMELSBACH

June 23, 2008

Date



Michael MARK

June 23, 2008

Date



Leo THOMAS

June 23, 2008

Date



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Frank Himmelsbach,
geboren am 16.01.1958,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Ahornweg 16,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Michael Mark,
geboren am 09.11.1956,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hugo-Häring-Straße 50,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
3. Herrn Dr. Leo Thomas,
geboren am 27.11.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

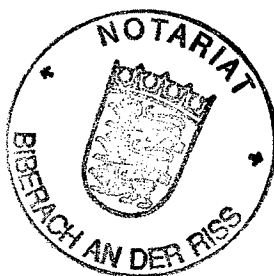
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 26.06.2008

Notar

(Groß)



§§ KostO

Gegenstand

Geschäftswert Anzahl

Betrag

§§ 45 I, 141 KostO

Unterschriftsbeglaubigung

50.000,00 €

0

33,00 €

§§ 58 I, 141 KostO

Auswärtsgebühr

50.000,00 €

0

30,00 €

Umsatzsteuer 19,00% aus

63,00 €

11,97 €

Summe:

74,97 €

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 09th day of December 2009 /Ge

Notary



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 10.12.2009
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 20212009
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

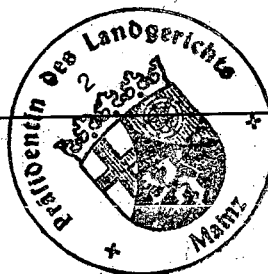
JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 10.12.09

Laux
Amtsinspektor



Marliese Dicke
Marliese Dicke

TRADUCCION OFICIAL NO 023/2010.-

**COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES**

Por buena y valiosa consideración cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

KLAUS DUGI Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

FRANK HIMMELSBACH, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

MICHAEL MARK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

LEO THOMAS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

Inventores de la invención relacionada con:

**“COMPUESTO FARMACEUTICO QUE INCLUYE UN SUSTITUTO DE
GLUCOPIRANOSIL DERIVADO DE BENZENO”**

para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

Serie No. EP 07114459.6

Fecha de radicación: 16 de Agosto de 2007

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



21

TRADUCCION OFICIAL NO 023/2010.-

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sur Africa, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, los Estados Miembros del GCC y los Emiratos Arabes Unidos.

Dado y firmado por: KLAUS DUGI el 4 de Julio de 2008

UR. NO. 39/2008 H

Por medio del presente se certifica la firma que precede del Señor KLAUS DOGI, nacido el 26 de Agosto de 1963 residente en 01309 Dresden, Hietzigstrasse 3, quien se identificó mediante la presentación de su carta de identidad válida y quien firmó en mi presencia.

Ingelheim/Rhein, 4 de Julio de 2009

FIRMADO: Doctor HORST HEINTZKILL, Notario en Ingelheim am Rhein

HAY SELLO DEL NOTARIO

Por medio del presente se certifica la conformidad de la copia que precede con original. Ingelheim am Rhein, 16 de Diciembre de 2009.

FIRMADO: Ilegible, Notario

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO. 2021/2009 FIRMADA POR HORST HEINTZKILL, NOTARIO EN INGELHEIM AM RHEIN, DEL 10 DE DICIEMBRE DE 2009.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FIRMAS INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2010 JAN 21 A 8:52
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

La presente traducción oficial No. 0007/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen una certificación notarial y dos apostillas en alemán, que acompañan un DOCUMENTO DE CESIÓN (Assignment of Inventors).



Protocolo notarial 1 UR 293 / 2008
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

1 UZ 312 / 2008

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Frank Himmelsbach,
fecha de nacimiento 16.01.1958,
residente en 88441 Mittelbiberach, Ahornweg 16,

- identificado con documento de identificación personal -
2. el señor Dr. Michael Mark,
fecha de nacimiento 09.11.1956,
residente en 88416 88400 Biberach, Hugo-Häring-Straße 50,

- identificado con documento de identificación personal -
3. el señor Dr. Leo Thomas,
fecha de nacimiento 27.11.1959,
residente en 88400 Biberach, Hühnerfeldstraße 46,

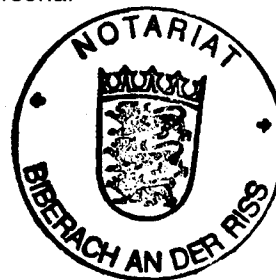
- identificado con documento de identificación personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 26.06.2008

Notario

(Groß)

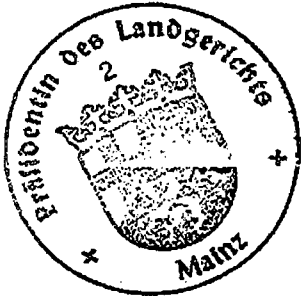


SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	63,00 €	11,97 €
Total:			74,97 €

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 10.12.09

Laux
Funcionario de justicia

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 10 de diciembre de 2009
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 20212009
9. Sello/timbre 10. Firma

Marliese Dicke
Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 JAN 21 A 8:52
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1996

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/022007 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/060736

(22) International Filing Date: 15 August 2008 (15.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07114459.6 16 August 2007 (16.08.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUGI, Klaus**

[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

Rhein (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

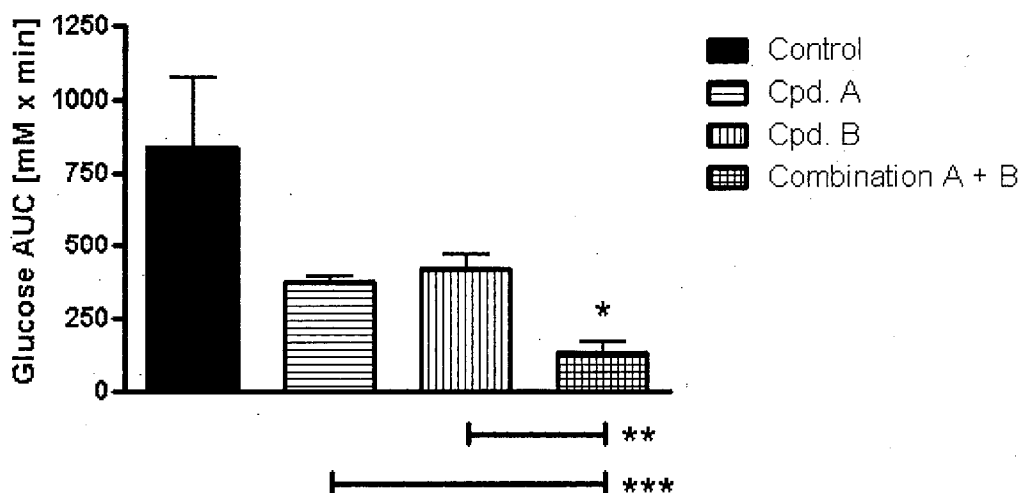
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVE

Figure 1



(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition according to the claim 1 comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative in combination with a DPP IV inhibitor which is suitable in the treatment or prevention of one or more conditions selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia. In addition the present invention relates to methods for preventing or treating of metabolic disorders and related conditions.

WO 2009/022007 A1

Pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative

Technical Field of the Invention

5

The invention relates to a pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I) as described hereinafter in combination with a DPP IV inhibitor as specified hereinafter which is suitable in the treatment or prevention of one or more conditions selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose and hyperglycemia.

10

Furthermore the invention relates to methods

- for preventing, slowing progression of, delaying, or treating a metabolic disorder;
- for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c;
- for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus;
- for preventing, slowing progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus;
- for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight;
- for preventing or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion;
- for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat;
- maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance,

15

20

25

30

in patients in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) as defined hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinafter.

35

In addition the present invention relates to the use of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I) as defined hereinafter for the manufacture of a medicament for use in a method as described hereinbefore and hereinafter.

27

In addition, the present invention relates to the use of a DPP IV inhibitor as defined hereinafter for the manufacture of a medicament for use in a method as described hereinbefore and hereinafter.

5

The invention also relates to a use of a pharmaceutical composition according to this invention for the manufacture of a medicament for use in a method as described hereinbefore and hereinafter.

10

Background of the Invention

Glucopyranosyl-substituted benzene derivative are described in the prior art, for example in WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. The glucopyranosyl-substituted benzene derivatives are proposed as inducers of urinary sugar excretion and as medicaments in the treatment of diabetes.

20

Renal filtration and reuptake of glucose contributes, among other mechanisms, to the steady state plasma glucose concentration and can therefore serve as an antidiabetic target.

Reuptake of filtered glucose across epithelial cells of the kidney proceeds via sodium-dependent glucose cotransporters (SGLTs) located in the brush-border membranes in the tubuli along the sodium gradient ⁽¹⁾. There are at least 3 SGLT isoforms that differ in their

25

expression pattern as well as in their physico-chemical properties ⁽²⁾. SGLT2 is exclusively expressed in the kidney ⁽³⁾, whereas SGLT1 is expressed additionally in other tissues like intestine, colon, skeletal and cardiac muscle ^(4;5). SGLT3 has been found to be a glucose sensor in interstitial cells of the intestine without any transport function ⁽⁶⁾. Potentially, other related, but not yet characterized genes, may contribute further to renal glucose reuptake ^{(7,8,}

30

⁹⁾. Under normoglycemia, glucose is completely reabsorbed by SGLTs in the kidney, whereas the reuptake capacity of the kidney is saturated at glucose concentrations higher than 10mM, resulting in glucosuria ("diabetes mellitus"). This threshold concentration can be decreased by SGLT2-inhibition. It has been shown in experiments with the SGLT inhibitor phlorizin that SGLT-inhibition will partially inhibit the reuptake of glucose from the glomerular filtrate into the blood leading to a decrease in blood glucose concentrations and to glucosuria ^(10;11).

35

- (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 (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;
- (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
- 10 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.

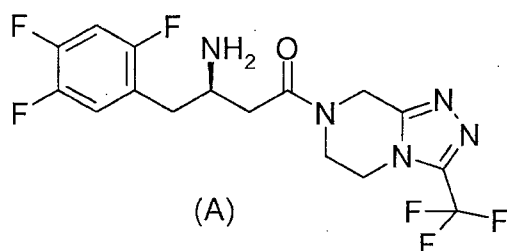
15 DPP IV inhibitors represent a novel class of agents that are being developed for the treatment or improvement in glycemic control in patients with type 2 diabetes.

For example, DPP IV inhibitors and their uses are disclosed in WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/054201 or WO 2007/128761.

25 As further DPP IV inhibitors the following compounds can be mentioned:

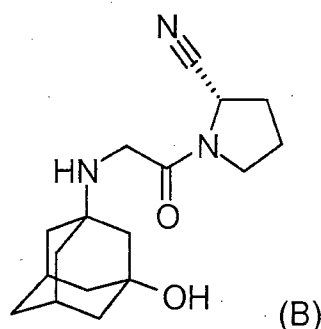
- Sitagliptin (MK-0431) having the structural formula A below is (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one, also named (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine,

30



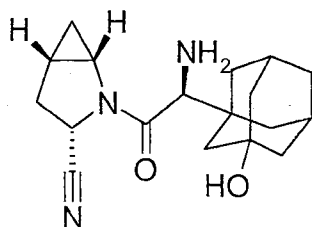
In one embodiment, sitagliptin is in the form of its dihydrogenphosphate salt, i.e. sitagliptin phosphate. In a further embodiment, sitagliptin phosphate is in the form of a crystalline anhydrate or monohydrate. A class of this embodiment refers to sitagliptin phosphate monohydrate. Sitagliptin free base and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed in US Patent No. 6,699,871 and in Example 7 of WO 03/004498. Crystalline sitagliptin phosphate monohydrate is disclosed in WO 2005/003135 and in WO 2007/050485. For details, e.g. on a process to manufacture or to formulate this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents. A tablet formulation for sitagliptin is commercially available under the trade name Januvia®.

- Vildagliptin (LAF-237) having the structural formula B below is (2S)-{[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile, also named (S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)-amino]acetyl-2-cyano-pyrrolidine,



Vildagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,166,063 and in Example 1 of WO 00/34241. Specific salts of vildagliptin are disclosed in WO 2007/019255. A crystalline form of vildagliptin as well as a vildagliptin tablet formulation are disclosed in WO 2006/078593. Vildagliptin can be formulated as described in WO 00/34241 or in WO 2005/067976. A modified release vildagliptin formulation is described in WO 2006/135723. For details, e.g. on a process to manufacture or to formulate this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents. A tablet formulation for vildagliptin is expected to be commercially available under the trade name Galvus®.

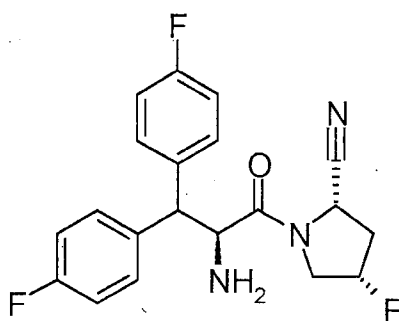
- Saxagliptin (BMS-477118) having the structural formula C below is (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, also named (S)-3-hydroxyadamantylglycine-L-cis-4,5-methanoproline nitrile,



(C)

Saxagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 6,395,767 and in Example 60 of WO 01/68603. In one embodiment, saxagliptin is in the form of its HCl salt or its mono-
 5 benzoate salt as disclosed in WO 2004/052850. In a further embodiment, saxagliptin is in the form of the free base. In a yet further embodiment, saxagliptin is in the form of the monohydrate of the free base as disclosed in WO 2004/052850. A process for preparing saxagliptin is also disclosed in WO 2005/106011 and WO 2005/115982. Saxagliptin can be formulated in a tablet as described in WO 2005/117841. For details, e.g. on a process to
 10 manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- Denagliptin (GSK-823093) having the structural formula D below is (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorophenyl)propionyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile, also named
 15 (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-beta-(4-fluorophenyl)-L-phenylalanyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile



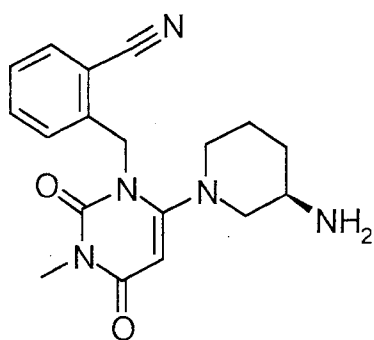
(D)

Denagliptin is specifically disclosed in US Patent No. 7,132,443 and in WO 03/002531.

20 In one embodiment, denagliptin is in the form of its hydrochloride salt as disclosed in Example 2 of WO 03/002531 or its tosylate salt as disclosed in WO 2005/009956. A class of this embodiment refers to denagliptin tosylate. Crystalline anhydrous denagliptin tosylate is

disclosed in WO 2005/009956. For details on a process to manufacture this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 5 - Alogliptin (SYR-322) having the structural formula E below is 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)methyl)benzonitrile



(E)

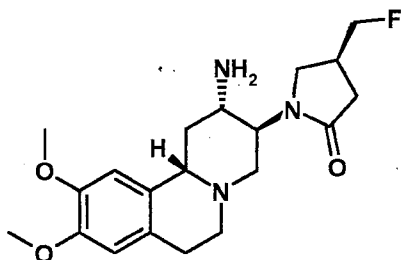
- Alogliptin is specifically disclosed in US 2005/261271, EP 1586571 and in WO 2005/095381.
- 10 In one embodiment, alogliptin is in the form of its benzoate salt, its hydrochloride salt or its tosylate salt each as disclosed in WO 2007/035629. A class of this embodiment refers to alogliptin benzoate. Polymorphs of alogliptin benzoate are disclosed in WO 2007/035372. A process for preparing alogliptin is disclosed in WO 2007/112368 and, specifically, in WO 2007/035629. Alogliptin (namely its benzoate salt) can be formulated in a tablet and
- 15 administered as described in WO 2007/033266. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 20 - (2S)-1-{{2-[(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl}-pyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the mesylate, or (2S)-1-{{1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl}-pyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 25 These compounds and methods for their preparation are disclosed in WO 03/037327. The mesylate salt of the former compound as well as crystalline polymorphs thereof are disclosed in WO 2006/100181. The fumarate salt of the latter compound as well as crystalline polymorphs thereof are disclosed in WO 2007/071576. These compounds can be formulated

in a pharmaceutical composition as described in WO 2007/017423. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use these compounds or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 5 - (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

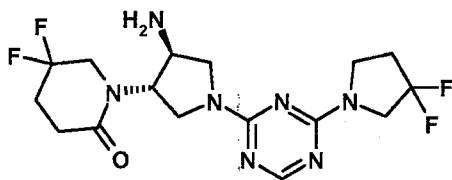


- This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2005/000848. A process for preparing this compound (specifically its dihydrochloride salt) is also disclosed in WO 2008/031749, WO 2008/031750 and WO 2008/055814. This compound can be formulated in a pharmaceutical composition as described in WO 2007/017423. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

- 15 - (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2005/116014 and US 7291618. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

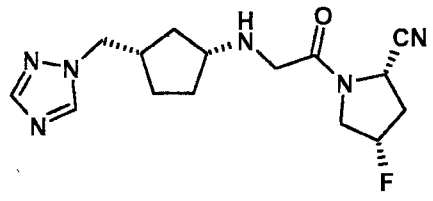
- 20 - (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



- 25 This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2007/148185 and US 20070299076. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

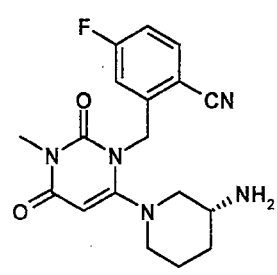
33

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl}-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



5 This compound and methods for its preparation are disclosed in WO 2006/040625 and WO 2008/001195. Specifically claimed salts include the methanesulfonate and p-toluenesulfonate. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is thus made to these documents.

10 - (R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



15 This compound and methods for its preparation and use are disclosed in WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 and WO 2008/033851. Specifically claimed salts include the succinate, benzoate, benzene-sulfonate, p-toluenesulfonate, (R)-mandelate and hydrochloride. For details, e.g. on a process to manufacture, to formulate or to use this compound or a salt thereof, reference is
20 thus made to these documents.

For avoidance of any doubt, the disclosure of each of the foregoing documents cited above in connection with the specified DPP IV inhibitors is specifically incorporated herein by reference in its entirety.

25 Type 2 diabetes is an increasingly prevalent disease that due to a high frequency of complications leads to a significant reduction of life expectancy. Because of diabetes-associated microvascular complications, type 2 diabetes is currently the most frequent cause

of adult-onset loss of vision, renal failure, and amputations in the industrialized world. In addition, the presence of type 2 diabetes is associated with a two to five fold increase in cardiovascular disease risk.

- 5 After long duration of disease, most patients with type 2 diabetes will eventually fail on oral therapy and become insulin dependent with the necessity for daily injections and multiple daily glucose measurements.

- 10 The UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrated that intensive treatment with metformin, sulfonylureas or insulin resulted in only a limited improvement of glycemic control (difference in HbA1c ~0.9%). In addition, even in patients within the intensive treatment arm glycemic control deteriorated significantly over time and this was attributed to deterioration of β -cell function. Importantly, intensive treatment was not associated with a significant reduction in macrovascular complications, i.e. cardiovascular events.
- 15

- Therefore, there is an unmet medical need for methods, medicaments and pharmaceutical compositions with a good efficacy with regard to glycemic control, with regard to disease-modifying properties and with regard to reduction of cardiovascular morbidity and mortality while at the same time showing an improved safety profile.
- 20

Aim of the present invention

The aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and method for preventing, slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder, in particular of type 2 diabetes mellitus.

5

A further aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and method for improving glycemic control in a patient in need thereof.

Another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and method
10 for preventing, slowing or delaying progression from impaired glucose tolerance (IGT),
impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or metabolic syndrome to type 2
diabetes mellitus.

Yet another aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and
15 method for preventing, slowing progression of, delaying or treating of a condition or disorder
from the group consisting of complications of diabetes mellitus.

A further aim of the present invention is to provide a pharmaceutical composition and method
for reducing the weight or preventing an increase of the weight in a patient in need thereof.

20

Another aim of the present invention is to provide a new pharmaceutical composition with a
high efficacy for the treatment of metabolic disorders, in particular of diabetes mellitus,
impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), and/or
hyperglycemia, which has good to very good pharmacological and/or pharmacokinetic and/or
25 physicochemical properties.

Further aims of the present invention become apparent to the one skilled in the art by
description hereinbefore and in the following and by the examples.

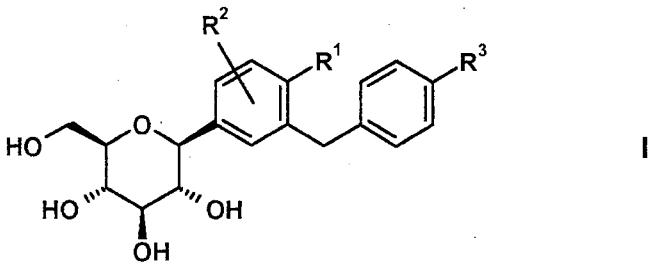
30

Summary of the Invention

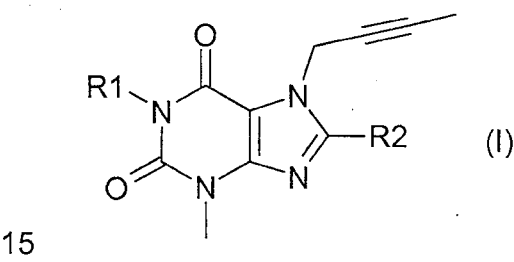
Within the scope of the present invention it has now surprisingly been found that a
pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of
the formula (I) as defined hereinafter can advantageously be used in combination with a DPP
35 IV inhibitor as specified hereinafter for preventing, slowing progression of, delaying or
treating a metabolic disorder, in particular in improving glycemic control in patients. This

opens up new therapeutic possibilities in the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus, overweight, obesity, complications of diabetes mellitus and of neighboring disease states.

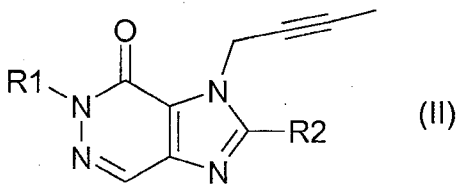
- 5 Therefore, in a first aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I)



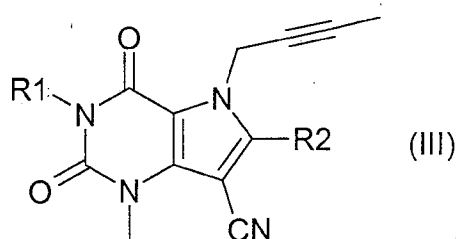
- wherein R¹ denotes Cl, methyl or cyano; R² denotes H, methyl, methoxy or hydroxy and R³
10 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, ethoxy, (R)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (S)-tetrahydrofuran-3-yloxy,
either, in a first embodiment (embodiment A), in combination with
a DPP IV inhibitor of
formula (I)



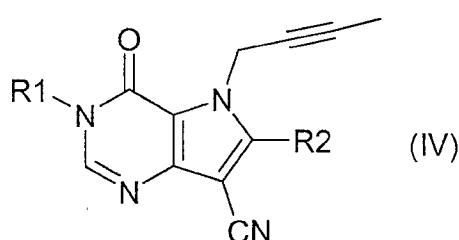
- or formula (II)



- 20 or formula (III)



or formula (IV)



5

wherein **R1** denotes ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-cyano-benzyl, (3-cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl and **R2** denotes 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino,
10 or its pharmaceutically acceptable salt;

or, in a second embodiment (embodiment **B**), in combination with
a DPP IV inhibitor selected from the group consisting of

- 15 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, denagliptin,
(2*S*)-1-[[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
(2*S*)-1-[[1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-
20 *a*]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone,
(1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one,
25 (2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl}-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile, and

(R)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile,
or its pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome in a patient in need thereof characterized in that
10 a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

- According to another aspect of the invention, there is provided a method for improving
15 glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

- 20 The pharmaceutical composition according to this invention may also have valuable disease-modifying properties with respect to diseases or conditions related to impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or metabolic syndrome.

- 25 According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in
30 combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

- As by the use of a pharmaceutical composition according to this invention, an improvement of the glycemic control in patients in need thereof is obtainable, also those conditions and/or
35 diseases related to or caused by an increased blood glucose level may be treated.

According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease, in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter. The term "tissue ischaemia" particularly comprises diabetic macroangiopathy, diabetic microangiopathy, impaired wound healing and diabetic ulcer.

By the administration of a pharmaceutical composition according to this invention and due to the SGLT2 inhibitory activity of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative excessive blood glucose levels are not converted to insoluble storage forms, like fat, but excreted through the urine of the patient. Therefore, no gain in weight or even a reduction in body weight is the result.

According to another aspect of the invention, there is provided a method for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

The pharmacological effect of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative in the pharmaceutical composition according to this invention is independent of insulin. Therefore, an improvement of the glycemic control is possible without an additional strain on the pancreatic beta cells. By an administration of a pharmaceutical composition according to this invention a beta-cell degeneration and a decline of beta-cell functionality such as for example apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells can be delayed or prevented. Furthermore, the functionality of pancreatic cells can be improved or restored, and the number and size of pancreatic beta cells increased. It may be shown that the differentiation status and hyperplasia of pancreatic beta-cells disturbed by hyperglycemia can be normalized by treatment with a pharmaceutical composition according to this invention.

According to another aspect of the invention, there is provided a method for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of

the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a
5 DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

By the administration of a combination or pharmaceutical composition according to the present invention, an abnormal accumulation of fat in the liver may be reduced or inhibited. Therefore, according to another aspect of the present invention, there is provided a method
10 for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter. Diseases or conditions which are attributed to an abnormal accumulation of liver fat are
15 particularly selected from the group consisting of general fatty liver, non-alcoholic fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hyperalimentation-induced fatty liver, diabetic fatty liver, alcoholic-induced fatty liver or toxic fatty liver.

As a result thereof, another aspect of the invention provides a method for maintaining and/or
20 improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

25 According to another aspect of the invention there is provided the use of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter for the manufacture of a medicament for

- preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired
30 glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome; or
- improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c; or
- preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance
35 (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus; or

- preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease; or
 - reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight; or
 - preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion; or
 - preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat; or
 - maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance;
- in a patient in need thereof characterized in that the glucopyranosyl-substituted benzene derivative is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.
- According to another aspect of the invention, there is provided the use of a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter for the manufacture of a medicament for
- preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome; or
 - improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c; or
 - preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus; or
 - preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease; or

- reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight; or
 - preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or
 - 5 restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion; or
 - preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat; or
 - maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing
 - 10 hyperinsulinemia and/or insulin resistance;
- in a patient in need thereof characterized in that the DPP IV inhibitor is administered in combination or alternation with a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter.

- 15 According to another aspect of the invention, there is provided the use of a pharmaceutical composition according to the present invention for the manufacture of a medicament for a therapeutic and preventive method as described hereinbefore and hereinafter.

20 Definitions

The term "**active ingredient**" of a pharmaceutical composition according to the present invention means the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and/or the DPP IV inhibitor according to the present invention.

- 25 The term "**body mass index**" or "**BMI**" of a human patient is defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters, such that BMI has units of kg/m^2 .

- The term "**overweight**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI greater
- 30 than or 25 kg/m^2 and less than 30 kg/m^2 . The terms "overweight" and "pre-obese" are used interchangeably.

- The term "**obesity**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI equal to or greater than 30 kg/m^2 . According to a WHO definition the term obesity may be categorized
- 35 as follows: the term "class I obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 30 kg/m^2 but lower than 35 kg/m^2 ; the term "class II obesity" is the condition wherein the

BMI is equal to or greater than 35 kg/m² but lower than 40 kg/m²; the term "class III obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 40 kg/m².

5 The term "**visceral obesity**" is defined as the condition wherein a waist-to-hip ratio of greater than or equal to 1.0 in men and 0.8 in women is measured. It defines the risk for insulin resistance and the development of pre-diabetes.

10 The term "**abdominal obesity**" is usually defined as the condition wherein the waist circumference is > 40 inches or 102 cm in men, and is > 35 inches or 94 cm in women. With regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients abdominal obesity may be defined as waist circumference ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women (see e.g. investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan).

15 The term "**euglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration within the normal range, greater than 70 mg/dL (3.89 mmol/L) and less than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

20 The term "**hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration above the normal range, greater than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

25 The term "**hypoglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a blood glucose concentration below the normal range of 60 to 115 mg/dL (3.3 to 6.3 mmol/L).

The term "**postprandial hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 200 mg/dL (11.11 mmol/L).

30 The term "**impaired fasting blood glucose**" or "**IFG**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration or fasting serum glucose concentration in a range from 100 to 125 mg/dl (i.e. from 5.6 to 6.9 mmol/l), in particular greater than 110 mg/dL and less than 126 mg/dl (7.00 mmol/L). A subject with "normal fasting glucose" has a fasting glucose concentration smaller than 100 mg/dl, i.e. smaller than 5.6 mmol/l.

35

The term "**impaired glucose tolerance**" or "**IGT**" is defined as the condition in which a subject has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 140 mg/dl (7.78 mmol/L) and less than 200 mg/dL (11.11 mmol/L). The abnormal glucose tolerance, i.e. the 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration can be measured as the blood sugar level in mg of glucose per dL of plasma 2 hours after taking 75 g of glucose after a fast. A subject with "normal glucose tolerance" has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration smaller than 140 mg/dl (7.78 mmol/L).

The term "**hyperinsulinemia**" is defined as the condition in which a subject with insulin resistance, with or without euglycemia, has fasting or postprandial serum or plasma insulin concentration elevated above that of normal, lean individuals without insulin resistance, having a waist-to-hip ratio < 1.0 (for men) or < 0.8 (for women).

The terms "insulin-sensitizing", "insulin resistance-improving" or "insulin resistance-lowering" are synonymous and used interchangeably.

The term "**insulin resistance**" is defined as a state in which circulating insulin levels in excess of the normal response to a glucose load are required to maintain the euglycemic state (Ford ES, *et al. JAMA. (2002) 287:356-9*). A method of determining insulin resistance is the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test. The ratio of insulin to glucose is determined within the scope of a combined insulin-glucose infusion technique. There is found to be insulin resistance if the glucose absorption is below the 25th percentile of the background population investigated (WHO definition). Rather less laborious than the clamp test are so called minimal models in which, during an intravenous glucose tolerance test, the insulin and glucose concentrations in the blood are measured at fixed time intervals and from these the insulin resistance is calculated. With this method, it is not possible to distinguish between hepatic and peripheral insulin resistance.

Furthermore, insulin resistance, the response of a patient with insulin resistance to therapy, insulin sensitivity and hyperinsulinemia may be quantified by assessing the "homeostasis model assessment to insulin resistance (HOMA-IR)" score, a reliable indicator of insulin resistance (Katsuki A, *et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5*). Further reference is made to methods for the determination of the HOMA-index for insulin sensitivity (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), of the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*) and to an euglycemic clamp study. In addition, plasma adiponectin levels can be monitored as a potential surrogate of insulin sensitivity. The

estimate of insulin resistance by the homeostasis assessment model (HOMA)-IR score is calculated with the formula (Galvin P, *et al.* Diabet Med 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting serum insulin } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{fasting plasma glucose}(\text{mmol/L})/22.5]$$

5

As a rule, other parameters are used in everyday clinical practice to assess insulin resistance. Preferably, the patient's triglyceride concentration is used, for example, as increased triglyceride levels correlate significantly with the presence of insulin resistance.

- 10 Patients with a predisposition for the development of IGT or IFG or type 2 diabetes are those having euglycemia with hyperinsulinemia and are by definition, insulin resistant. A typical patient with insulin resistance is usually overweight or obese. If insulin resistance can be detected, this is a particularly strong indication of the presence of pre-diabetes. Thus, it may be that in order to maintain glucose homeostasis a person needs 2-3 times as much insulin
- 15 as a healthy person, without this resulting in any clinical symptoms.

- The methods to investigate the **function of pancreatic beta-cells** are similar to the above methods with regard to insulin sensitivity, hyperinsulinemia or insulin resistance: An improvement of beta-cell function can be measured for example by determining a HOMA-
- 20 index for beta-cell function (*Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19*), the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459*), the insulin/C-peptide secretion after an oral glucose tolerance test or a meal tolerance test, or by employing a hyperglycemic clamp study and/or minimal modeling after a frequently sampled intravenous glucose tolerance test (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*).

25

- The term "**pre-diabetes**" is the condition wherein an individual is pre-disposed to the development of type 2 diabetes. Pre-diabetes extends the definition of impaired glucose tolerance to include individuals with a fasting blood glucose within the high normal range $\geq$ 100 mg/dL (*J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484*) and fasting hyperinsulinemia
- 30 (elevated plasma insulin concentration). The scientific and medical basis for identifying pre-diabetes as a serious health threat is laid out in a Position Statement entitled "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" issued jointly by the American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (*Diabetes Care 2002; 25:742-749*).

35

Individuals likely to have insulin resistance are those who have two or more of the following attributes: 1) overweight or obese, 2) high blood pressure, 3) hyperlipidemia, 4) one or more 1st degree relative with a diagnosis of IGT or IFG or type 2 diabetes. Insulin resistance can be confirmed in these individuals by calculating the HOMA-IR score. For the purpose of this invention, insulin resistance is defined as the clinical condition in which an individual has a HOMA-IR score > 4.0 or a HOMA-IR score above the upper limit of normal as defined for the laboratory performing the glucose and insulin assays.

The term "**type 2 diabetes**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 125 mg/dL (6.94 mmol/L). The measurement of blood glucose values is a standard procedure in routine medical analysis. If a glucose tolerance test is carried out, the blood sugar level of a diabetic will be in excess of 200 mg of glucose per dL (11.1 mmol/l) of plasma 2 hours after 75 g of glucose have been taken on an empty stomach. In a glucose tolerance test 75 g of glucose are administered orally to the patient being tested after 10-12 hours of fasting and the blood sugar level is recorded immediately before taking the glucose and 1 and 2 hours after taking it. In a healthy subject, the blood sugar level before taking the glucose will be between 60 and 110 mg per dL of plasma, less than 200 mg per dL 1 hour after taking the glucose and less than 140 mg per dL after 2 hours. If after 2 hours the value is between 140 and 200 mg, this is regarded as abnormal glucose tolerance.

The term "**late stage type 2 diabetes mellitus**" includes patients with a secondary drug failure, indication for insulin therapy and progression to micro- and macrovascular complications e.g. diabetic nephropathy, or coronary heart disease (CHD).

The term "**HbA1c**" refers to the product of a non-enzymatic glycation of the haemoglobin B chain. Its determination is well known to one skilled in the art. In monitoring the treatment of diabetes mellitus the HbA1c value is of exceptional importance. As its production depends essentially on the blood sugar level and the life of the erythrocytes, the HbA1c in the sense of a "blood sugar memory" reflects the average blood sugar levels of the preceding 4-6 weeks. Diabetic patients whose HbA1c value is consistently well adjusted by intensive diabetes treatment (i.e. < 6.5 % of the total haemoglobin in the sample), are significantly better protected against diabetic microangiopathy. For example, metformin on its own achieves an average improvement in the HbA1c value in the diabetic of the order of 1.0 – 1.5 %. This reduction of the HbA1C value is not sufficient in all diabetics to achieve the desired target range of < 6.5 % and preferably < 6 % HbA1c.

The "**metabolic syndrome**", also called "syndrome X" (when used in the context of a metabolic disorder), also called the "dysmetabolic syndrome" is a syndrome complex with the cardinal feature being insulin resistance (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol*

5 2002;**156**:1070-7). According to the ATP III/NCEP guidelines (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), diagnosis of the metabolic syndrome is made when three or more of the following risk factors
10 are present:

1. Abdominal obesity, defined as waist circumference > 40 inches or 102 cm in men, and > 35 inches or 94 cm in women; or with regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients defined as waist circumference $\geq$ 85 cm in men and $\geq$ 90 cm in women;
- 15 2. Triglycerides: $\geq$ 150 mg/dL
3. HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men
4. Blood pressure $\geq$ 130/85 mm Hg (SBP $\geq$ 130 or DBP $\geq$ 85)
5. Fasting blood glucose $\geq$ 110 mg/dL

20 The NCEP definitions have been validated (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7). Triglycerides and HDL cholesterol in the blood can also be determined by standard methods in medical analysis and are described for example in Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

25 According to a commonly used definition, **hypertension** is diagnosed if the systolic blood pressure (SBP) exceeds a value of 140 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) exceeds a value of 90 mm Hg. If a patient is suffering from manifest diabetes it is currently recommended that the systolic blood pressure be reduced to a level below 130 mm Hg and the diastolic blood pressure be lowered to below 80 mm Hg.

30 The terms "treatment" and "treating" comprise therapeutic treatment of patients having already developed said condition, in particular in manifest form. Therapeutic treatment may be symptomatic treatment in order to relieve the symptoms of the specific indication or causal treatment in order to reverse or partially reverse the conditions of the indication or to
35 stop or slow down progression of the disease. Thus the compositions and methods of the

present invention may be used for instance as therapeutic treatment over a period of time as well as for chronic therapy.

- 5 The terms "prophylactically treating", "preventively treating" and "preventing" are used interchangeably and comprise a treatment of patients at risk to develop a condition mentioned hereinbefore, thus reducing said risk.

Detailed Description

- 10 The aspects according to the present invention, in particular the pharmaceutical compositions, methods and uses, refer to glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of the formula (I) as defined hereinbefore and hereinafter.

Preferably R^1 denotes chloro or cyano; in particular chloro.

- 15 Preferably R^2 denotes H.

Preferably R^3 denotes ethyl, cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy. Even more preferably R^3 denotes cyclopropyl, ethynyl, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy.

- 20 Preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivatives are selected from the group of compounds (1) to (10):

- (1) 6-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile
- (2) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzonitrile
- (3) 1-Cyano-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene
- (4) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-hydroxy-benzonitrile
- (5) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile
- (6) 2-(4-Cyclopropylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile
- (7) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynylbenzyl)-benzene
- (8) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (9) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (10) 1-Methyl-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene

(11) 1-Methyl-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene

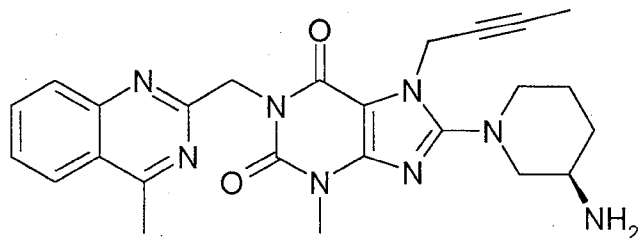
Even more preferred glucopyranosyl-substituted benzene derivative are selected from the compounds (6), (7), (8), (9) and (11).

- 5 According to this invention, it is to be understood that the definitions of the above listed glucopyranosyl-substituted benzene derivatives also comprise their hydrates, solvates and polymorphic forms thereof. With regard to the preferred compound (7) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2007/028814 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (8), an
- 10 advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2006/117360 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (9) an advantageous crystalline form is described in the international patent application WO 2006/117359 which hereby is incorporated herein in its entirety. With regard to the preferred compound (11) an advantageous crystalline form is described in the
- 15 international patent application WO 2008/049923 which hereby is incorporated herein in its entirety. These crystalline forms possess good solubility properties which enable a good bioavailability of the SGLT2 inhibitor. Furthermore, the crystalline forms are physico-chemically stable and thus provide a good shelf-life stability.
- 20 The aspects according to the present invention, in particular the pharmaceutical compositions, methods and uses, refer to a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter, or prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

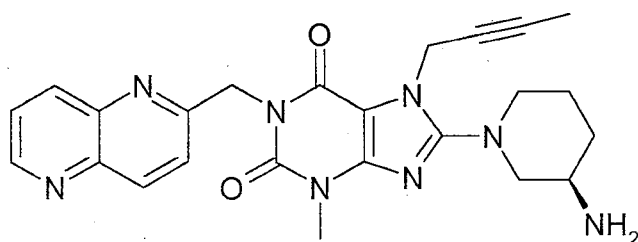
Regarding the first embodiment (embodiment A), preferred DPP IV inhibitors are any or all of

25 the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

(A): 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2004/018468, Example 2(142)):

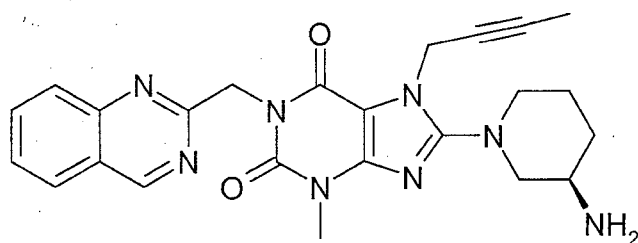


(B): 1-[[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2004/018468, Example 2(252)):

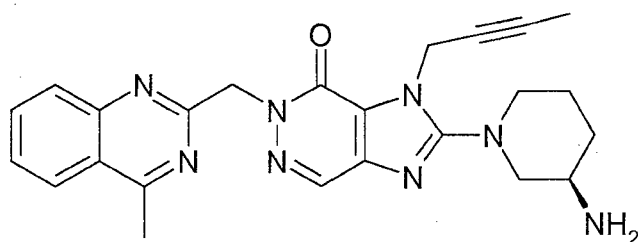


5

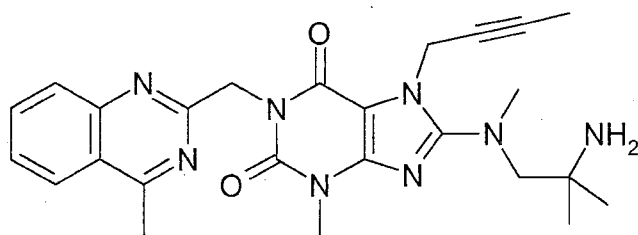
(C): 1-[(quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2004/018468, Example 2(80)):



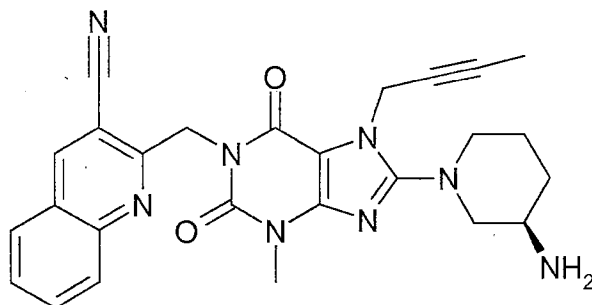
10 (D): 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (cf. WO 2004/050658, Example 136):



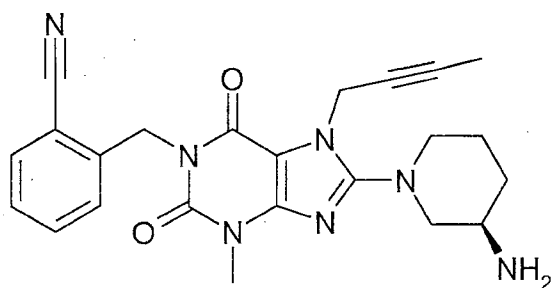
15 (E): 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine (cf. WO 2006/029769, Example 2(1)):



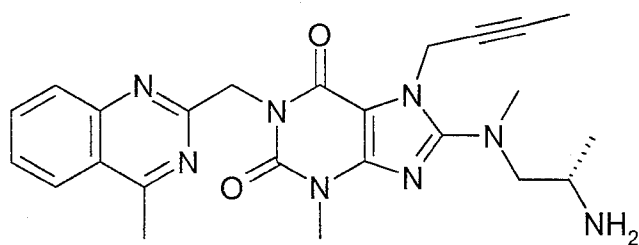
(F): 1-[(3-cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(30)):



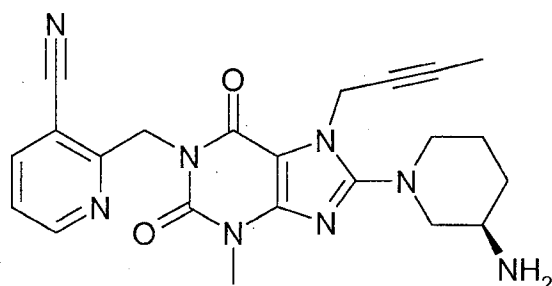
5 (G): 1-(2-cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(39)):



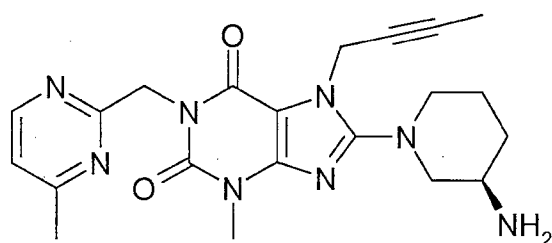
10 (H): 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine (cf. WO 2006/029769, Example 2(4)):



(I): 1-[(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(52)):

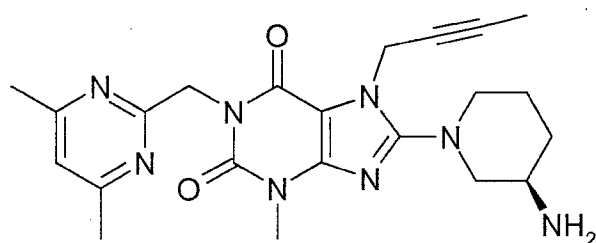


(J): 1-[(4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(81));



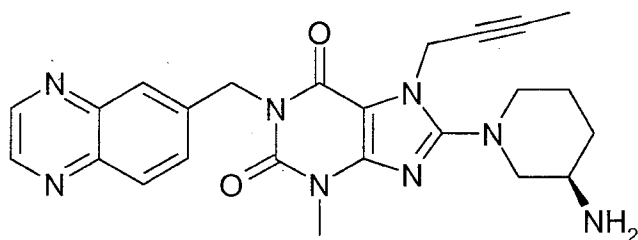
5

(K): 1-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(82));



10

(L): 1-[(quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine (cf. WO 2005/085246, Example 1(83));



15 These DPP IV inhibitors are distinguished from structurally comparable DPP IV inhibitors, as they combine exceptional potency and a long-lasting effect with favourable pharmacological

53.

properties, receptor selectivity and a favourable side-effect profile or bring about unexpected therapeutic advantages or improvements when combined with other pharmaceutical active substances. Their preparation is disclosed in the publications mentioned.

- 5 Regarding the second embodiment (embodiment B), preferred DPP IV inhibitors are selected from the group consisting of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and alogliptin.

According to this invention it is to be understood that the definitions of the above listed DPP IV inhibitors also comprise their pharmaceutically acceptable salts as well as hydrates,
10 solvates and polymorphic forms thereof. With respect to salts, hydrates and polymorphic forms thereof, particular reference is made to those which are referred to hereinabove and hereinbelow.

- The pharmaceutical compositions, methods and uses according to this invention most
15 preferably relate to combinations which are selected from the Table 1.

Table 1

No.	Compound No. of the SGLT2 inhibitor	DPP IV Inhibitor
1	(1)	(A)
2	(1)	(B)
3	(1)	(C)
4	(1)	(D)
5	(1)	(E)
6	(1)	(F)
7	(1)	(G)
8	(1)	(H)
9	(1)	(I)
10	(1)	(J)
11	(1)	(K)
12	(1)	(L)
13	(2)	(A)
14	(2)	(B)
15	(2)	(C)
16	(2)	(D)

17	(2)	(E)
18	(2)	(F)
19	(2)	(G)
20	(2)	(H)
21	(2)	(I)
22	(2)	(J)
23	(2)	(K)
24	(2)	(L)
25	(3)	(A)
26	(3)	(B)
27	(3)	(C)
28	(3)	(D)
29	(3)	(E)
30	(3)	(F)
31	(3)	(G)
32	(3)	(H)
33	(3)	(I)
34	(3)	(J)
35	(3)	(K)
36	(3)	(L)
37	(4)	(A)
38	(4)	(B)
39	(4)	(C)
40	(4)	(D)
41	(4)	(E)
42	(4)	(F)
43	(4)	(G)
44	(4)	(H)
45	(4)	(I)
46	(4)	(J)
47	(4)	(K)
48	(4)	(L)
49	(5)	(A)
50	(5)	(B)
51	(5)	(C)

SS.

52	(5)	(D)
53	(5)	(E)
54	(5)	(F)
55	(5)	(G)
56	(5)	(H)
57	(5)	(I)
58	(5)	(J)
59	(5)	(K)
60	(5)	(L)
61	(6)	(A)
62	(6)	(B)
63	(6)	(C)
64	(6)	(D)
65	(6)	(E)
66	(6)	(F)
67	(6)	(G)
68	(6)	(H)
69	(6)	(I)
70	(6)	(J)
71	(6)	(K)
72	(6)	(L)
73	(7)	(A)
74	(7)	(B)
75	(7)	(C)
76	(7)	(D)
77	(7)	(E)
78	(7)	(F)
79	(7)	(G)
80	(7)	(H)
81	(7)	(I)
82	(7)	(J)
83	(7)	(K)
84	(7)	(L)
85	(8)	(A)
86	(8)	(B)

56.

87	(8)	(C)
88	(8)	(D)
89	(8)	(E)
90	(8)	(F)
91	(8)	(G)
92	(8)	(H)
93	(8)	(I)
94	(8)	(J)
95	(8)	(K)
96	(8)	(L)
97	(9)	(A)
98	(9)	(B)
99	(9)	(C)
100	(9)	(D)
101	(9)	(E)
102	(9)	(F)
103	(9)	(G)
104	(9)	(H)
105	(9)	(I)
106	(9)	(J)
107	(9)	(K)
108	(9)	(L)
109	(10)	(A)
110	(10)	(B)
111	(10)	(C)
112	(10)	(D)
113	(10)	(E)
114	(10)	(F)
115	(10)	(G)
116	(10)	(H)
117	(10)	(I)
118	(10)	(J)
119	(10)	(K)
120	(10)	(L)
121	(11)	(A)

St.

122	(11)	(B)
123	(11)	(C)
124	(11)	(D)
125	(11)	(E)
126	(11)	(F)
127	(11)	(G)
128	(11)	(H)
129	(11)	(I)
130	(11)	(J)
131	(11)	(K)
132	(11)	(L)
133	(1)	sitagliptin
134	(1)	vildagliptin
135	(1)	saxagliptin
136	(1)	alogliptin
137	(2)	sitagliptin
138	(2)	vildagliptin
139	(2)	saxagliptin
140	(3)	alogliptin
141	(3)	sitagliptin
142	(3)	vildagliptin
143	(3)	saxagliptin
144	(3)	alogliptin
145	(4)	sitagliptin
146	(4)	vildagliptin
147	(4)	saxagliptin
148	(4)	alogliptin
149	(5)	sitagliptin
150	(5)	vildagliptin
151	(5)	saxagliptin
152	(5)	alogliptin
153	(6)	sitagliptin
154	(6)	vildagliptin
155	(6)	saxagliptin
156	(6)	alogliptin

58.

157	(7)	sitagliptin
158	(7)	vildagliptin
159	(7)	saxagliptin
160	(7)	alogliptin
161	(8)	sitagliptin
162	(8)	vildagliptin
163	(8)	saxagliptin
164	(8)	alogliptin
165	(9)	sitagliptin
166	(9)	vildagliptin
167	(9)	saxagliptin
168	(9)	alogliptin
169	(10)	sitagliptin
170	(10)	vildagliptin
171	(10)	saxagliptin
172	(10)	alogliptin
173	(11)	sitagliptin
174	(11)	vildagliptin
175	(11)	saxagliptin
176	(11)	alogliptin

Among the combinations No. 1-176 according to the present invention listed in Table 1, combinations No. 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121, and 133-176, in particular 61, 73, 85, 97, 121, 153 to 168 and 173 to 176, even more preferably 97, 165, 166, 167 and 168 are to be emphasized.

The combination of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor according to this invention significantly improves the glycemic control, in particular in patients as described hereinafter, compared with a monotherapy using either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPP IV inhibitor. The improved glycemic control is determined as an increased lowering of blood glucose and an increased reduction of HbA1c. With monotherapy in a patient, in particular in patients as described hereinafter, the glycemic control can usually not be further improved significantly by an administration of the drug above a certain highest dose. In addition, a long term treatment using a highest dose may be unwanted in view of potential side effects. Therefore, a full glycemic control cannot be achieved in all patients via a monotherapy using either the glucopyranosyl-substituted

benzene derivative or the DPP IV inhibitor. In such patients a progression of the diabetes mellitus may continue and complications associated with diabetes mellitus may occur, such as macrovascular complications. The pharmaceutical composition as well as the methods according to the present invention allow a reduction of the HbA1c value to a desired target range, for example $< 7\%$ and preferably $< 6.5\%$, for a higher number of patients compared with a corresponding monotherapy.

In addition, the combination of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor according to this invention allows a reduction in the dose of either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPP IV inhibitor or of both active ingredients. A dose reduction is beneficial for patients which otherwise would potentially suffer from side effects in a monotherapy using a higher dose of either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPP IV inhibitor. Therefore, the pharmaceutical composition as well as the methods according to the present invention, show less side effects, thereby making the therapy more tolerable and improving the patients compliance with the treatment.

A monotherapy using a DPP IV inhibitor according to the present invention is not independent from the insulin secretory capacity or the insulin sensitivity of a patient. On the other hand, a treatment with the administration of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative according the present invention does not depend on the insulin secretory capacity or the insulin sensitivity of the patient. Therefore, any patient independent of the prevailing insulin levels or insulin resistance and/or hyperinsulinemia may benefit from a therapy using a combination of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor according to this invention. Independent of their prevailing insulin levels or their insulin resistance or hyperinsulinemia these patients can still be treated with the DPP IV inhibitor because of the combined or alternate administration of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative.

A DPP IV inhibitor according to the present invention is able – via the increases in active GLP-1 levels - to reduce the glucagon secretion in a patient. This will therefore limit the hepatic glucose production. Furthermore, the elevated active GLP-1 levels produced by the DPP IV inhibitor will have beneficial effects on beta-cell regeneration and neogenesis. All these features of DPP IV inhibitors render a combination with a glucopyranosyl-substituted benzene derivative quite useful and therapeutically relevant.

When this invention refers to patients requiring treatment or prevention, it relates primarily to treatment and prevention in humans, but the pharmaceutical composition may also be used accordingly in veterinary medicine on mammals.

- 5 As described hereinbefore by the administration of the pharmaceutical composition according to this invention and in particular in view of the high SGLT2 inhibitory activity of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative therein, excessive blood glucose is excreted through the urine of the patient, so that no gain in weight or even a reduction in body weight may result. Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is
- 10 advantageously suitable in those patients in need of such treatment or prophylaxis who are diagnosed of one or more of the conditions selected from the group consisting of overweight, class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity or for those individuals in which a weight increase is contraindicated.
- 15 The pharmaceutical composition according to this invention and in particular the glucopyranosyl-substituted benzene derivative therein exhibits a very good efficacy with regard to glycemic control, in particular in view of a reduction of fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c). By administering a pharmaceutical composition according to this invention, a reduction of HbA1c equal to or
- 20 greater than preferably 0.5 %, even more preferably equal to or greater than 1.0 % can be achieved and the reduction is particularly in the range from 1.0 % to 1.5 %.

Furthermore, the method and/or use according to this invention is advantageously applicable in those patients who show one, two or more of the following conditions:

- 25 (a) a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 110 mg/dL, in particular greater than 125 mg/dL;
- (b) a postprandial plasma glucose equal to or greater than 140 mg/dL;
- (c) an HbA1c value equal to or greater than 6.5 %, in particular equal to or greater than 8.0 %.

30

- The present invention also discloses the use of the pharmaceutical composition for improving glycemic control in patients having type 2 diabetes or showing first signs of pre-diabetes. Thus, the invention also includes diabetes prevention. If therefore a pharmaceutical composition according to this invention is used to improve the glycemic
- 35 control as soon as one of the above-mentioned signs of pre-diabetes is present, the onset of manifest type 2 diabetes mellitus can be delayed or prevented.

61

Furthermore, the pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients with insulin dependency, i.e. in patients who are treated or otherwise would be treated or need treatment with an insulin or a derivative of insulin or a substitute of insulin or a formulation comprising an insulin or a derivative or substitute thereof. These patients include patients with diabetes type 2 and patients with diabetes type 1.

It can be found that by using a pharmaceutical composition according to this invention, an improvement of the glycemic control can be achieved even in those patients who have insufficient glycemic control in particular despite treatment with an antidiabetic drug, for example despite maximal tolerated dose of oral monotherapy with either metformin or a SGLT2 inhibitor, in particular a SGLT2 inhibitor according to this invention, or a DPP IV inhibitor, in particular a DPP IV inhibitor according to this invention. A maximal tolerated dose with regard to metformin is for example 850 mg three times a day or any equivalent thereof. A maximal tolerated dose with regard to a SGLT2 inhibitor according to this invention, in particular with regard to the compounds (6), (7), (8), (9) or (11), is for example 100 mg, preferably 50 mg or even 30 mg once per day or any equivalent thereof. A maximal tolerated dose with regard to a DPP IV inhibitor according to this invention, in particular with regard to the compound (A) (1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine), is for example 10 mg once daily or any equivalent thereof. A maximal tolerated dose with regard to a DPP IV inhibitor according to his invention is for example Sitagliptin 100 mg once daily or any equivalent thereof. In the scope of the present invention, the term "insufficient glycemic control" means a condition wherein patients show HbA1c values above 6.5 %, in particular above 8 %.

Therefore, according to a preferred embodiment of the present invention, there is provided a method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof who is diagnosed with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG) with insulin resistance, with metabolic syndrome and/or with type 2 or type 1 diabetes mellitus characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative as defined hereinbefore and hereinafter is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor as defined hereinbefore and hereinafter.

62

The lowering of the blood glucose level by the administration of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative according to this invention is insulin-independent. Therefore, a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- 5
- insulin resistance,
 - hyperinsulinemia,
 - pre-diabetes,
 - type 2 diabetes mellitus, particular having a late stage type 2 diabetes mellitus,
 - type 1 diabetes mellitus.

10

Furthermore, a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- (a) obesity (including class I, II and/or III obesity), visceral obesity and/or abdominal obesity,
(b) triglyceride blood level ≥ 150 mg/dL,
15 (c) HDL-cholesterol blood level < 40 mg/dL in female patients and < 50 mg/dL in male patients,
(d) a systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and a diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg,
(e) a fasting blood glucose level ≥ 110 mg/dL.

- 20 It is assumed that patients diagnosed with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting blood glucose (IFG), with insulin resistance and/or with metabolic syndrome suffer from an increased risk of developing a cardiovascular disease, such as for example myocardial infarction, coronary heart disease, heart insufficiency, thromboembolic events. A glycemic control according to this invention may result in a reduction of the cardiovascular risks.

25

A pharmaceutical composition according to this invention, in particular due to the glucopyranosyl-substituted benzene derivative therein, exhibits a good safety profile.

Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageously possible in those patients for which the mono-therapy with another antidiabetic drug, such as for

- 30 example metformin, is contraindicated and/or who have an intolerance against such drugs at therapeutic doses. In particular, a treatment or prophylaxis according to this invention may be advantageously possible in those patients showing or having an increased risk for one or more of the following disorders: renal insufficiency or diseases, cardiac diseases, cardiac failure, hepatic diseases, pulmonal diseases, catabolytic states and/or danger of lactate
35 acidosis, or female patients being pregnant or during lactation.

63

Furthermore, it can be found that the administration of a pharmaceutical composition according to this invention results in no risk or in a low risk of hypoglycemia. Therefore, a treatment or prophylaxis according to this invention is also advantageously possible in those patients showing or having an increased risk for hypoglycemia.

5

A pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the long term treatment or prophylaxis of the diseases and/or conditions as described hereinbefore and hereinafter, in particular in the long term glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

10

The term "long term" as used hereinbefore and hereinafter indicates a treatment of or administration in a patient within a period of time longer than 12 weeks, preferably longer than 25 weeks, even more preferably longer than 1 year.

15

Therefore, a particularly preferred embodiment of the present invention provides a method for therapy, preferably oral therapy, for improvement, especially long term improvement, of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, especially in patients with late stage type 2 diabetes mellitus, in particular in patients additionally diagnosed of overweight, obesity (including class I, class II and/or class III obesity), visceral obesity and/or abdominal

20

obesity.

The effects mentioned above are observed both, when the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor are administered in combination, for example simultaneously, and when they are administered in alternation, for example successively in separate formulations.

25

30

It will be appreciated that the amount of the pharmaceutical composition according to this invention to be administered to the patient and required for use in treatment or prophylaxis according to the present invention will vary with the route of administration, the nature and severity of the condition for which treatment or prophylaxis is required, the age, weight and condition of the patient, concomitant medication and will be ultimately at the discretion of the attendant physician. In general, however, the glucopyranosyl-substituted benzene derivative according to this invention and the DPP IV inhibitor are included in the pharmaceutical composition or dosage form in an amount sufficient that by their administration in combination or alternation the glycemic control in the patient to be treated is improved.

35

In the following preferred ranges of the amount of glucopyranosyl-substituted benzene derivative and of the DPP IV inhibitor to be employed in the pharmaceutical composition and the methods and uses according to this invention are described. These ranges refer to the amounts to be administered per day with respect to an adult patient and can be adapted
5 accordingly with regard to an administration 2, 3, 4 or more times daily and with regard to other routes of administration and with regard to the age of the patient.

Within the scope of the present invention, the pharmaceutical composition is preferably administered orally. Other forms of administration are possible and described hereinafter.
10 Preferably the dosage form comprising the glucopyranosyl-substituted benzene derivative is administered orally. The route of administration of the DPP IV inhibitor is oral or usually well known.

In general, the amount of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative in the
15 pharmaceutical composition and methods according to this invention is preferably in the range from 1/5 to 1/1 of the amount usually recommended for a monotherapy using said glucopyranosyl-substituted benzene derivative. Advantageously, the combination therapy according to the present invention utilizes lower dosages of the individual glucopyranosyl-substituted benzene derivative or of the individual DPP IV inhibitor used in monotherapy or
20 used in conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies.

The amount of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative is preferably in the range from 0.5 mg to 200 mg, even more preferably from 1 to 100 mg, most preferably from 5 to 50
25 mg per day for a human being, for example for approximately 70 kg body weight. The oral administration is preferred. Therefore, a pharmaceutical composition may comprise the hereinbefore mentioned amounts for once daily administration and from 0.25 mg to 100 mg, even more preferably from 0.5 to 50 mg, most preferably from 2.5 to 25 mg for twice daily administration. Particular dosage strengths (e.g. per tablet or capsule) are for example 5, 10,
30 15, 20, 25 or 50 mg of the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9).

In general, the amount of the DPP IV inhibitor in the pharmaceutical composition and methods according to this invention is preferably in the range from 1/5 to 1/1 of the amount
35 usually recommended for a monotherapy using said DPP IV inhibitor.

With respect to the first embodiment (embodiment **A**), the dosage typically required of the DPP IV inhibitors mentioned herein in embodiment **A** when administered intravenously is 0.1 mg to 10 mg, preferably 0.25 mg to 5 mg, and when administered orally 0.5 mg to 100 mg, preferably 2.5 mg to 50 mg, or 0.5 mg to 10 mg, more preferably 2.5 mg to 10 mg or 1 mg to 5 mg, in each case 1 to 4 times a day. Thus, the dosage required of the compound (A) (1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine) when administered orally is 0.5 mg to 10 mg per patient per day, preferably 2.5 mg to 10 mg per patient per day (more preferably 5 mg to 10 mg per patient per day) or 1 mg to 5 mg per patient per day.

A dosage form prepared with a pharmaceutical composition comprising a DPP IV inhibitor mentioned herein in embodiment **A** contain the active ingredient in a dosage range of 0.1-100 mg, in particular 0.5 to 10 mg. Thus, particular dosage strengths of the compound (A) (1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine) are 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg and 10 mg, more particular dosage strengths thereof are 1 mg, 2.5 mg and 5 mg.

With respect to the second embodiment (embodiment **B**), the doses of DPP IV inhibitors mentioned herein in embodiment **B** to be administered to mammals, for example human beings, of, for example, approximately 70 kg body weight, may be generally from about 0.5 mg to about 350 mg, for example from about 10 mg to about 250 mg, preferably 20-200 mg, more preferably 20-100 mg, of the active moiety per person per day, or from about 0.5 mg to about 20 mg, preferably 2.5-10 mg, per person per day, divided preferably into 1 to 4 single doses which may, for example, be of the same size. Single dosage strengths comprise, for example, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 and 200 mg of the DPP IV inhibitor active moiety.

A dosage strength of the DPP IV inhibitor sitagliptin is usually between 25 and 200 mg of the active moiety. A recommended dose of sitagliptin is 100 mg calculated for the active moiety (free base anhydrate) once daily. Unit dosage strengths of sitagliptin free base anhydrate (active moiety) are 25, 50, 75, 100, 150 and 200 mg. Particular unit dosage strengths of sitagliptin (e.g. per tablet) are 25, 50 and 100 mg. An equivalent amount of sitagliptin phosphate monohydrate to the sitagliptin free base anhydrate is used in the pharmaceutical compositions, namely, 32.13, 64.25, 96.38, 128.5, 192.75, and 257 mg, respectively. Adjusted dosages of 25 and 50 mg sitagliptin are used for patients with renal failure.

A dosage range of the DPP IV inhibitor vildagliptin is usually between 10 and 150 mg daily, in particular between 25 and 150 mg, 25 and 100 mg or 25 and 50 mg or 50 and 100 mg daily. Particular examples of daily oral dosage are 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 or 150 mg. In a more particular aspect, the daily administration of vildagliptin, is between 25 and 150 mg or
5 between 50 and 100 mg. In another more particular aspect, the daily administration of vildagliptin is 50 or 100 mg. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, preferably one or two times a day. Particular dosage forms (e.g. tablets) comprise 50 mg or 100 mg vildagliptin.

- 10 Alogliptin may be administered to a patient at a daily dose of between 5 mg/day and 250 mg/day, optionally between 10 mg and 200 mg, optionally between 10 mg and 150 mg, and optionally between 10 mg and 100 mg of alogliptin (in each instance based on the molecular weight of the free base form of alogliptin). Thus, specific dosage amounts that may be used include, but are not limited to 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg of
15 alogliptin per day. Alogliptin may be administered in its free base form or as a pharmaceutically acceptable salt.

- Saxagliptin may be administered to a patient at a daily dose of between 2.5 mg/day and 100 mg/day, optionally between 2.5 mg and 50 mg. Specific dosage amounts that may be used
20 include, but are not limited to 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg and 100 mg of saxagliptin per day.

- The amount of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and of the DPP IV inhibitor in the pharmaceutical composition according to this invention correspond to the respective
25 dosage ranges as provided hereinbefore. For example, a pharmaceutical composition comprises an amount of 5 to 50 mg of the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9), and of the compound (A) (1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine) in an amount of 0.5 mg to 10 mg.

- 30 Another example of a pharmaceutical composition comprises an amount of 5 to 50 mg of the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9), and of sitagliptin in an amount of 1 to 100 mg active moiety.

- A further example of a pharmaceutical composition comprises an amount of 5 to 50 mg of
35 the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9), and of vildagliptin in an amount of 1 to 100 mg active moiety.

A further example of a pharmaceutical composition comprises an amount of 5 to 50 mg of the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9), and of alogliptin in an amount of 1 to 100 mg active moiety.

5

A further example of a pharmaceutical composition comprises an amount of 5 to 50 mg of the compound (6), (7), (8), (9) or (11), in particular of the compound (9), and of saxagliptin in an amount of 1 to 100 mg active moiety.

- 10 In the methods and uses according to the present invention the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor are administered in combination or alternation. The term "administration in combination" means that both active ingredients are administered at the same time, i.e. simultaneously, or essentially at the same time. The term
- 15 "administration in alternation" means that at first a first active ingredient is administered and after a period of time the second active ingredient is administered, i.e. both active ingredients are administered sequentially. The period of time may be in the range from 30 min to 12 hours. The administration which is in combination or in alternation may be once, twice, three times or four times daily.
- 20 With regard to the administration of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative in combination with the DPP IV inhibitor both active ingredients may be present in a single dosage form, for example in a tablet or capsule, or each active ingredient may be present in a separate dosage form, for example in two different or identical dosage forms.
- 25 With regard to their administration in alternation, each of the active ingredients is present in a separate dosage form, for example in two different or identical dosage forms.

- Therefore, the pharmaceutical composition according to this invention may be present as single dosage forms which comprise both the glucopyranosyl-substituted benzene derivative
- 30 and the DPP IV inhibitor as well as separate dosage forms wherein one dosage form comprises the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the other dosage form comprises the DPP IV inhibitor.

- The case may arise in which one active ingredient has to be administered more often, for
- 35 example twice per day, than the other active ingredient, which for example needs administration once daily. Therefore the term "administration in combination or alternation"

also includes an administration scheme in which first both active ingredients are administered in combination or alternation and after a period of time only one active ingredient is administered again or *vice versa*.

5 Therefore, the present invention also includes pharmaceutical compositions which are present as separate dosage forms wherein one dosage form comprises the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor and the other dosage form comprises either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPP IV inhibitor.

10 A pharmaceutical composition which is present as a separate or multiple dosage form, preferably as a kit of parts, is useful in combination therapy to flexibly suit the individual therapeutic needs of the patient.

A preferred kit of parts comprises

- 15 (a) a first containment containing a dosage form comprising the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and
- (b) a second containment containing a dosage form comprising the DPP IV inhibitor and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

20

A further aspect of the present invention is a manufacture comprising the pharmaceutical composition being present as separate dosage forms according to the present invention and a label or package insert comprising instructions that the separate dosage forms are to be administered in combination or alternation.

25

A yet further aspect of the present invention is a manufacture comprising a medicament which comprises a glucopyranosyl-substituted benzene derivative according to the present invention and a label or package insert which comprises instructions that the medicament may or is to be administered in combination or alternation with a medicament comprising a

30 DPP IV inhibitor according to the present invention.

30

Another further aspect of the present invention is a manufacture comprising a medicament which comprises a DPP IV inhibitor according to the present invention and a label or package insert which comprises instructions that the medicament may or is to be

35 administered in combination or alternation with a medicament comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative according to the present invention.

35

The desired dose of the pharmaceutical composition according to this invention may conveniently be presented in a once daily or as divided dose administered at appropriate intervals, for example as two, three or more doses per day.

5

The pharmaceutical composition may be formulated for oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), transdermal, vaginal or parenteral (including intramuscular, subcutaneous and intravenous) administration in liquid or solid form or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. Oral administration is preferred. The formulations may, where appropriate, be conveniently presented in discrete dosage units and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the active ingredient with one or more pharmaceutically acceptable carriers, like liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

10

15

The pharmaceutical composition may be formulated in the form of tablets, granules, fine granules, powders, capsules, caplets, soft capsules, pills, oral solutions, syrups, dry syrups, chewable tablets, troches, effervescent tablets, drops, suspension, fast dissolving tablets, oral fast-dispersing tablets, etc..

20

The pharmaceutical composition and the dosage forms preferably comprises one or more pharmaceutical acceptable carriers which must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

25

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration may conveniently be presented as discrete units such as capsules, including soft gelatin capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution, a suspension or as an emulsion, for example as syrups, elixirs or self-emulsifying delivery systems (SEDDS). The active ingredients may also be presented as a bolus, electuary or paste. Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, disintegrants, or wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in the art. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives

30

35

such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), or preservatives.

5 The pharmaceutical composition according to the invention may also be formulated for parenteral administration (e.g. by injection, for example bolus injection or continuous infusion) and may be presented in unit dose form in ampoules, pre-filled syringes, small volume infusion or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredients may be in powder form, obtained by aseptic isolation of sterile solid or by lyophilisation from solution, for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use.

15 Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration wherein the carrier is a solid are most preferably presented as unit dose suppositories. Suitable carriers include cocoa butter and other materials commonly used in the art, and the suppositories may be conveniently formed by admixture of the active compound(s) with the softened or melted carrier(s) followed by chilling and shaping in moulds.

20 The pharmaceutical compositions and methods according to this invention show advantageous effects in the treatment and prevention of those diseases and conditions as described hereinbefore compared with pharmaceutical compositions and methods which comprise only one of both active ingredients. Advantageous effects may be seen for example with respect to efficacy, dosage strength, dosage frequency, pharmacodynamic properties, pharmacokinetic properties, fewer adverse effects, etc..

Examples of pharmaceutically acceptable carriers are known to the one skilled in the art.

30 Methods for the manufacture of glucopyranosyl-substituted benzene derivatives according to this invention and of prodrugs thereof are known to the one skilled in the art.

Advantageously, the compounds according to this invention can be prepared using synthetic methods as described in the literature, in particular as described in the WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2007/025943 and WO 2007/031548. The compounds (1) to (6) may preferably be prepared following the synthetic methods described in WO 2007/093610 and WO 2008/055870. Advantageously, the compound (7) is prepared as described in the WO 2005/092877 (see example 12).

Advantageous methods of synthesis of the compounds (8) and (9) are described in the WO 2005/092877 (see examples 2 and 3), WO 2006/117360, WO 2006/117359 and WO 2006/120208. The compounds (10) and (11) are preferably obtained via the synthetic methods described in the WO 2006/064033.

5

With respect to embodiment **A**, the methods of synthesis for the DPP IV inhibitors according to embodiment **A** of this invention are known to the skilled person. Advantageously, the DPP IV inhibitors according to embodiment **A** of this invention can be prepared using synthetic methods as described in the literature. Thus, for example, purine derivatives of formula (I) can be obtained as described in WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 or WO 2006/048427, the disclosures of which are incorporated herein.

10

Purine derivatives of formula (II) can be obtained as described, for example, in WO 2004/050658 or WO 2005/110999, the disclosures of which are incorporated herein.

15

Purine derivatives of formula (III) and (IV) can be obtained as described, for example, in WO 2006/068163, WO 2007/071738 or WO 2008/017670, the disclosures of which are incorporated herein. The preparation of those DPP IV inhibitors, which are specifically mentioned hereinabove, is disclosed in the publications mentioned in connection therewith.

20

Polymorphous crystal modifications and formulations of particular DPP IV inhibitors are disclosed in WO 2007/054201 and WO 2007/128724, respectively, the disclosures of which are incorporated herein in their entireties.

With respect to embodiment **B**, the methods of synthesis for the DPP IV inhibitors of embodiment **B** are described in the scientific literature and/ or in published patent documents, particularly in those cited above in paragraph "background of the invention".

25

The DPP IV inhibitor may be present in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

Pharmaceutically acceptable salts include, without being restricted thereto, such as salts of inorganic acid like hydrochloric acid, sulfuric acid and phosphoric acid; salts of organic carboxylic acid like oxalic acid, acetic acid, citric acid, malic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, succinic acid and glutamic acid and salts of organic sulfonic acid like methanesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. The salts can be formed by combining the compound and an acid in the appropriate amount and ratio in a solvent and decomposer. They can be also obtained by the cation or anion exchange from the form of other salts.

30

The DPP IV inhibitor may be present in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

35

Pharmaceutically acceptable salts include such as salts of inorganic acid like hydrochloric acid, sulfuric acid and phosphoric acid; salts of organic carboxylic acid like oxalic acid, acetic

acid, citric acid, malic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, succinic acid and glutamic acid and salts of organic sulfonic acid like methanesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. The salts can be formed by combining the compound and an acid in the appropriate amount and ratio in a solvent and decomposer. They can be also obtained by the
5 cation or anion exchange from the form of other salts.

The glucopyranosyl-substituted benzene derivative and/or the DPP IV inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be present in the form of a solvate such as a hydrate or alcohol adduct.
10

Any of the above mentioned combinations and methods within the scope of the invention may be tested by animal models known in the art. In the following, *in vivo* experiments are described which are suitable to evaluate pharmacologically relevant properties of pharmaceutical compositions and methods according to this invention:
15

Pharmaceutical compositions and methods according to this invention can be tested in genetically hyperinsulinemic or diabetic animals like db/db mice, ob/ob mice, Zucker Fatty (fa/fa) rats or Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats. In addition, they can be tested in animals with experimentally induced diabetes like HanWistar or Sprague Dawley rats pretreated with
20 streptozotocin.

The effect on glycemic control of the combinations according to this invention can be tested after single dosing of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor alone and in combination in an oral glucose tolerance test in the animal models described
25 hereinbefore. The time course of blood glucose is followed after an oral glucose challenge in overnight fasted animals. The combinations according to the present invention significantly improve glucose excursion compared to each monotherapy as measured by reduction of peak glucose concentrations or reduction of glucose AUC. In addition, after multiple dosing of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor alone and in
30 combination in the animal models described hereinbefore, the effect on glycemic control can be determined by measuring the HbA1c value in blood. The combinations according to this invention significantly reduce HbA1c compared to each monotherapy.

The possible dose reduction of either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or
35 the DPP-IV inhibitor or of both active ingredients can be tested by the effect on glycemic control of lower doses of the combinations and monotherapies in the animal models

described hereinbefore. The combinations according to this invention at the lower doses significantly improve glycemic control compared to placebo treatment whereas the monotherapies at lower doses do not.

- 5 The improved independence from insulin of the treatment according to this invention can be shown after single dosing in oral glucose tolerance tests in the animal models described hereinbefore. The time course of plasma insulin is followed after a glucose challenge in overnight fasted animals. The glucopyranosyl-substituted benzene derivative in combination with the DPP IV inhibitor will exhibit lower insulin peak concentrations or insulin AUC at lower
10 blood glucose excursion than the DPP IV inhibitor alone.

- The increase in active GLP-1 levels by treatment according to this invention after single or multiple dosing can be determined by measuring those levels in the plasma of animal models described hereinbefore in either the fasting or postprandial state. Likewise, a reduction in
15 glucagon levels in plasma can be measured under the same conditions. The glucopyranosyl-substituted benzene derivative in combination with the DPP IV inhibitor will exhibit higher active GLP-1 concentrations and lower glucagon concentrations than the glucopyranosyl-substituted benzene derivative alone.

- 20 A superior effect of the combination of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor according to the present invention than of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative alone on beta-cell regeneration and neogenesis can be determined after multiple dosing in the animal models described hereinbefore by measuring the increase in pancreatic insulin content, or by measuring increased beta-cell mass by morphometric
25 analysis after immunohistochemical staining of pancreatic sections, or by measuring increased glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreatic islets.

- In the foregoing and following text, H atoms of hydroxyl groups are not explicitly shown in every case in structural formulae. The Examples that follow are intended to illustrate the
30 present invention without restricting it. The terms "room temperature" and "ambient temperature" are used interchangeably and denote temperatures of about 20°C. The following abbreviations are used:

- t*Bu *tert.*butyl
dba dibenzylidenacetone
35 DMF dimethylformamide
DMSO dimethyl sulfoxide

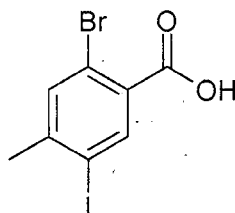
NMP *N*-methyl-2-pyrrolidone

THF tetrahydrofuran

Preparation of the starting compounds:

5

Example I



2-Bromo-5-iodo-4-methyl-benzoic acid

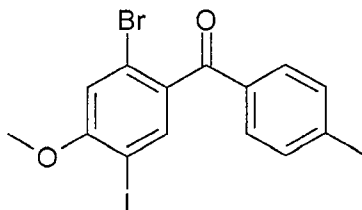
10 N-Iodosuccinimide (19.1 g) is added in portions to an ice-cold solution of 2-bromo-4-methyl-benzoic acid (18.4 g) dissolved in sulphuric acid (20 mL). The resulting mixture is stirred at 5-10 °C for 3 h before warming to room temperature overnight. Then, the mixture is poured on crushed ice and the resultant solution is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed in succession with aqueous 10% Na₂S₂O₃ solution (2x), water (3x), and brine (1x). After drying (MgSO₄), the organic solvent is evaporated under reduced. The remaining
15 solid is taken up in water and the resulting slurry is stirred at 70 °C for 5 min. The non-dissolving part is separated by filtration and dried to give the desired product.

Yield: 27.2 g (96% of theory)

Mass spectrum (ESI⁻): m/z = 339/341 (Br) [M-H]⁻

20 The following compound may be obtained analogously to Example I:

(1) (2-Bromo-5-iodo-4-methoxy-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone

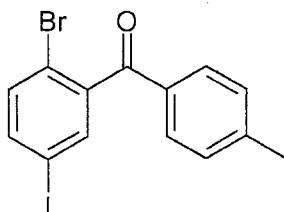


Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 445/447 (Br) [M+H]⁺

25 The starting material, (2-bromo-4-methoxy-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone, is prepared as described under Examples II and III.

fs.

Example II



(2-Bromo-5-iodo-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone

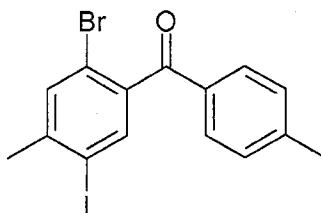
5 Oxalyl chloride (9.5 mL) is added to a solution of 2-bromo-5-iodo-benzoic acid (25.0 g) in dichloromethane (50 mL). A few drops of DMF are added and the mixture is stirred at room temperature overnight. Then, the reaction solution is concentrated under reduced pressure and the residue is taken up in dichloromethane (50 mL) and ethylbenzene (23 mL). The resulting solution is cooled in an ice-bath and aluminum trichloride (12.5 g) is added in portions. Then, the cooling bath is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature for 4 h. After consumption of the intermediate substituted benzoyl chloride, the reaction mixture is poured onto crushed ice and the organic phase is separated off. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are washed in succession with 1 M hydrochloric acid, 1 M potassium hydroxide solution and brine. The organic phase is dried (sodium sulphate) and the solvent is removed under reduced pressure to give the product as an oil that crystallizes on standing.

Yield: 30.8 g (97% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 415/417 (Br) [M+H]⁺

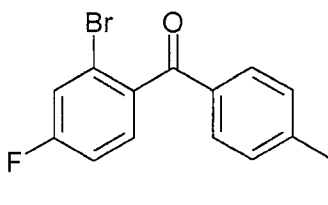
The following compounds may be obtained analogously to Example II:

(1) (2-Bromo-5-iodo-4-methyl-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone



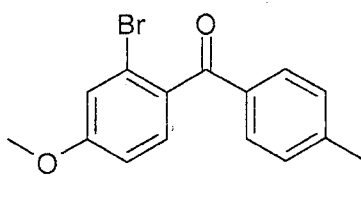
Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 429/431 (Br) [M+H]⁺

(2) (2-Bromo-4-fluoro-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone



Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 307/309 (Br) [M+H]⁺

Example III



5

(2-Bromo-4-methoxy-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone

Sodium methoxide (10.5 g) is added portionwise to (2-bromo-4-fluorophenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone (43.0 g) dissolved in DMF (200 mL). The solution is stirred overnight, before another portion of sodium methoxide (5.5 g) is added. After another 3 h of stirring, water is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried (sodium sulphate), the solvent is removed and the residue is chromatographed on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 20:1→9:1).

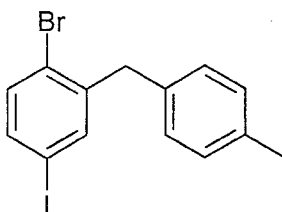
10

Yield: 33.7 g (75% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 319/321 (Br) [M+H]⁺

15

Example IV



4-Bromo-3-(4-ethyl-benzyl)-1-iodo-benzene

A solution of (2-bromo-5-iodo-phenyl)-(4-ethyl-phenyl)-methanone (32 g) and triethylsilane (50 mL) in dichloromethane (30 mL) and acetonitrile (100 mL) is cooled in an ice-bath. Then, boron trifluoride diethyletherate (20 mL) is added dropwise over 5 min. The cooling bath is removed and the solution is heated to 45-50 °C and stirred at this temperature for 4 h. After cooling to ambient temperature, 4 M aqueous KOH solution is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with 2 M potassium hydroxide solution and brine and then dried (sodium sulphate). After the solvent is

20

25

evaporated, the residue is chromatographed on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 1:0->9:1).

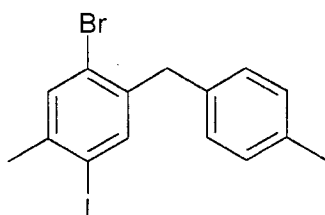
Yield: 21 g (68% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 418/420 (Br) [M+NH₄]⁺

5

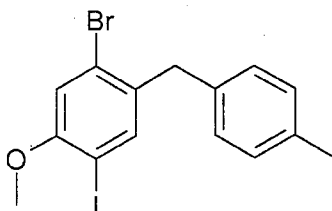
The following compounds may be obtained analogously to Example IV:

(1) 4-Bromo-5-(4-ethyl-benzyl)-1-iodo-2-methyl-benzene



10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 432/434 (Br) [M+NH₄]⁺

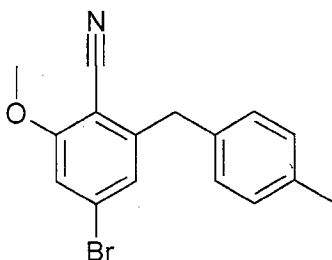
(2) 4-Bromo-5-(4-ethyl-benzyl)-1-iodo-2-methoxy-benzene



Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 448/450 (Br) [M+NH₄]⁺

15

Example V



1-Bromo-4-cyano-3-methoxy-5-(4-ethyl-benzyl)-benzene

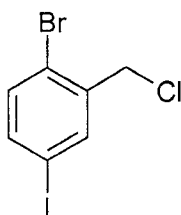
KOtBu (11.8 g) is added to a flask charged with a stir bar and dry NMP (40 mL) and chilled to -10 °C under argon atmosphere. A solution of ethyl (4-ethyl-phenyl)-acetate (10.1 g) and 1-bromo-4-cyano-3,5-difluoro-benzene (11.5 g) in NMP (40 mL) is added at such a rate that the reaction temperature maintains below 10°C. After stirring for 1 hour at room temperature, methanol (50 mL) and 1 M aqueous sodium hydroxide solution (39 mL) are added and the

20

resulting mixture is stirred overnight at 100 °C. Then, 4 M aqueous hydrochloric acid (100 mL) is added and the mixture is stirred for another h at 100 °C. The methanol fraction is evaporated, water (200 mL) is added to the residue and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed twice with water, twice with
5 brine and dried (MgSO₄). The solvent is evaporated and the residue is washed with methanol. The insoluble residue is separated by filtration and dried to give the white product. Yield: 10.0 g (58% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 330/332 (Br) [M+H]⁺

10 Example VI

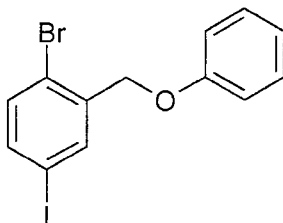


4-Bromo-3-chloromethyl-1-iodo-benzene

Thionyl chloride (13 mL) is added to a suspension of 4-bromo-3-hydroxymethyl-1-iodo-benzene (47.0 g) in dichloromethane (100 mL) containing DMF (0.1 mL). The mixture is
15 stirred at ambient temperature for 3 h. Then, the solvent and the excess reagent is removed under reduced pressure. The residue is triturated with methanol and dried.

Yield: 41.0 g (82% of theory)

20 Example VII



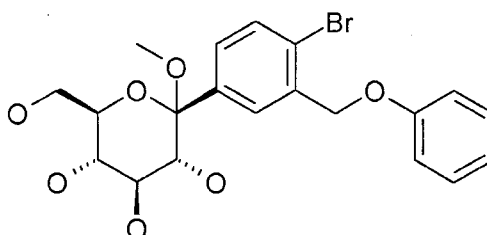
4-Bromo-1-iodo-3-phenoxy-methyl-benzene

Phenol (13 g) dissolved in aqueous 4 M KOH solution (60 mL) is added to 4-bromo-3-chloromethyl-1-iodo-benzene (41.0 g) dissolved in acetone (50 mL). NaI (0.5 g) is added and
25 the resulting mixture is stirred at 50 °C overnight. Then, water is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried (Na₂SO₄) and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 19:1).

79

Yield: 38.0 g (79% of theory)

Example VIII



1-Bromo-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxymethyl)-benzene

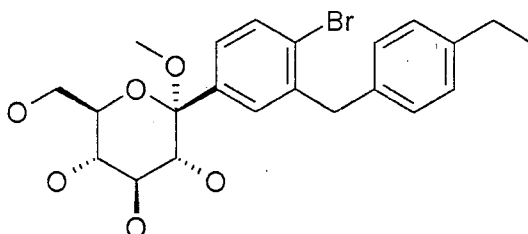
A 2 M solution of $i\text{PrMgCl}$ in THF (11 mL) is added to dry LiCl (0.47 g) suspended in THF (11 mL). The mixture is stirred at room temperature until all the LiCl is dissolved. This solution is added dropwise to a solution of 4-bromo-1-iodo-3-phenoxymethyl-benzene (8.0 g) in tetrahydrofuran (40 mL) cooled to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in argon atmosphere. The resulting solution is warmed to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (10.7 g, 90% pure) in tetrahydrofuran (5 mL) is added. The resulting solution is warmed to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the cooling bath and stirred for another 30 min at this temperature. Aqueous NH_4Cl solution is added and the resultant mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (80 mL) and treated with methanesulfonic acid (0.6 mL). After stirring the reaction solution at $35\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight, the solution is neutralized with solid NaHCO_3 and the methanol is removed under reduced pressure. The remainder is diluted with aqueous NaHCO_3 solution and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried over sodium sulphate and the solvent is evaporated to yield the crude product that is submitted to reduction without further purification.

Yield: 7.8 g (93% of theory)

The following compounds may be obtained analogously to Example VIII:

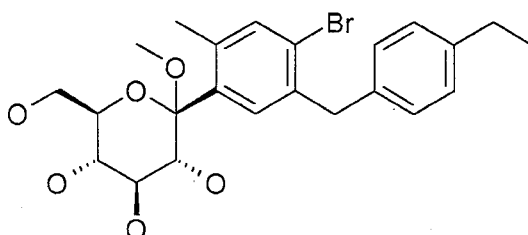
(1) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

80



Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 511/513 (Br) [M+HCOO]⁺

(2) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene

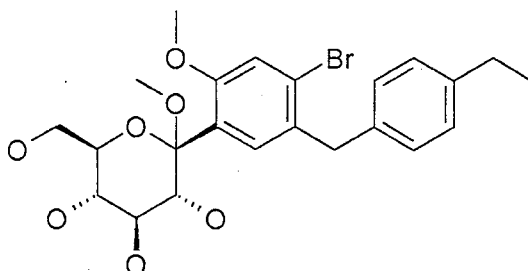


5

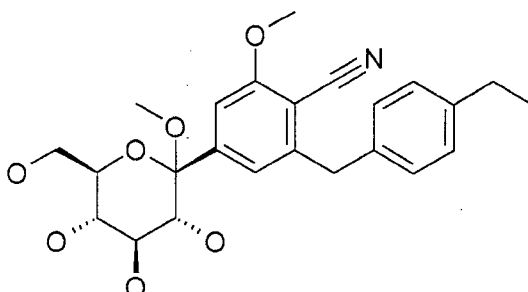
Alternatively, the reaction may be conducted with 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranone instead of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone to obtain the analogous tetra-O-benzyl protected addition product of this compound. The benzyl groups may be taken off after the reduction of the anomeric center by using BCl₃ in dichloromethane.

10

(3) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzene



Example IX



15

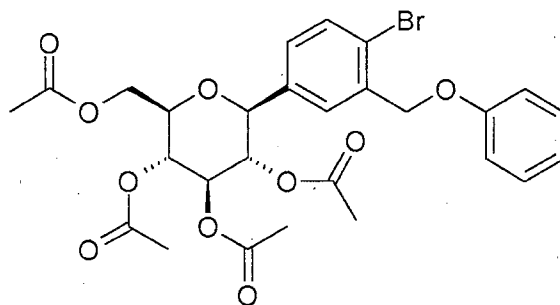
6-(4-Ethylbenzyl)-2-methoxy-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

A 1.7 M solution of *t*BuLi in pentane (18.3 mL) cooled to -78 °C is added dropwise to a solution of 1-bromo-4-cyano-5-(4-ethyl-benzyl)-3-methoxy-benzene (5.0 g) in hexane (40 mL) and THF (20 mL) chilled to -78 °C. *n*BuLi or *s*BuLi instead of *t*BuLi may be used as well. After complete addition and additional 15 min of stirring, a solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (90%, 7.9 g) in hexane (30 mL) cooled to -78 °C is added via a transfer needle. The resulting solution is stirred at -70 °C for 2 h and then slowly warmed to -5 °C. The reaction is quenched with 1% acetic acid in water (100 mL) and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with brine and dried (sodium sulphate). After removal of the solvent, the residue is dissolved in methanol (50 mL) and treated with methanesulfonic acid (2.5 mL) to produce the desired more stable anomeric linkage. The solution is stirred at 50 °C overnight and then neutralized by the addition of solid NaHCO₃. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is taken up in ethyl acetate. The organic solution is washed with water and brine and dried (sodium sulphate). After the removal of the solvent, the crude product is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0->2:1).

Yield: 0.5 g (7% of theory)

Alternatively, the reaction may be conducted with 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranone instead of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone to obtain the analogous tetra-O-benzyl protected addition product of this compound. The benzyl groups may be taken off after the reduction of the anomeric center by using BCl₃ in dichloromethane.

Example X



1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxy-methyl)-benzene

25

Boron trifluoride etherate (4.9 mL) is added to a solution of 1-bromo-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxy-methyl)-benzene (8.7 g) and triethylsilane (9.1 mL) in dichloromethane (35 mL) and acetonitrile (50 mL) cooled to -20 °C at such a rate that the temperature maintains below -10 °C. The resultant solution is warmed to 0 °C over a period of 1.5 h and then treated with aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The resulting

30

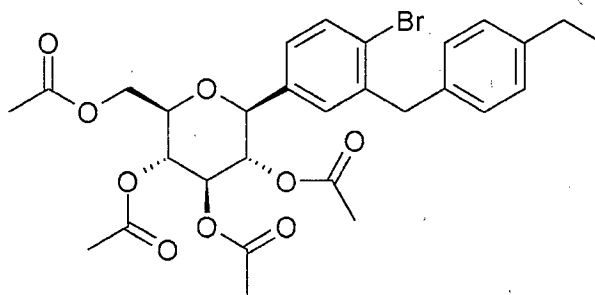
mixture is stirred for 0.5 h, the organic solvent is removed and the residue is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are dried over sodium sulphate and the solvent is removed. The residue is taken up in dichloromethane (50 mL) and pyridine (9.4 mL), acetic anhydride (9.3 mL) and 4-dimethylaminopyridine (0.5 g) are added in succession to the solution. The solution is stirred for 1.5 h at ambient temperature and then diluted with dichloromethane. This solution is washed twice with 1 M hydrochloric acid and dried over sodium sulfate. After the solvent is removed, the residue is recrystallized from ethanol to furnish the product as a colorless solid.

Yield: 6.78 g (60% of theory)

10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

The following compounds may be obtained analogously to Example X:

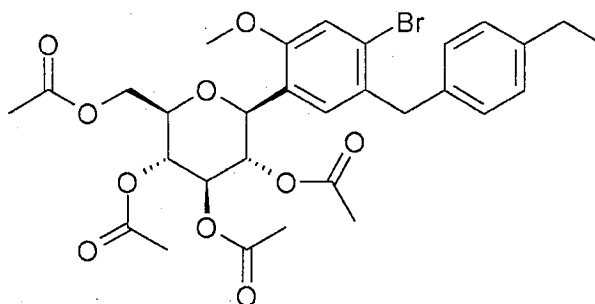
(1) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene



15

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 622/624 [M+NH₄]⁺

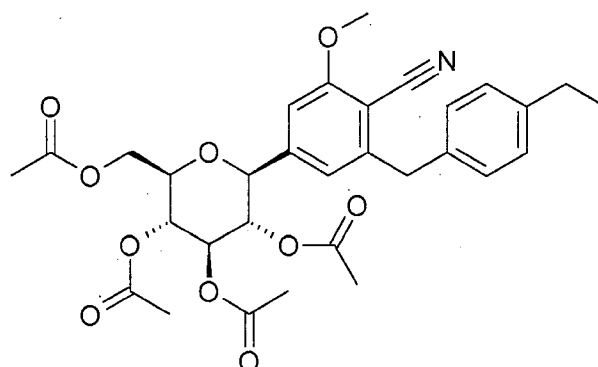
(2) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxybenzene



20

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 652/654 (Br) [M+NH₄]⁺

(3) 6-(4-Ethylbenzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile

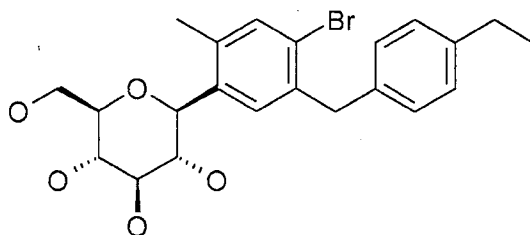


Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 599 [M+NH₄]⁺

The reduction is conducted on 6-(4-ethylbenzyl)-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile in analogy to the procedure described above.

5

(4) 1-Bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene

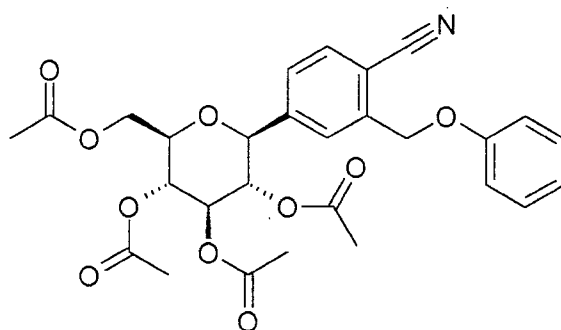


Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 468/470 (Br) [M+NH₄]⁺

This compound is isolated with the free hydroxyl groups after the reduction according to the procedure described above is finished.

10

Example XI



2-(Phenoxymethyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

15 A flask charged with a stir bar, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxymethyl)-benzene (5.4 g), zinc cyanide (1.0 g), zinc (30 mg), Pd₂(dibenzylideneacetone)₃·CHCl₃ (141 mg) and tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (111 mg) is flushed with argon. Then degassed NMP (12 mL) containing 0.1% water is

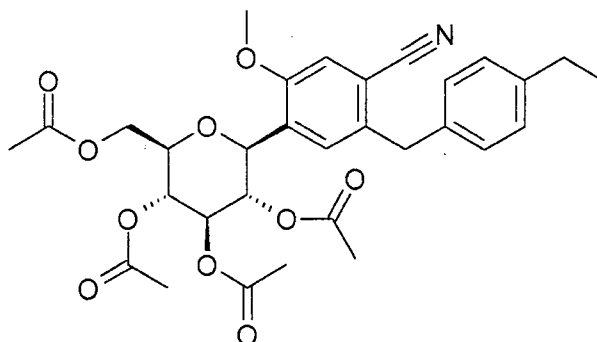
added (alternatively, the glucoside dissolved in NMP is added) and the resulting mixture is stirred at room temperature for 18 h. After dilution with ethyl acetate, the mixture is filtered and the filtrate is washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase is dried (sodium sulphate) and the solvent is removed. The residue is recrystallized from ethanol.

Yield: 4.10 g (84% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+NH₄]⁺

Alternatively, the compound may also be obtained employing the procedures described under Examples XII and 3

Example XII



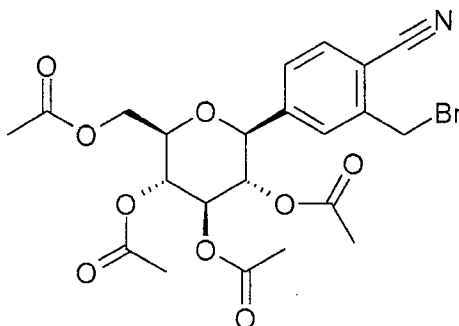
2-(4-Ethylbenzyl)-5-methoxy-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

A flask charged with a stir bar, 1-bromo-2-(4-ethylbenzyl)-5-methoxy-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene (1.6 g), copper(I) cyanide (0.56 g) and NMP (10 mL) is stirred at 215 °C for 3 h. Then, water is added and the precipitate is separated by filtration. The precipitate is dissolved in ethyl acetate (50 mL) and filtered over Celite. The filtrate is dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue is purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 2:1->1:2).

Yield: 1.1 g (75% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 583 [M+NH₄]⁺

This compound can also be prepared using the procedures described for Examples XI and 3.

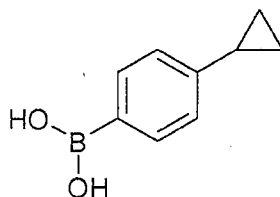
Example XIII2-Bromomethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

- 5 A 33% solution of hydrobromic acid in acetic acid (15 mL) is added to a solution of 2-phenyloxymethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (0.71 g) and acetic anhydride (0.12 mL) in acetic acid (10 ml). The resulting solution is stirred at 55 °C for 6 h and then cooled in an ice-bath. The reaction mixture is neutralized with chilled aqueous potassium carbonate solution, and the resultant mixture is extracted with ethyl acetate. The
- 10 combined organic extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl acetate/cyclohexane (1:5), and the precipitate is separated by filtration and dried at 50 °C to give the product.

Yield: 0.52 g (75% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 543/545 (Br) [M+NH₄]⁺

15

Example XIV4-Cyclopropyl-phenylboronic acid

- 20 2.5 M nButyllithium in hexane (14.5 mL) is added dropwise to a solution of 1-bromo-4-cyclopropyl-benzene (5.92 g) in THF (14 mL) and toluene (50 mL) chilled to -70 °C. The resultant solution is stirred at -70 °C for 30 min before triisopropyl borate (8.5 mL) is added. The solution is warmed to -20 °C and then treated with 4 M aqueous hydrochloric acid (15.5 mL). The reaction mixture is further warmed to room temperature and then the organic phase
- 25 is separated. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined organic

phases are dried (sodium sulphate). The solvent is evaporated and the residue is triturated with a mixture of ether and cyclohexane to give the product as a colorless solid.

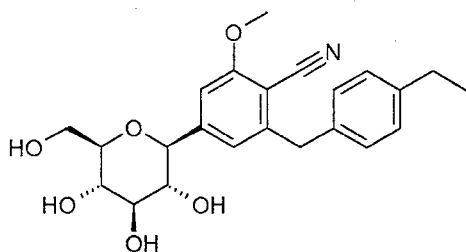
Yield: 2.92 g (60% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 207$ (CI) [M+HCOO]⁺

5

Preparation of the end compounds:

Example (1): 6-(4-Ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile



10

Aqueous sodium hydroxide solution (1.4 mL, 1 mol/L) is added to 6-(4-ethylbenzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile (0.16 g) dissolved in methanol (1 mL) and THF (1 mL). The solution is stirred at room temperature for 1 h and then neutralized with hydrochloric acid (1 mol/L). After removal of the organic solvents, the residue is diluted with aqueous sodium bicarbonate solution and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The remainder is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0→8:1).

15

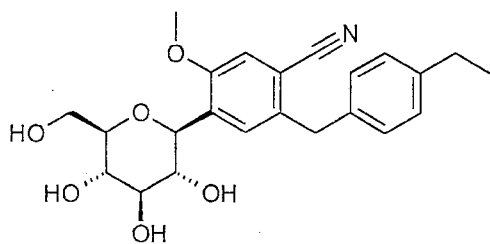
Yield: 65 mg (57% of theory)

20

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 431$ [M+NH₄]⁺

The following compound is obtained analogously to Example 1:

Example (2): 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzonitrile

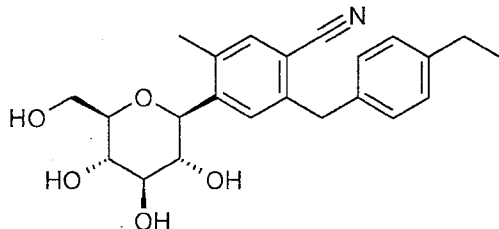


25

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 431$ [M+NH₄]⁺

8+

Example (3): 1-Cyano-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene

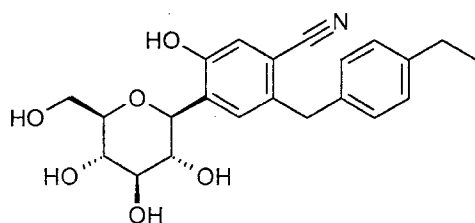


A microwave oven-suited vessel charged with a stir bar, 1-bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene (0.40 g), Ni(CN)₂ (0.10 g) and NMP (4 mL) and flushed with argon is heated in a microwave oven at 220 °C for 1 h. Then, water is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The remainder is purified by HPLC on reversed phase (YMC C18, acetonitrile/water).

Yield: 0.30 g (85% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

Example (4): 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-5-hydroxy-benzonitrile

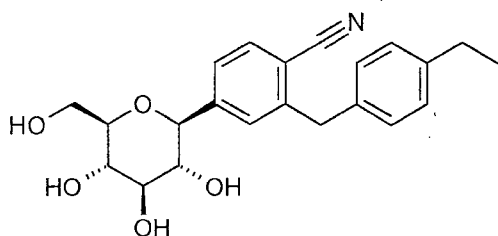


A mixture of 2-(4-ethylbenzyl)-5-methoxy-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (0.80 g) and pyridinium hydrochloride (9.0 g) is heated at 215 °C for 1 h. After cooling to ambient temperature, water is added and the resulting solution is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (MgSO₄) and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (10 mL) and treated with 4 M aqueous NaOH solution (2.2 mL). The solution is stirred at room temperature for 1 h and then acidified using hydrochloric acid (4 mol/L). After removal of the organic solvents, the residue is extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The remainder is purified by HPLC on reversed phase (YMC C18, acetonitrile/water).

Yield: 0.25 g (46 % of theory)

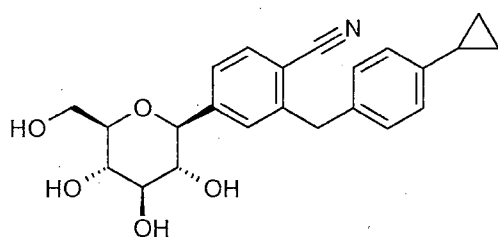
Mass spectrum (ESI⁻): m/z = 398 [M-H]⁻

Example (5): 2-(4-Ethyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



- A flask is charged with a stir bar, zinc (10 mg), zinc cyanide (0.12 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42 mg) and tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (26 mg) and put under Ar atmosphere. Then, 1-bromo-2-(4-ethylbenzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene (1.0 g) dissolved in degassed NMP containing 0.1% water (2 mL) is added and the mixture is stirred at room temperature for 18 h. Then, ethyl acetate is added, the resulting mixture is filtered and the filtrate is washed with aqueous NaHCO_3 solution. After drying (sodium sulphate) of the organic solution, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is dissolved in methanol (10 mL). 4 M aqueous potassium hydroxide solution (2 mL) is added and the solution is stirred at ambient temperature for 1 h. The solution is neutralized with 1 M hydrochloric acid and the methanol is evaporated. The residue is extracted with ethyl acetate, the combined extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0-4:1).
- Yield: 0.51 g (81% of theory)
- Mass spectrum (ESI^+): $m/z = 401 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

Example (6): 2-(4-Cyclopropyl-benzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



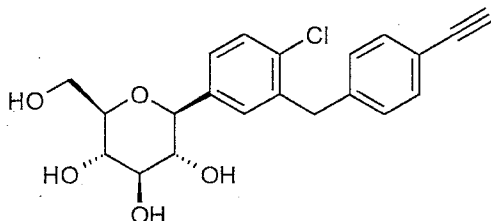
- An Ar filled flask is charged with a stir bar, 2-bromomethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (1.78 g), 4-cyclopropyl-phenylboronic acid (1.00 g), potassium carbonate (1.85 g) and a 3:1 mixture of degassed acetone and water (22 mL). The mixture is stirred at room temperature for 5 min, before it is cooled in an ice-bath. Then palladium dichloride (30 mg) is added and the reaction mixture is stirred for 16 h at ambient temperature. The mixture is then diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced

pressure. The residue is dissolved in methanol (20 mL) and treated with 4 M aqueous potassium hydroxide solution (3.8 mL). The resulting solution is stirred at ambient temperature for 1 h and then neutralized with 1 M hydrochloric acid. The methanol is evaporated, and the residue is diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried over sodium sulfate, and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 -> 8:1).

Yield: 0.91 g (76% of theory)

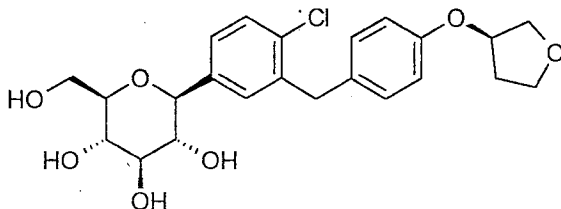
Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 413 [M+NH₄]⁺

10 Example (7): 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene



The compound (7) can advantageously be prepared according to the example 12 described in the WO 2005/092877.

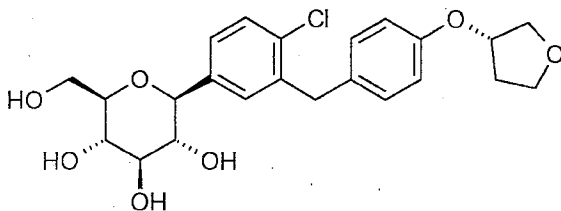
15 Example (8): 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene



The compound (8) can advantageously be prepared according to the example 2 described in the WO 2005/092877.

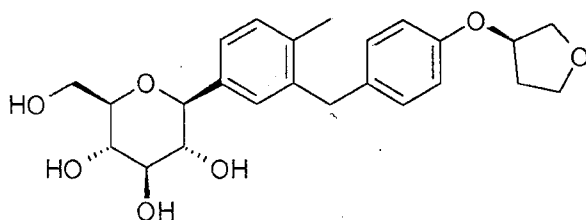
20

Example (9): 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene



The compound (9) can advantageously be prepared according to the example 3 described in the WO 2005/092877.

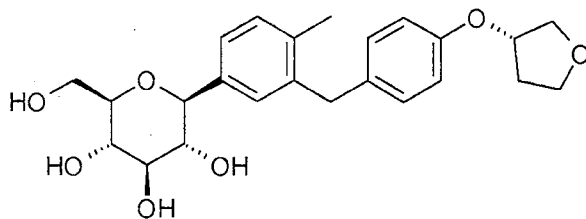
- 5 Example (10): 1-methyl-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene



The compound (10) can advantageously be prepared according to the example 2 described in the WO 2006/064033.

10

- Example (11): 1-methyl-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene



- 15 The compound (10) can advantageously be prepared according to the example 3 described in the WO 2006/064033.

Pharmacological Examples

The following examples show the beneficial effect on glycemic control of the combination of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative and a DPP IV inhibitor according to the present invention as compared to the respective monotherapies. All experimental protocols concerning the use of laboratory animals are reviewed by a federal Ethics Committee and approved by governmental authorities.

1st Example:

According to a first example an oral glucose tolerance test is performed in overnight fasted 9-weeks old male Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats (ZDF/Crl-Lepr^{fa}). A pre-dose blood sample is obtained by tail bleed. Blood glucose is measured with a glucometer, and the animals are randomized for blood glucose (n = 5 / group). Subsequently, the groups receive a single oral administration of either vehicle alone (0.5% aqueous hydroxyethylcellulose containing 3 mM HCl and 0.015% Polysorbat 80) or vehicle containing either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPP IV inhibitor or the combination of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative with the DPP IV inhibitor. The animals receive an oral glucose load (2 g/kg) 30 min after compound administration. Blood glucose is measured in tail blood 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, and 180 min after the glucose challenge. Glucose excursion is quantified by calculating the reactive glucose AUC. The data are presented as mean $\pm$ SEM. The two-sided unpaired Student t-test is used for statistical comparison of the control group and the active groups.

The result is shown in Figure 1. "Cpd. A" is the DPP IV inhibitor 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine at a dose of 1 mg/kg. Cpd. B is the glucopyranosyl-substituted benzene derivative (9), i.e. 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene, at a dose of 3 mg/kg. Combination A + B is the combination of said DPP IV inhibitor and said glucopyranosyl-substituted benzene derivative at the same doses. P-values versus control are indicated by symbols above the bars. P-values of the combination versus the monotherapies are indicated below the figure (*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001). The DPP IV inhibitor reduces glucose excursion by 56%, the glucopyranosyl-substituted benzene derivative reduces glucose excursion by 51%. The combination decreased glucose excursion in the oral glucose tolerance test by 84%, and this reduction in glucose AUC is statistically significant versus each monotherapy.

2nd Example:

According to a second example an oral glucose tolerance test is performed in overnight fasted male Sprague Dawley rats (CrI:CD(SD)) with a body weight of about 200 g. A pre-dose blood sample is obtained by tail bleed. Blood glucose is measured with a glucometer, and the animals are randomized for blood glucose ($n = 5$ / group). Subsequently, the groups receive a single oral administration of either vehicle alone (0.5% aqueous hydroxyethylcellulose containing 0.015% Polysorbat 80) or vehicle containing either the glucopyranosyl-substituted benzene derivative or the DPPIV inhibitor or the combination of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative with the DPPIV inhibitor. The animals receive an oral glucose load (2 g/kg) 30 min after compound administration. Blood glucose is measured in tail blood 30 min, 60 min, 90 min, and 120 min after the glucose challenge. Glucose excursion is quantified by calculating the reactive glucose AUC. The data are presented as mean $\pm$ S.E.M. Statistical comparisons are conducted by Student's t test.

The result is shown in Figure 2. "Cpd. A" is the glucopyranosyl-substituted benzene derivative (9), i.e. 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene, administered at a dose of 3 mg/kg. The DPPIV inhibitor saxagliptin is administered at a dose of 0.3 mg/kg. In the combination, the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and saxagliptin are administered together at the same doses as in the respective monotherapies. P values versus control are indicated by symbols above the bars. (*, $p < 0.05$). The glucopyranosyl-substituted benzene derivative and saxagliptin reduces glucose excursion by 21% and 12%, respectively, albeit the reduction is not statistically significant in these non-diabetic animals. The combination decreases glucose excursion in the oral glucose tolerance test by 50%, and this reduction in glucose AUC is statistically significant.

3rd Example:

In a third example the same experimental setting is employed as in the second example as described herein before. The glucopyranosyl-substituted benzene derivative (9), i.e. 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene, is administered at a dose of 3 mg/kg. The DPPIV inhibitor sitagliptin is administered at a dose of 10 mg/kg. In the combination, the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and sitagliptin are administered together at the same doses as in the respective monotherapies. The result is shown in the Figure 3 wherein "Cpd. A" is said glucopyranosyl-substituted benzene derivative (9). P values versus control are indicated by symbols above the bars. (*, $p < 0.05$). The glucopyranosyl-substituted benzene derivative and sitagliptin reduces glucose

excursion by 21% and 16%, respectively, albeit the reduction is not statistically significant in these non-diabetic animals. The combination decreases glucose excursion in the oral glucose tolerance test by 51%, and this reduction in glucose AUC is statistically significant.

5

Examples of Formulations

The following examples of formulations, which may be obtained analogously to methods known in the art, serve to illustrate the present invention more fully without restricting it to the contents of these examples. The term "active substance" denotes one or more compounds according to the invention, i.e. denotes a glucopyranosyl-substituted benzene derivative according to this invention or a DPP IV inhibitor according to this invention or a combination of said glucopyranosyl-substituted benzene derivative with said DPP IV inhibitor, for example selected from the combinations 1 to 176 as listed in Table 1. Additional suitable formulations for the DPP IV inhibitors of embodiment **A** may be those formulations disclosed in the application WO 2007/128724, the disclosure of which is incorporated herein in its entirety. Additional suitable formulations for the DPP IV inhibitors of embodiment **B** may be those formulations which are available on the market, or formulations described in the patent applications cited above in paragraph "background of the invention", or those described in the literature, for example as disclosed in current issues of "Rote Liste®" (Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany) or of "Physician's Desk Reference".

Example 1: Dry ampoule containing 75 mg of active substance per 10 ml

Composition:

Active substance	75.0 mg
25 Mannitol	50.0 mg
water for injections	ad 10.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging the solution is freeze-dried. To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 2: Dry ampoule containing 35 mg of active substance per 2 ml

Composition:

Active substance	35.0 mg
35 Mannitol	100.0 mg
water for injections	ad 2.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging, the solution is freeze-dried.

5

To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 3: Tablet containing 50 mg of active substance

Composition:

10	(1) Active substance	50.0 mg
	(2) Lactose	98.0 mg
	(3) Maize starch	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	15.0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
15		215.0 mg

Preparation:

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.
Diameter of the tablets: 9 mm.

20

Example 4: Tablet containing 350 mg of active substance

Preparation:

25	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Lactose	136.0 mg
	(3) Maize starch	80.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	30.0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
30		600.0 mg

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.

35

Diameter of the tablets: 12 mm.

95.

Example 5: Capsules containing 50 mg of active substance

Composition:

	(1) Active substance	50.0 mg
	(2) Dried maize starch	58.0 mg
5	(3) Powdered lactose	50.0 mg
	(4) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
		160.0 mg

Preparation:

10 (1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing. This powder mixture is packed into size 3 hard gelatin capsules in a capsule filling machine.

Example 6: Capsules containing 350 mg of active substance

15 Composition:

	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Dried maize starch	46.0 mg
	(3) Powdered lactose	30.0 mg
	(4) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
20		430.0 mg

Preparation:

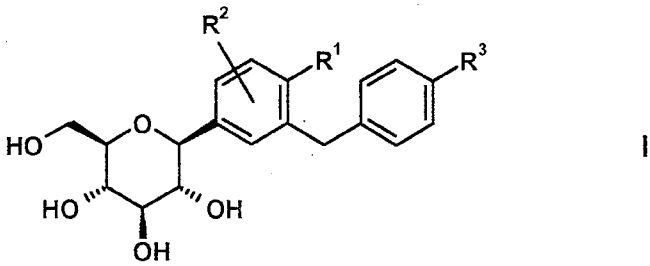
(1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing. This powder mixture is packed into size 0 hard gelatin capsules in a capsule filling machine.

25

Patent Claims:

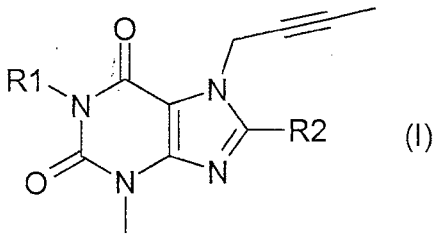
1. A pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I)

5



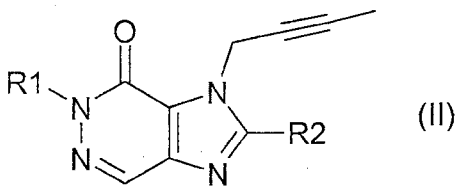
10

wherein R¹ denotes Cl, methyl or cyano; R² denotes H, methyl, methoxy or hydroxy and R³ denotes ethyl, cyclopropyl, ethinyl, ethoxy, (*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy or (*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy,
either, in a first embodiment (embodiment A), in combination with
a DPP IV inhibitor of formula (I)

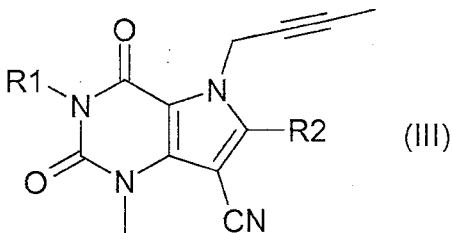


15

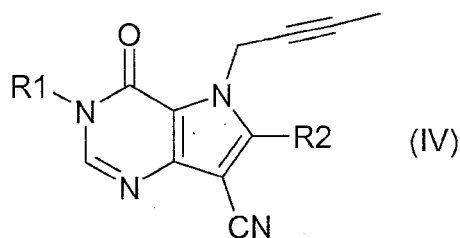
or of formula (II)



or of formula (III)



or of formula (IV)



5 wherein **R1** denotes ([1,5]naphthyridin-2-yl)methyl, (quinazolin-2-yl)methyl, (quinoxalin-6-yl)methyl, (4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl, 2-cyano-benzyl, (3-cyano-quinolin-2-yl)methyl, (3-cyano-pyridin-2-yl)methyl, (4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl, or (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl and **R2** denotes 3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl, (2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino or (2-(*S*)-amino-propyl)-methylamino,
10 or its pharmaceutically acceptable salt;

or, in a second embodiment (embodiment **B**), in combination with

a DPP IV inhibitor selected from the group consisting of
sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, denagliptin,
15 (2*S*)-1-[[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
(2*S*)-1-[[1,1,-Dimethyl-3-(4-pyridin-3-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-acetyl]-pyrrolidine-2-carbonitrile,
(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-Amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-
20 *a*]isoquinolin-3-yl)-4-fluoromethyl-pyrrolidin-2-one,
(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone,
(1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-2-one,
25 (2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)cyclopentylamino]-acetyl}-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile, and
(*R*)-2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluoro-benzonitrile,
or its pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

2. The pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the glucopyranosyl-substituted benzene derivative is selected from the group of compounds (1) to (11):

- (1) 6-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-methoxy-benzonitrile,
- (2) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-methoxy-benzonitrile,
- (3) 1-Cyano-2-(4-ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-methyl-benzene,
- (4) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-5-hydroxy-benzonitrile,
- (5) 2-(4-Ethylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,
- (6) 2-(4-Cyclopropylbenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile,
- (7) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynylbenzyl)-benzene,
- (8) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
- (9) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene,
- (10) 1-Methyl-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene, and
- (11) 1-Methyl-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene.

5

3. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the DPP IV inhibitor is selected from the group consisting of

1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

10

1-[[1,5]naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

1-[(quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

15

2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthine,

1-[(3-cyano-quinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

20

1-(2-cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,

- 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthine,
 1-[(3-cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 5 1-[(4-methyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine,
 1-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthine and
 1-[(quinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-
 10 xanthine,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the DPP IV inhibitor
 15 is selected from the group consisting of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and alogliptin, or its pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The pharmaceutical composition according to one of the previous claims characterized
 20 in that the composition is suitable for combined or simultaneous or sequential use of the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor.
6. The pharmaceutical composition according to one of the previous claims characterized
 25 in that the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor are present in a single dosage form.
7. The pharmaceutical composition according to one of the previous claims characterized
 30 in that the glucopyranosyl-substituted benzene derivative and the DPP IV inhibitor are present each in a separate dosage form.
8. Method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic
 35 disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, hyperglycemia,

postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

5

9. Method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

10

10. Method for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

15

11. Method for preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease, in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

20

25

12. Method for reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

30

35

fol

- 5 13. Method for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.
- 10 14. Method for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.
- 15 15. Method for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof characterized in that a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 is administered in combination or alternation with a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.
- 20 16. Use of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of formula (I) according to claim 1 or 2 for the manufacture of a medicament for use in a method according to claim 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 or 15.
- 25 17. Use of a DPP IV inhibitor according to claim 1 or 3 for the manufacture of a medicament for use in a method according to claim 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 or 15.
- 30 18. Use of a pharmaceutical composition according to one of the claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for
- 35

- 5 - preventing, slowing the progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting blood glucose, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity and metabolic syndrome; or
 - 10 - improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c; or
 - preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus; or
 - 15 - preventing, slowing the progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease; or
 - 20 - reducing body weight or preventing an increase in body weight or facilitating a reduction in body weight; or
 - preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion; or
 - 25 - for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat; or
 - maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance;
 - 30 in a patient in need thereof.
19. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual diagnosed of one or more of the conditions selected from the group consisting of overweight, obesity, visceral obesity and abdominal obesity.

103

20. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual who shows one, two or more of the following conditions:
- (a) a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 110 mg/dL, in particular greater than 125 mg/dL;
 - (b) a postprandial plasma glucose equal to or greater than 140 mg/dL;
 - (c) an HbA1c value equal to or greater than 6.5 %, in particular equal to or greater than 8.0 %.
21. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual wherein one, two, three or more of the following conditions are present:
- (a) obesity, visceral obesity and/or abdominal obesity,
 - (b) triglyceride blood level ≥ 150 mg/dL,
 - (c) HDL-cholesterol blood level < 40 mg/dL in female patients and < 50 mg/dL in male patients,
 - (d) a systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and a diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg,
 - (e) a fasting blood glucose level ≥ 110 mg/dL.
22. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual for whom the monotherapy with metformin is contraindicated and/or who has an intolerance against metformin at therapeutic doses.
23. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual with insufficient glycemic control despite monotherapy with a SGLT2 inhibitor, in particular a glucopyranosyl-substituted benzene derivative of the formula (I) according to claim 1 or 2.
24. Method according to one of the claims 8 to 15 or use according to one of the claims 16, 17 or 18 wherein the patient is an individual with insufficient glycemic control despite monotherapy with a DPP IV inhibitor, in particular a DPP IV inhibitor according to claim 1, 3 or 4.

Figure 1

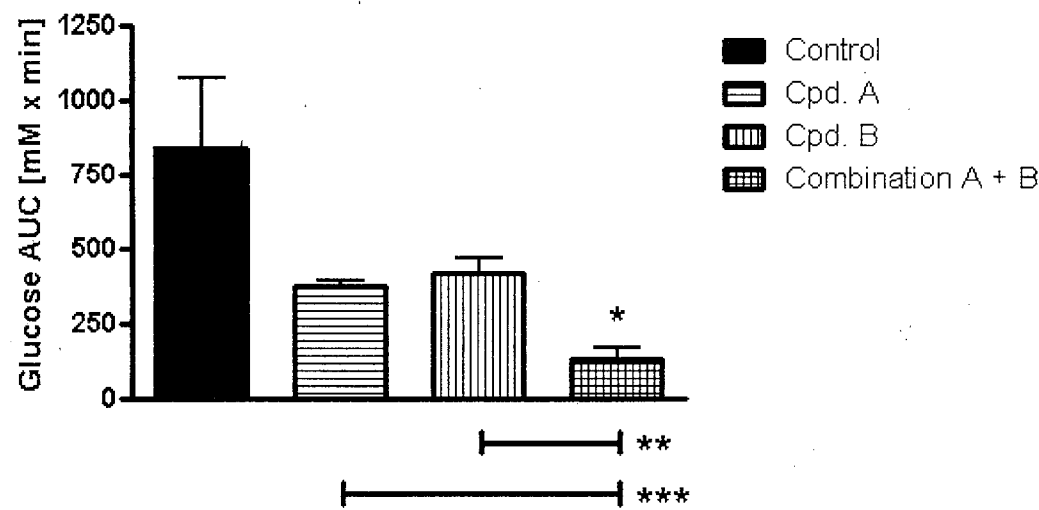
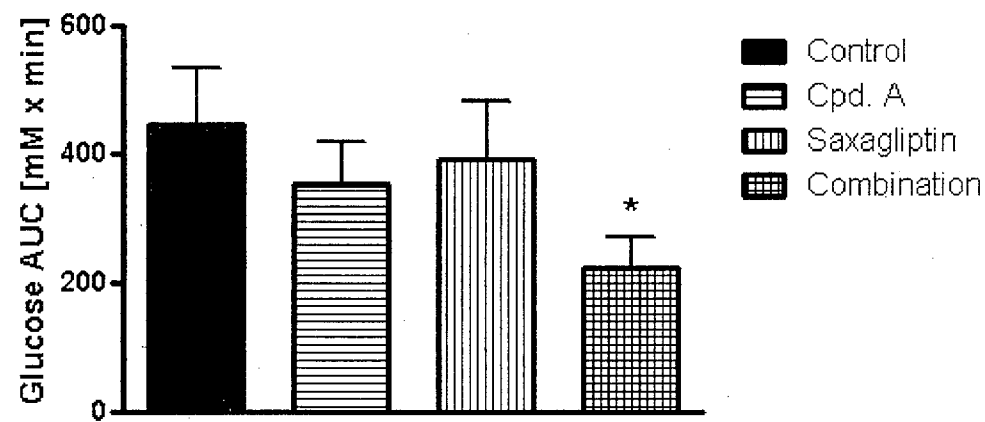
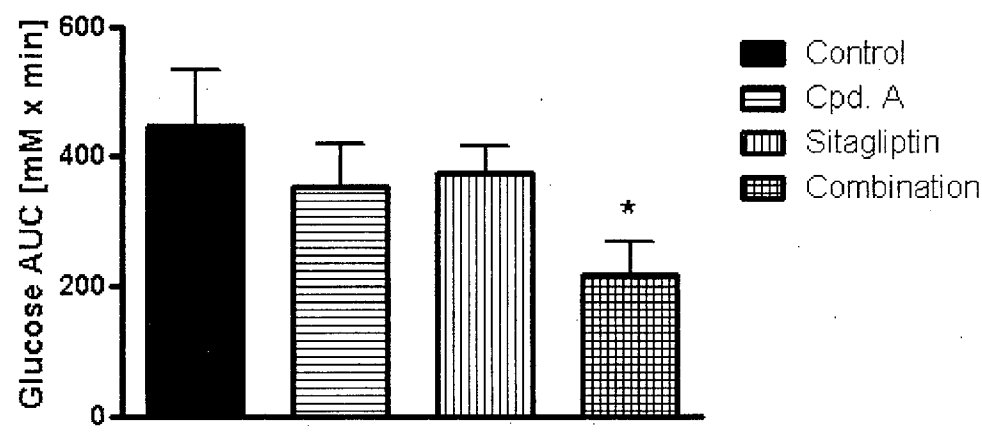


Figure 2



10.2

Figure 3



Composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo

Campo técnico de la invención

5

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se describe más adelante junto con un inhibidor de DPP IV como se especifica más adelante, que es adecuado en el tratamiento o prevención de una o más afecciones

10 seleccionadas entre diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas e hiperglucemia.

Además, la invención se refiere a métodos

- para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico;
 - 15 - para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c;
 - para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de
 - 20 tipo 2;
 - para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus;
 - para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal;
 - 25 - para prevenir o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
 - para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado;
 - 30 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina,
- en pacientes que lo necesitan, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de
- 35 DPP IV como se define más adelante en la presente memoria.

Además, la presente invención se refiere al uso de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se define más adelante en la presente memoria para la preparación de un medicamento para uso en un método como se ha descrito anteriormente y como se describe más adelante.

- 5 Además, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DPP IV como se define más adelante en la presente memoria para la preparación de un medicamento para uso en un método como se ha descrito anteriormente y como se describe más adelante.

- 10 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para la elaboración de un medicamento para uso en un método como se ha descrito anteriormente y como se describe más adelante.

Antecedentes de la Invención

- 15 En la técnica anterior se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, por ejemplo en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870 y WO
20 2008/055940. Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo se proponen como inductores de la excreción de azúcar en la orina y como medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

- La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a mantener en estado estable la concentración de la glucosa
25 plasmática y, por tanto, pueden servir como un objetivo antidiabético. La recaptación de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón tiene lugar a través de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) localizados en las membranas de borde en cepillo de los túbulos a lo largo del gradiente de sodio ⁽¹⁾. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian
30 en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físico-químicas ⁽²⁾. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón ⁽³⁾, mientras que el SGLT1 se expresa además en otros tejidos, como el intestino, colon, músculo esquelético y cardíaco ^(4;5). Se ha descubierto que el SGLT3 es un detector de glucosa en células intersticiales del intestino, sin ninguna función transportadora ⁽⁶⁾. Potencialmente,
35 otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a

- la recaptación renal de la glucosa ^(7, 8, 9). En la normoglucemia, la glucosa es completamente absorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura con una concentración de glucosa mayor que 10 mM, dando como resultado la glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración
- 5 umbral puede disminuirse mediante la inhibición de SGLT2. Se ha demostrado en experimentos con el inhibidor de SGLT florizina que la inhibición de SGLT inhibe parcialmente la recaptación de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la sangre, conduciendo a una disminución en las concentraciones sanguíneas de glucosa y a la glucosuria ^(10,11).
- 10 (1) Wright, E.M. (2001), *Am. J. Renal Physiol.*, 280, F10-F18;
(2) Wright, E.M. et al. (2004), *Pflugers Arch.*, 447(5):510-518;
(3) You, G. et al. (1995), *J. Biol. Chem.*, 270(49), 29365-29371;
(4) Pajor A.M., Wright E.M. (1992), *J. Biol. Chem.*, 267(6):3557-3560;
(5) Zhou, L. et al. (2003), *J. Cell. Biochem.*, 90:339-346;
- 15 (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;
(8) Curtis, R.A.J. (2003), solicitud de patente de Estados Unidos 2003/0054453;
(9) Bruss, M. y Bonisch, H. (2001), Cloning and functional characterization of a new
- 20 human sugar transporter in kidney (Genbank nº de registro AJ305237);
(10) Rossetti, L. et al. (1987), *J. Clin. Invest.*, 79, 1510-1515;
(11) Gouvea, W.L. (1989), *Kidney Int.*, 35(4):1041-1048,

Los inhibidores de DPP IV representan una nueva clase de agentes que se están desarrollando para el tratamiento o mejora del control glucémico en pacientes

25 con diabetes de tipo 2.

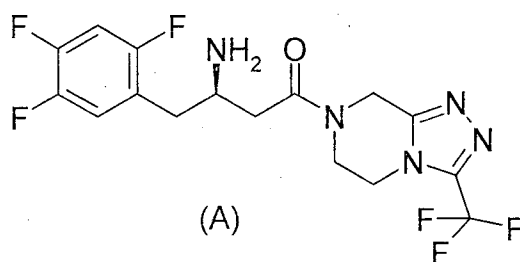
Por ejemplo, se describen inhibidores de DPP IV y sus usos en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO

30 2006/029769, WO 2007/014886; WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798; WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/054201 o WO 2007/128761.

Como inhibidores de DPP IV adicionales, pueden mencionarse los siguientes compuestos:

- 35 - Sitagliptina (MK-0431), que tiene la fórmula estructural A presentada a

continuación y es (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, y también se denomina (2*R*)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina,



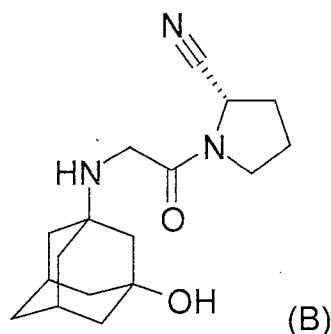
5

En una realización, la sitagliptina está en forma de su sal dihidrogenofosfato, es decir como fosfato de sitagliptina. En otra realización, el fosfato de sitagliptina está en forma de un monohidrato o anhidrato cristalino. Una clase de esta realización se refiere a fosfato de sitagliptina monohidrato. En la Patente de Estados Unidos N° 6.699.871 y en el Ejemplo 7 del documento WO 03/004498 se describe la base libre de sitagliptina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En los documentos WO 2005/003135 y WO 2007/050485 se describe fosfato de sitagliptina monohidrato cristalino. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos. Está disponible en el mercado una formulación de comprimidos para sitagliptina con el nombre comercial Januvia®.

15

- Vildagliptina (LAF-237), que tiene la fórmula estructural B presentada a continuación y es (2*S*)-[[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, que también se denomina (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina,

20

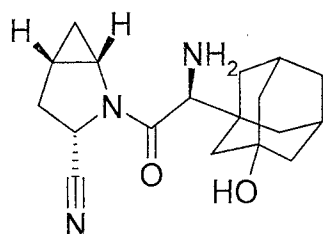


La vildagliptina se describe específicamente en la Patente de Estados Unidos N° 6.166.063 y en el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241. En el documento WO 2007/019255 se describen sales específicas de vildagliptina. En el

documento WO 2006/078593 se describe una forma cristalina de vildagliptina así como una formulación de comprimido de vildagliptina. La vildagliptina puede formularse como se describe en los documentos WO 00/34241 o WO 2005/067976. En el documento WO 2006/135723 se describe una formulación de liberación modificada de vildagliptina.

Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos. Se espera que esté disponible una formulación de comprimido para vildagliptina con el nombre comercial Galvus®.

10 - Saxagliptina (BMS-477118), que tiene la fórmula estructural C presentada a continuación y es (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carbonitrilo, y que también se denomina (S)-3-hidroxiadamantilglicina-L-cis-4,5-metanoprolinanitrito,

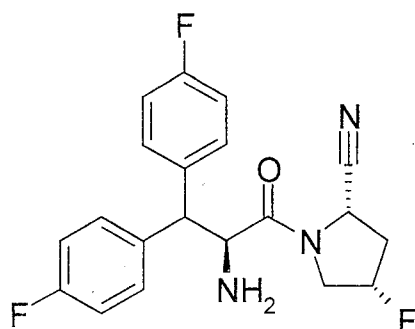


(C)

15 La saxagliptina se describe específicamente en la Patente de Estados Unidos N° 6.395.767 y en el Ejemplo 60 del documento WO 01/68603. En una realización, la saxagliptina está en forma de su sal HCl o su sal monobenzoato como se describe en el documento WO 2004/052850. En otra realización, la saxagliptina está en forma de la base libre. En otra realización, la saxagliptina está en forma del monohidrato de la base libre como se describe en el documento WO 2004/052850. En los documentos WO 2005/106011 y WO 2005/115982 también se describe un proceso para preparar saxagliptina. La saxagliptina puede formularse en un comprimido como se describe en el documento WO 2005/117841. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

- Denagliptina (GSK-823093), que tiene la fórmula estructural D presentada a continuación y es (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propionil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, y que también se denomina (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-beta-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidinacarbonitrilo

Plf

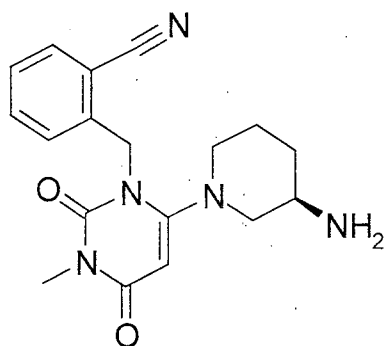


(D)

La denagliptina se describe específicamente en la Patente de Estados Unidos N° 7.132.443 y en el documento WO 03/002531.

En una realización, la denagliptina está en forma de su sal hidrocloreuro como se describe en el Ejemplo 2 del documento WO 03/002531 o su sal tosilato como se describe en el documento WO 2005/009956. Una clase de esta realización se refiere a tosilato de denagliptina. En el documento WO 2005/009956 se describe tosilato de denagliptina anhidro cristalino. Por lo tanto, pueden consultarse detalles del proceso para fabricar este compuesto o una sal del mismo en estos documentos.

- Alogliptina (SYR-322), que tiene la fórmula estructural E presentada a continuación y es 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}metil)benzonitrilo



(E)

La alogliptina se describe específicamente en los documentos US 2005/261271, EP 1586571 y WO 2005/095381.

En una realización, la alogliptina está en forma de su sal benzoato, su sal hidrocloreuro o su sal tosilato, cada una como se describe en el documento WO 2007/035629. Una clase de esta realización se refiere a benzoato de alogliptina. En

el documento WO 2007/035372 se describen polimorfos de benzoato de alogliptina. En el documento WO 2007/112368 y, específicamente, en el documento WO 2007/035629A se describe un proceso para preparar alogliptina. La alogliptina (particularmente su sal benzoato) puede formularse en un comprimido y administrarse como se describe en el documento WO 2007/033266. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

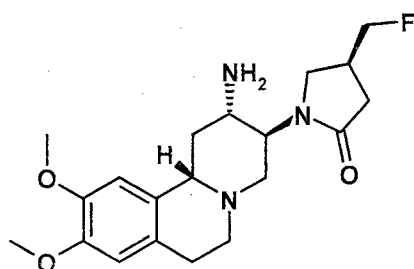
5 - (2S)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente el mesilato, o

10 (2S)-1-[[1,1,-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el documento WO 03/037327 se describen estos compuestos y métodos para su preparación. En el documento WO 2006/100181 se describe la sal mesilato del primer compuesto así como sus polimorfos cristalinos. En el documento WO

15 2007/071576 se describe la sal fumarato del último compuesto así como sus polimorfos cristalinos. Estos compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar estos compuestos o una sal de los mismos, en estos documentos.

20 - (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



En el documento WO 2005/000848 se describe este compuesto y métodos para su preparación. En los documentos WO 2008/031749, WO 2008/031750 y WO 2008/055814 también se describe un proceso para preparar este compuesto (específicamente su sal dihidrocloruro). Este compuesto puede formularse en una composición farmacéutica como se describe en el documento WO 2007/017423. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

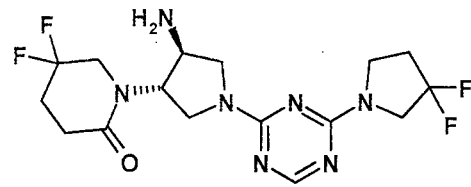
25

30

- (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En los documentos WO 2005/116014 y US 7291618 se describe este compuesto y métodos para su preparación. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

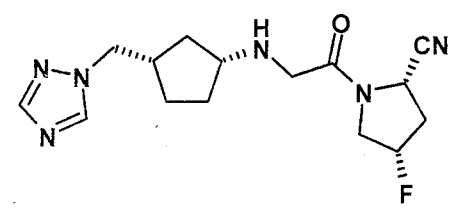
- (1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



Se describe este compuesto y métodos para su preparación en los documentos WO 2007/148185 y US 20070299076.

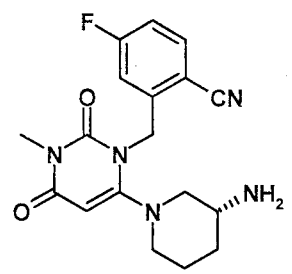
Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



Se describe este compuesto y métodos para su preparación en los documentos WO 2006/040625 y WO 2008/001195. Las sales reivindicadas de manera específica incluyen el metanosulfonato y el p-toluenosulfonato. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

- 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Se describe este compuesto y métodos para su preparación en los documentos WO 2005/095381, US 2007060530, WO 2007/035629, WO 2007/074884, WO 2007/112368 y WO 2008/033851. Las sales reivindicadas de manera específica incluyen el succinato, benzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, (R)-mandelato e hidrocloreuro. Por lo tanto, pueden consultarse detalles, por ejemplo del proceso para fabricar o para formular o usar este compuesto o una sal del mismo, en estos documentos.

Para evitar dudas, en la presente memoria se incorpora como referencia, en su totalidad, la descripción de cada uno de los documentos anteriores citados anteriormente en relación con los inhibidores de DPP IV especificados.

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor que, debido a la alta frecuencia de las complicaciones, conduce a una significativa reducción de la esperanza de vida. Debido a las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, la diabetes de tipo 2 es, en la actualidad, la causa más frecuente de la pérdida de visión de aparición en la vida adulta, insuficiencia renal y amputaciones en el mundo industrializado. Además, la presencia de la diabetes de tipo 2 está asociada con un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Después de sufrir la enfermedad durante mucho tiempo, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 finalmente no responden a la terapia oral y se hacen dependientes de insulina, necesitando inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de la glucosa.

El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; "Estudio prospectivo sobre la diabetes en el Reino Unido") demostró que un tratamiento intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina producía sólo una mejora limitada del control glucémico (diferencia en HbA1c de aproximadamente 0,9%). Además, incluso en pacientes dentro del tratamiento intensivo, el control glucémico se deterioraba significativamente a lo largo del tiempo, y esto se atribuyó al deterioro de la función de las células β. Es importante que el tratamiento intensivo no se

112

asoció con una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares, es decir, acontecimientos cardiovasculares.

Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia en relación
5 con el control glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y que al mismo tiempo muestren un mejor perfil de seguridad.

Objetivo de la presente invención

10

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico, en particular diabetes mellitus de tipo 2.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición
15 farmacéutica y un método para mejorar el control glucémico en un paciente que lo necesite.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar o retrasar la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), la alteración de la glucosa sanguínea
20 en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2.

Incluso otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o afección del grupo que consiste en complicaciones
25 de la diabetes mellitus.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método para reducir el peso o prevenir un aumento de peso en un paciente que lo necesite.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva
30 composición farmacéutica con una alta eficacia para el tratamiento de trastornos metabólicos, en particular, de la diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG) y/o hiperglucemia, que tenga propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o físico-químicas de buenas a muy buenas.

35 Otros objetivos de la presente invención serán obvios para los especialistas

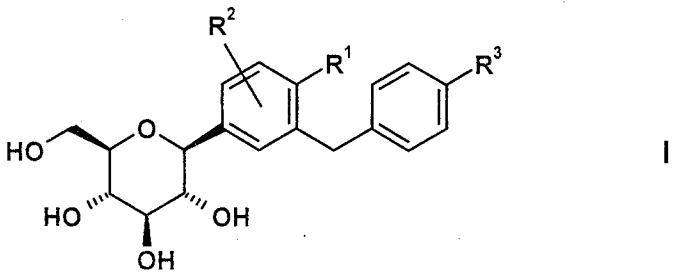
118

en la técnica a partir de la anterior descripción, de lo sucesivo y de los ejemplos.

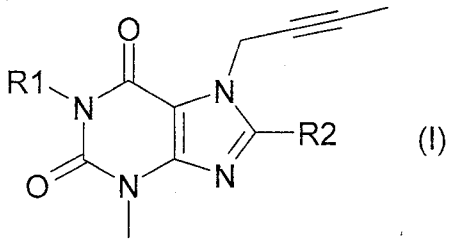
Sumario de la invención

5 Dentro del alcance de la presente invención se ha descubierto que, sorprendentemente, una composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se define en la presente memoria puede usarse ventajosamente junto con un inhibidor de DPP IV como se especifica más adelante para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o
10 tratar un trastorno metabólico, en particular para mejorar el control glucémico en pacientes. Esto abre nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus de tipo 2, el sobrepeso, la obesidad, las complicaciones de la diabetes mellitus y los estados de enfermedad cercanos.

 Por lo tanto, en un primer aspecto la presente invención proporciona una
15 composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I)

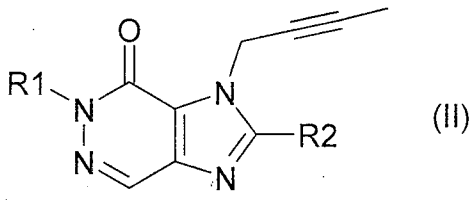


 en la que R¹ se refiere a Cl, metilo o ciano; R² se refiere a H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ se refiere a etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahydrofurano-3-iloxi o
20 (S)-tetrahydrofurano-3-iloxi,
 o bien, en una primera realización (realización A), junto con un inhibidor de DPP de fórmula (I)

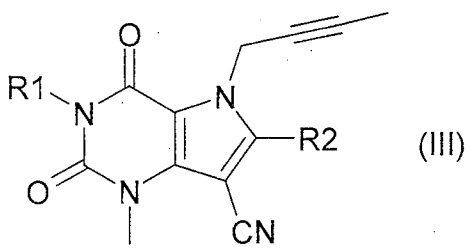


o de fórmula (II)

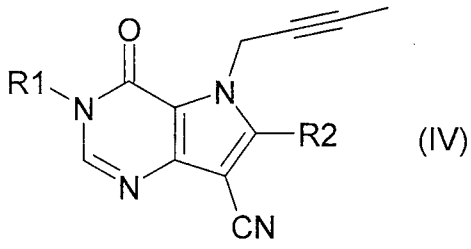
117.



o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)



5

donde **R1** se refiere a ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** se refiere a 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable;

10

o, en una segunda realización (realización **B**), junto con un inhibidor de DPP IV seleccionado entre el grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, denagliptina,

15

(2*S*)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, (2*S*)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,

20

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona, (1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-

5,5-difluoropiperidin-2-ona,
 (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-
 fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, y
 (R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-
 5 4-fluoro-benzonitrilo,
 o su sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico
 seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes
 10 mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los
 niveles sanguíneos de glucosa en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia
 posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo
 necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido
 con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más
 15 adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un
 inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente o se define más adelante.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas,
 la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un
 20 paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de
 benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como
 se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera
 alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se
 define más adelante.

25 La composición farmacéutica según la presente invención puede tener
 también valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a
 enfermedades o afecciones relacionadas con alteraciones de la tolerancia a la
 glucosa (IGT), alteraciones de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia
 a la insulina y/o el síndrome metabólico.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde una alteración de la
 tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en
 ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o desde el síndrome metabólico a diabetes
 mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se
 35 administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha

definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

5 Como por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesitan, también pueden tratarse las afecciones y/o enfermedades relacionadas o causadas por un aumento del nivel de glucosa sanguínea.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva periférica arterial, en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido
15 con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante. La expresión "isquemia de tejidos" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación dificultosa de
20 heridas y úlcera diabética.

Por medio de la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y debido a la actividad inhibidora de SGLT2 del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, los niveles sanguíneos de glucosa en exceso no se convierten en formas de almacenamiento insolubles tales
25 como grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. Por lo tanto, como resultado no aumenta el peso o incluso se consigue una reducción en el peso corporal.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una
30 reducción del peso corporal en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente o se define más adelante.

35 El efecto farmacológico del derivado de benceno sustituido con

glucopiranosilo en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin una carga adicional sobre las células beta pancreáticas. Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención

5 puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, puede mejorarse o restablecerse la funcionalidad de las células pancreáticas, y aumentar el número y el tamaño de células beta pancreáticas. Puede demostrarse que el estado de diferenciación e

10 hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia pueden normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta

15 pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como

20 se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

Por medio de la administración de una combinación o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, puede reducirse o inhibirse una

25 acumulación anómala de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa en el hígado en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con

30 glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa en el hígado se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado

35 graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica

(NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

5 Como resultado de esto, otro aspecto de la invención proporciona un método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente que lo necesita, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria para la preparación de un medicamento para

- 15 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
- 20 - mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 25 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva periférica arterial; o
- 30 - reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas
- 35 y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o

- restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado; o
 - mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la
- 5 hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se administra el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.
- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un inhibidor de DPP IV como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria para la preparación de un medicamento para
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes
- 15 mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico; o
- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- 20 - prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como
- 25 cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva periférica arterial; o
- reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una
- 30 reducción del peso corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o
- 35 - prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una

acumulación anormal de grasa en el hígado; o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

5 en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se administra el inhibidor de DPP IV en combinación o de manera alternada con un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para la preparación de un medicamento para un método terapéutico y preventivo como se describe anteriormente y más adelante.

Definiciones

15 La expresión "**ingrediente activo**" de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se refiere al derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y/o el inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención.

20 La expresión "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m².

El término "**sobrepeso**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m² o mayor, y menor de 30 kg/m². Los términos "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

25 El término "**obesidad**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor que 30 kg/m². Según una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse como sigue: la expresión "obesidad de clase I" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 30 kg/m², pero menor que 35 kg/m²; la expresión "obesidad de clase II" es el trastorno en el que el IMC es igual o mayor que 35 kg/m², pero menor que 40 kg/m²; la expresión "obesidad de clase III" es la
30 afección en la que el IMC es igual o mayor que 40 kg/m².

La expresión "**obesidad visceral**" se define como la afección en la que se mide una proporción de cintura a cadera mayor o igual que 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

35 La expresión "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como la afección en la que la circunferencia de la cintura es > 40 pulgadas o 102 cm en

hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en 5 Japón).

El término **"euglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal mayor que 70 mg/dl (3,89 mmol/l) y menor de 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

10 El término **"hiperglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea en ayunas por encima del intervalo normal, mayor que 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.

El término **"hipoglucemia"** se define como la afección en la que un sujeto 15 tiene una concentración de glucosa en sangre por debajo del intervalo normal de 60 a 115 mg/dl (de 3,3 a 6,3 mmol/l).

La expresión **"hiperglucemia posprandial"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa sanguínea o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas mayor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l).

20 La expresión **"alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas"** o **"IFG"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración sanguínea de glucosa en ayunas o una concentración sérica de glucosa en ayunas en un intervalo de 100 a 125 mg/dl (es decir, de 5,6 a 6,9 mmol/l), en particular mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl (7,00 mmol/l). Un 25 sujeto con "niveles normales de glucosa en ayunas" tiene una concentración de glucosa en ayunas menor de 100 mg/dl, es decir menor de 5,6 mmol/l.

La expresión **"alteración de la tolerancia a la glucosa"** o **"IGT"** se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en la sangre o una concentración de glucosa en suero a las 2 horas mayor que 140 mg/dl 30 (7,78 mmol/l) y menor que 200 mg/dl (11,11 mmol/l). La alteración de la tolerancia a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en la sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas puede medirse como el nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después del ayuno. Un sujeto con una "tolerancia normal a la glucosa" 35 tiene una concentración de glucosa posprandial de 2 horas en sangre o en suero

menor de 140 mg/dl (7,78 mmol/l).

El término "**hiperinsulinemia**" se define como la afección en la que un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, tiene una concentración de insulina en suero o plasma, en ayunas o posprandial, elevada por encima de lo normal, teniendo los individuos delgados sin resistencia a la insulina una relación entre cintura y cadera < 1,0 (en el caso de los hombres) o < 0,8 (en el caso de las mujeres).

Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de modo intercambiable.

La expresión "**resistencia a la insulina**" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford E.S., *et al.*, JAMA., (2002), **287**:356-359). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo de pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del 25º percentil de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. Con este método, no es posible distinguir entre resistencia hepática y periférica a la insulina.

Además, la resistencia a la insulina, la respuesta de un paciente con resistencia a la insulina a la terapia, la sensibilidad a la insulina y la hiperinsulinemia pueden cuantificarse evaluando la puntuación de "valoración del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A, *et al.* Diabetes Care 2001; 24: 362-365). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, Diabetologia, 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, Diabetes, 2003, 52(supl. 1): A459) y a un estudio euglucémico de pinzamiento. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del

modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, Diabet. Med., 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina sérica en ayunas } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{glucosa plasmática en ayunas } (\text{mmol/l})/22,5]$$

5 Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, puesto que unos niveles mayores de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

10 Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o IFG, o de diabetes de tipo 2 son los que tienen euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, esto es una indicación particularmente fuerte de presencia de pre-diabetes.

15 Por lo tanto, es posible que para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que una persona sana, sin que esto produzca síntomas clínicos.

 Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina: Una mejora de la función de las células
20 beta puede medirse, por ejemplo, por medio de la determinación del índice HOMA para la función de las células beta (*Matthews et al.*, *Diabetologia* 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (*Forst et al.*, *Diabetes*, 2003, 52(supl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia a comida, o empleando un
25 estudio de pinzamiento hiperglucémico y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (*Stumvoll et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31: 380-381).

 El término "**prediabetes**" es la afección en la que un individuo está
30 predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2. La prediabetes extiende la definición de alteración de la tolerancia a la glucosa para incluir individuos con un nivel de glucosa sanguínea en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (*J. B. Meigs, et al.*, *Diabetes*, 2003; 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina en plasma elevada). La base científica y médica para
35 identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un

127

informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care, 2002; 25:742-749).

Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que
5 tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesos, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT, IFG o diabetes de tipo 2. En estos individuos puede confirmarse la resistencia a la insulina calculando la puntuación HOMA-IR. Para los objetivos de esta invención, la resistencia a la insulina se define como el trastorno clínico en el
10 que el individuo tiene una puntuación HOMA-IR > 4,0, o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, según la definición del laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.

La expresión "**diabetes de tipo 2**" se define como el trastorno en el que un sujeto tiene una concentración sanguínea de glucosa o concentración sérica de
15 glucosa en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medición de los valores de la glucosa en la sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel sanguíneo de azúcar de un diabético será superior a 200 mg de glucosa per dl (11,1 mmol/l) de plasma 2 horas después de haber tomado 75 g de glucosa con el
20 estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno, y el nivel sanguíneo de azúcar se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel sanguíneo de azúcar antes de tomar glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, será
25 menor de 200 mg por dl 1 hora después de tomar la glucosa y será menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está comprendido entre 140 y 200 mg, se considera una tolerancia anómala a la glucosa.

La expresión "**diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado**" incluye
30 pacientes con un fallo secundario al fármaco, indicación de terapia con insulina y progresión a complicaciones micro- y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética o enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los
35 especialistas en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el

valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Puesto que su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en la sangre y la vida de los eritrocitos, la HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en la sangre", refleja los niveles medios de azúcar en la sangre de las 4-6 semanas anteriores. Los

5 pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina por sí misma consigue una mejora media en el valor de HbA1c en el diabético del orden de 1,0 – 1,5%. Esta

10 reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5% y preferiblemente < 6% de HbA1c.

El "**síndrome metabólico**", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de

15 presentar resistencia a la insulina (Laaksonen D.E., *et al.*, Am. J. Epidemiol., 2002, **156**:1070-1077). De acuerdo con directrices del ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and The Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American*

20 *Medical Association* (2001), **285**:2486-2497), se realiza un diagnóstico de síndrome metabólico cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres, y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres; o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como un
- 25 circunferencia de la cintura $\geq$ 85 cm en hombres, y $\geq$ 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos: $\geq$ 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres
4. Presión sanguínea $\geq$ 130/85 mm de Hg (SBP $\geq$ 130 o DBP $\geq$ 85)
5. Glucosa sanguínea en ayunas $\geq$ 110 mg/dl

30 Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen DE, *et al.* Am J Epidemiol. (2002), **156**:1070-7). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Thomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

35 De acuerdo con una definición usada comúnmente, se diagnostica

129

5 hipertensión si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede de un valor de 140 mm Hg y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede de un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm de Hg, y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 80 mm de Hg.

10 Las expresiones "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. De esta manera, las composiciones y métodos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un periodo de tiempo así como para terapia crónica.

15 Las expresiones "tratamiento profiláctico", "tratamiento preventivo" y "prevención" se usan indistintamente y comprenden el tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciéndose de esta manera dicho riesgo.

Descripción detallada

20 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria.

25 Preferiblemente, R¹ se refiere a cloro o ciano; en particular cloro.

Preferiblemente, R² se refiere a H.

30 Preferiblemente, R³ se refiere a etilo, ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi. Aún más preferiblemente, R³ se refiere a ciclopropilo, etinilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi.

Los derivados de benceno sustituido con glucopiranosilo se seleccionan entre el grupo de compuestos (1) a (10):

- (1) 6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo
- (2) 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo

- (3) 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno
- (4) 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo
- (5) 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo
- (6) 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (9) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (10) 1-metil-2-[4-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno
- (11) 1-metil-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Los derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo incluso más preferidos se seleccionan entre los compuestos (6), (7), (8), (9) y (11).

De acuerdo con esta invención, debe entenderse que las definiciones de los
5 derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo indicados anteriormente también comprenden sus hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. En relación con el compuesto preferido (7), en la solicitud de patente internacional WO 2007/028814 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa. En relación con el compuesto preferido (8),
10 en la solicitud de patente internacional WO 2006/117360 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa. En relación con el compuesto preferido (9), en la solicitud de patente internacional WO 2006/117359 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa. En relación con el compuesto preferido
15 (11), en la solicitud de patente internacional WO 2008/049923 que se incorpora en la presente memoria en su totalidad, se describe una forma cristalina ventajosa. Estas formas cristalinas poseen buenas propiedades de solubilidad que permiten una buena biodisponibilidad del inhibidor de SGLT2. Además, las formas cristalinas son físico-químicamente estables y, por lo tanto, proporcionan buena estabilidad
20 durante el almacenamiento.

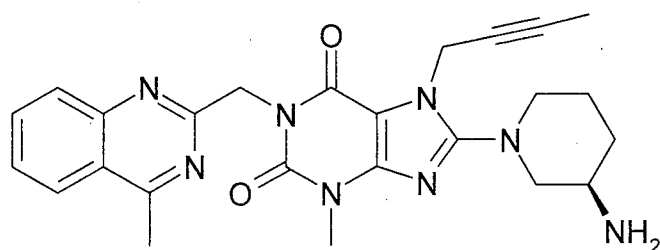
Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular las composiciones farmacéuticas, métodos y usos, se refieren a un inhibidor de DPP IV

como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria, o profármacos del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

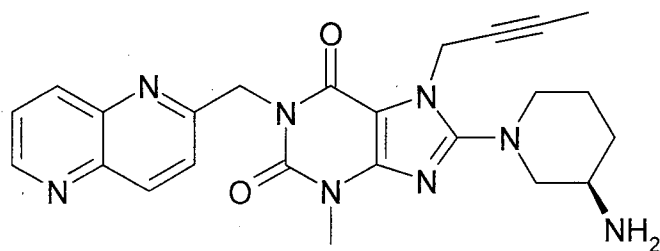
En relación con la primera realización (realización **A**), son inhibidores de
5 DPP IV preferidos todos y cada uno de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

(A): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-
piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(142)):

10

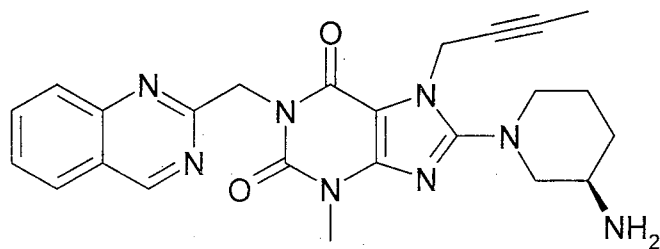


(B): 1-[[1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-
xantina (véase el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(252)):

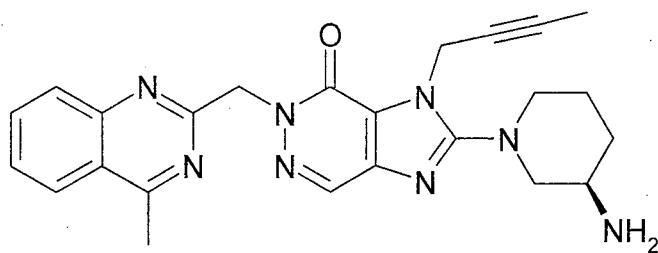


15

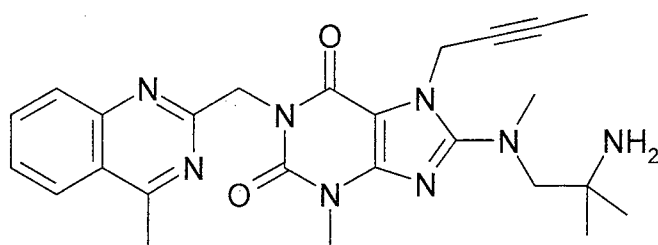
(C): 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-
xantina (véase el documento WO 2004/018468, Ejemplo 2(80)):



(D): 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-
dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (véase el documento WO 2004/050658,
Ejemplo 136):

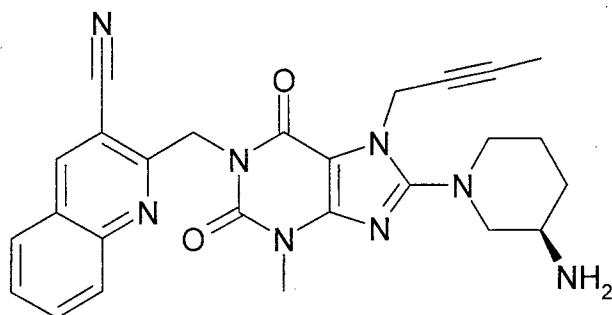


(E): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(1)):



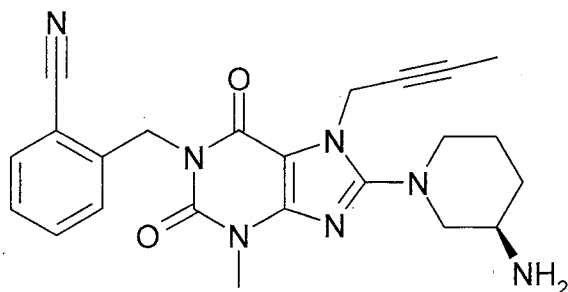
5

(F): 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(30)):

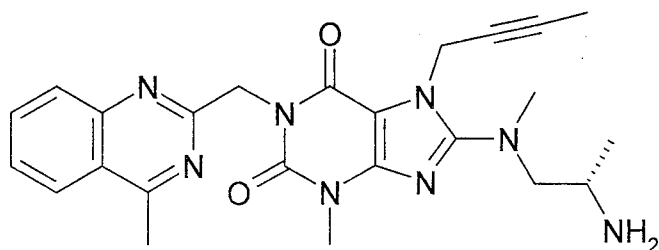


10

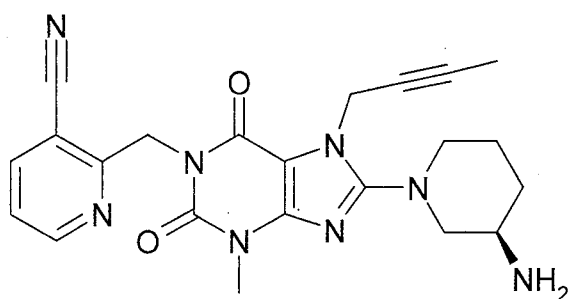
(G): 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(39)):



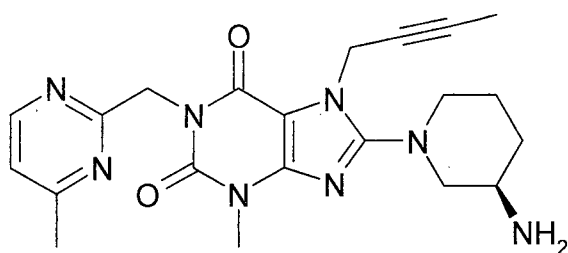
(H): 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (véase el documento WO 2006/029769, Ejemplo 2(4)):



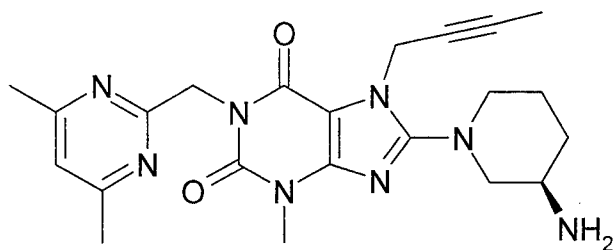
(I): 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(52)):



5 (J): 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(81)):

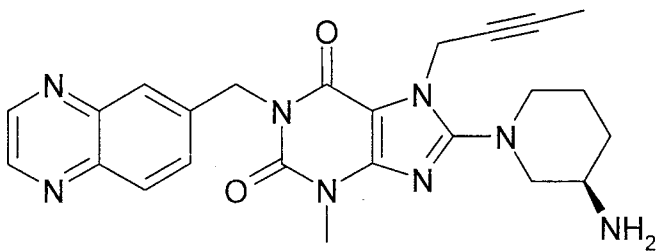


(K): 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(82)):



10

(L): 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (véase el documento WO 2005/085246, Ejemplo 1(83)):



Estos inhibidores de DPP IV se distinguen de inhibidores de DPP IV estructuralmente comparables ya que combinan una potencia excepcional y un efecto de larga duración con propiedades farmacológicas favorables, selectividad por receptores y un perfil de efectos secundarios favorable o proporcionan ventajas terapéuticas o mejoras inesperadas cuando se combinan con otras sustancias farmacéuticas activas. Su preparación se describe en las publicaciones mencionadas.

En relación con la segunda realización (realización B), los inhibidores de DPP IV preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina.

De acuerdo con esta invención, debe entenderse que las definiciones de los inhibidores de DPP IV indicados anteriormente también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables así como hidratos, solvatos y formas polimórficas de los mismos. Con respecto a las sales, hidratos y formas polimórficas de los mismos, se mencionan en particular los que se indican anteriormente y más adelante en la presente memoria.

Lo más preferido es que las composiciones farmacéuticas, métodos y usos de acuerdo con esta invención tengan relación con combinaciones que se seleccionan entre la Tabla 1.

Tabla 1

Nº	Compuesto Nº del inhibidor de SGLT2	Inhibidor de DPP IV
1	(1)	(A)
2	(1)	(B)
3	(1)	(C)
4	(1)	(D)
5	(1)	(E)
6	(1)	(F)

7	(1)	(G)
8	(1)	(H)
9	(1)	(I)
10	(1)	(J)
11	(1)	(K)
12	(1)	(L)
13	(2)	(A)
14	(2)	(B)
15	(2)	(C)
16	(2)	(D)
17	(2)	(E)
18	(2)	(F)
19	(2)	(G)
20	(2)	(H)
21	(2)	(I)
22	(2)	(J)
23	(2)	(K)
24	(2)	(L)
25	(3)	(A)
26	(3)	(B)
27	(3)	(C)
28	(3)	(D)
29	(3)	(E)
30	(3)	(F)
31	(3)	(G)
32	(3)	(H)
33	(3)	(I)
34	(3)	(J)
35	(3)	(K)
36	(3)	(L)
37	(4)	(A)
38	(4)	(B)
39	(4)	(C)

40	(4)	(D)
41	(4)	(E)
42	(4)	(F)
43	(4)	(G)
44	(4)	(H)
45	(4)	(I)
46	(4)	(J)
47	(4)	(K)
48	(4)	(L)
49	(5)	(A)
50	(5)	(B)
51	(5)	(C)
52	(5)	(D)
53	(5)	(E)
54	(5)	(F)
55	(5)	(G)
56	(5)	(H)
57	(5)	(I)
58	(5)	(J)
59	(5)	(K)
60	(5)	(L)
61	(6)	(A)
62	(6)	(B)
63	(6)	(C)
64	(6)	(D)
65	(6)	(E)
66	(6)	(F)
67	(6)	(G)
68	(6)	(H)
69	(6)	(I)
70	(6)	(J)
71	(6)	(K)
72	(6)	(L)

73	(7)	(A)
74	(7)	(B)
75	(7)	(C)
76	(7)	(D)
77	(7)	(E)
78	(7)	(F)
79	(7)	(G)
80	(7)	(H)
81	(7)	(I)
82	(7)	(J)
83	(7)	(K)
84	(7)	(L)
85	(8)	(A)
86	(8)	(B)
87	(8)	(C)
88	(8)	(D)
89	(8)	(E)
90	(8)	(F)
91	(8)	(G)
92	(8)	(H)
93	(8)	(I)
94	(8)	(J)
95	(8)	(K)
96	(8)	(L)
97	(9)	(A)
98	(9)	(B)
99	(9)	(C)
100	(9)	(D)
101	(9)	(E)
102	(9)	(F)
103	(9)	(G)
104	(9)	(H)
105	(9)	(I)

106	(9)	(J)
107	(9)	(K)
108	(9)	(L)
109	(10)	(A)
110	(10)	(B)
111	(10)	(C)
112	(10)	(D)
113	(10)	(E)
114	(10)	(F)
115	(10)	(G)
116	(10)	(H)
117	(10)	(I)
118	(10)	(J)
119	(10)	(K)
120	(10)	(L)
121	(11)	(A)
122	(11)	(B)
123	(11)	(C)
124	(11)	(D)
125	(11)	(E)
126	(11)	(F)
127	(11)	(G)
128	(11)	(H)
129	(11)	(I)
130	(11)	(J)
131	(11)	(K)
132	(11)	(L)
133	(1)	sitagliptina
134	(1)	vildagliptina
135	(1)	saxagliptina
136	(1)	alogliptina
137	(2)	sitagliptina
138	(2)	vildagliptina

139

139	(2)	saxagliptina
140	(3)	alogliptina
141	(3)	sitagliptina
142	(3)	vildagliptina
143	(3)	saxagliptina
144	(3)	alogliptina
145	(4)	sitagliptina
146	(4)	vildagliptina
147	(4)	saxagliptina
148	(4)	alogliptina
149	(5)	sitagliptina
150	(5)	vildagliptina
151	(5)	saxagliptina
152	(5)	alogliptina
153	(6)	sitagliptina
154	(6)	vildagliptina
155	(6)	saxagliptina
156	(6)	alogliptina
157	(7)	sitagliptina
158	(7)	vildagliptina
159	(7)	saxagliptina
160	(7)	alogliptina
161	(8)	sitagliptina
162	(8)	vildagliptina
163	(8)	saxagliptina
164	(8)	alogliptina
165	(9)	sitagliptina
166	(9)	vildagliptina
167	(9)	saxagliptina
168	(9)	alogliptina
169	(10)	sitagliptina
170	(10)	vildagliptina
171	(10)	saxagliptina

172	(10)	alogliptina
173	(11)	sitagliptina
174	(11)	vildagliptina
175	(11)	saxagliptina
176	(11)	alogliptina

Entre las combinaciones N° 1-176 de acuerdo con la presente invención indicadas en la Tabla 1, deben subrayarse las combinaciones N° 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121 y 133-176, en particular 61, 73, 85, 97, 121, 153 a 168 y 173 a 176, e incluso más preferiblemente 97, 165, 166, 167 y 168.

La combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención mejora significativamente el control glucémico, en particular en pacientes como los descritos más adelante, en comparación con una monoterapia usando el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. La mejora del control glucémico se determina como un aumento de la reducción de la glucosa sanguínea y un aumento de la reducción de la HbA1c. Con la monoterapia en un paciente, en particular en pacientes como los descritos más adelante, es frecuente que el control glucémico no mejore adicionalmente de una manera significativa por medio de la administración del fármaco por encima de una cierta dosis máxima. Además, un tratamiento a largo plazo usando una dosis máxima puede ser indeseable en vista de los posibles efectos secundarios. Por lo tanto, no puede conseguirse un control glucémico completo en todos los pacientes por medio de una monoterapia usando el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. En estos pacientes puede producirse una progresión de la diabetes mellitus y pueden aparecer complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como complicaciones macrovasculares. La composición farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente invención, permiten una reducción del valor de HbA1c a un intervalo diana deseado, por ejemplo < 7 % y preferiblemente < 6,5 %, para un mayor número de pacientes en comparación con una monoterapia correspondiente.

Además, la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención permite una reducción en la dosis del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV o los dos ingredientes activos. Una reducción de la dosis es

beneficiosa para pacientes que podrían padecer de otra manera efectos secundarios con una monoterapia usando una dosis mayor del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV. Por lo tanto, la composición farmacéutica, así como los métodos de acuerdo con la presente
5 invención, muestran menos efectos secundarios, haciendo de esta manera que la terapia sea más tolerable y mejorando el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Una monoterapia usando un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención no depende de la capacidad secretora de insulina o de la sensibilidad a la
10 insulina del paciente. Por otro lado, un tratamiento con la administración de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención no depende de la capacidad secretora de insulina ni de la sensibilidad a la insulina del paciente. Por lo tanto, cualquier paciente, independientemente de los niveles de insulina prevalentes o de la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia,
15 puede beneficiarse de una terapia usando una combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención. Independientemente de sus niveles de insulina prevalentes, de su resistencia a la insulina o de la hiperinsulinemia, estos pacientes pueden tratarse con el inhibidor de DPP IV debido a la administración combinada o alternada del
20 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo.

Un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención puede – por medio de aumentos en los niveles de GLP-1 activo - reducir la secreción de glucagón en un paciente. Por lo tanto, esto limitará la producción de glucosa hepática. Además, los niveles de GLP-1 activo elevados producidos por el inhibidor
25 de DPP IV tendrán efectos beneficiosos sobre la regeneración y la neogénesis de células beta. Todas estas características de los inhibidores de DPP IV hacen que una combinación con un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo sea bastante útil y terapéuticamente relevante.

Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o
30 prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, pero la composición farmacéutica también puede utilizarse de conformidad en medicina veterinaria con mamíferos.

Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por medio de la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y en
35 particular en vista de la alta actividad inhibidora de SGLT2 del derivado de benceno

- sustituido con glucopiranosilo, se excreta el exceso de glucosa sanguínea a través de la orina del paciente, de manera que no se produce un aumento de peso o incluso se puede producir una reducción del peso corporal. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado
- 5 en los pacientes que necesitan dicho tratamiento o profilaxis, que tienen un diagnóstico de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal o para los individuos en los que está contraindicado un aumento de peso.
- 10 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención y, en particular, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo presenta una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en relación con una reducción de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Administrando una
- 15 composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una reducción de HbA1c igual o mayor que preferiblemente 0,5%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 1,0%, y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 1,5%.
- Además, el método y/o uso de acuerdo con esta invención es aplicable
- 20 ventajosamente en los pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:
- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
 - (b) una concentración de glucosa en plasma posprandial igual o mayor que 140
 - 25 mg/dl;
 - (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5%, en particular igual o mayor que 8,0%.
- La presente invención también describe el uso de la composición farmacéutica para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de
- 30 tipo 2 o que muestran primeros signos de pre-diabetes. Por tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Por lo tanto, si una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se usa para mejorar el control glucémico en cuanto se presenta uno de los signos mencionados anteriormente de pre-diabetes, puede retrasarse o prevenirse el inicio de una diabetes mellitus de
- 35 tipo 2 manifiesta.

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia de la insulina, es decir en pacientes que se tratan o que deberían tratarse o que necesitan tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprende insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

Puede observarse que por medio del uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, puede conseguirse una mejora del control glucémico incluso en los pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con un fármaco antidiabético, por ejemplo a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia oral con metformina o un inhibidor de SGLT2, en particular un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, o un inhibidor de DPP IV, en particular un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención. Una dosis máxima tolerada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 850 mg tres veces diarias o cualquier equivalente a esto. Una dosis máxima tolerada con respecto a un inhibidor de SGLT2 de acuerdo con esta invención, en particular con respecto a los compuestos (6), (7), (8), (9) o (11), es, por ejemplo, 100 mg, preferiblemente 50 mg o incluso 30 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima tolerada con respecto a un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención, en particular con respecto al compuesto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) es, por ejemplo, 10 mg una vez al día o cualquier equivalente de la misma. Una dosis máxima tolerada con respecto a un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención es, por ejemplo, 100 mg de sitagliptina una vez al día o cualquier equivalente de la misma. En el alcance de la presente invención, la expresión "control glucémico insuficiente" significa una situación en la que los pacientes muestran valores de HbA1c por encima de 6,5%, en particular por encima de 8%.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, al que se le ha diagnosticado una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas (IFG), resistencia a la insulina, síndrome

metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2, caracterizado por que se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en la presente memoria en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV como se ha
5 definido anteriormente y como se define más adelante.

La reducción del nivel sanguíneo de glucosa por medio de la administración de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención es independiente de insulina. Por lo tanto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de
10 pacientes a los que se les han diagnosticado una o más de las siguientes afecciones

- resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- prediabetes;
- 15 - diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan una diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado.
- diabetes mellitus de tipo 1.

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les han
20 diagnosticado una o más de las siguientes afecciones

- (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino, y
25 < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,
- (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm de Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm de Hg,
- (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Se supone que los pacientes a los que se les ha diagnosticado alteración de
30 la tolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa sanguínea en ayunas (IFG), resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención puede
35 producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, en particular debido al derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo presente en dicha composición, presenta un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes en los que está contraindicada una monoterapia con otro fármaco antidiabético, tal como por ejemplo metformina, y/o en los que tienen intolerancia a dichos fármacos a dosis terapéuticas. En particular, ventajosamente es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o peligro de acidosis por lactato, o pacientes de sexo femenino que están embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede observarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención no produce riesgo o produce un bajo riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, ventajosamente también es posible un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención en los pacientes que muestran o que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en este documento y que se describen a continuación en este documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2,

La expresión "a largo plazo" como se utiliza anterior y posteriormente, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor que 12 semanas, preferiblemente mayor que 25 semanas, aún más preferiblemente mayor que un año.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método de terapia, preferiblemente de terapia oral, para mejorar, especialmente a largo plazo, el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en estadio avanzado, en particular en pacientes con un diagnóstico adicional de sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

Los efectos mencionados anteriormente se observan tanto cuando se

administran en combinación el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV, por ejemplo simultáneamente, como cuando se administran de manera alternada, por ejemplo sucesivamente en formulaciones separadas.

Se apreciará que la cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesaria para uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y quedará en último lugar a criterio del médico. Sin embargo, en general, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención y el inhibidor de DPP IV se incluyen en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente como para que su administración en combinación o de manera alternada mejore el control glucémico en el paciente a tratar.

A continuación se describen intervalos preferidos de la cantidad de derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y de inhibidor de DPP IV a emplear en la composición farmacéutica y los métodos y usos de acuerdo con esta invención. Estos intervalos se refieren a las cantidades que se administrarán por día con respecto a un paciente adulto y se pueden ajustar en forma acorde de acuerdo con una administración de 2, 3, 4 o más veces al día, según otras vías de administración y según la edad del paciente.

Dentro del alcance de la presente invención, la composición farmacéutica preferiblemente se administra por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describen a continuación. Preferiblemente, la forma de dosificación que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo se administra por vía oral. La vía de administración del inhibidor de DPP IV es oral o es una vía bien conocida normalmente.

En general, la cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo en la composición farmacéutica y los métodos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada normalmente para una monoterapia usando dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo. Ventajosamente, la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención utiliza dosificaciones menores del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo individual o del inhibidor de DPP IV individual usado en monoterapia o usado en terapia convencional, evitando de esta

manera la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos provocados cuando estos agentes se usan como monoterapias.

La cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo está preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 200 mg, incluso más preferiblemente de 1 a 100 mg, y aún más preferiblemente de 5 a 50 mg al día para un ser humano, por ejemplo de aproximadamente 70 kg de peso corporal. Se prefiere la administración oral. Por lo tanto, una composición farmacéutica puede comprender las cantidades mencionadas anteriormente para la administración una vez al día y de 0,25 mg a 100 mg, incluso más preferiblemente de 0,5 a 50 mg, y aún más preferiblemente de 2,5 a 25 mg para la administración dos veces al día. Son concentraciones de dosificación particulares (por ejemplo, por comprimido o cápsula), por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25 ó 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9).

En general, la cantidad del inhibidor de DPP IV en la composición farmacéutica y métodos de acuerdo con esta invención está preferiblemente en el intervalo de 1/5 a 1/1 de la cantidad recomendada habitualmente para una monoterapia usando dicho inhibidor de DPP IV.

Con respecto a la primera realización (realización A), la dosificación requerida típicamente para los inhibidores de DPP IV mencionados en la presente memoria en la realización A, cuando se administran por vía intravenosa, es de 0,1 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,25 mg a 5 mg, y cuando se administran por vía oral, de 0,5 mg a 100 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, más preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en todos los casos de 1 a 4 veces al día. Por lo tanto, la dosificación requerida del compuesto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina), cuando se administra por vía oral, es de 0,5 mg a 10 mg por paciente y por día, preferiblemente de 2,5 mg a 10 mg por paciente y por día (más preferiblemente de 5 mg a 10 mg por paciente y por día) o de 1 mg a 5 mg por paciente y por día.

Una forma de dosificación preparada con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP IV mencionado en la presente memoria en la realización A contiene el ingrediente activo en un intervalo de dosificación de 0,1-100 mg, en particular de 0,5 a 10 mg. Por lo tanto, las concentraciones de dosificación particulares del compuesto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5

mg y 10 mg, siendo concentraciones de dosificación más particulares 1 mg, 2,5 mg y 5 mg.

Con respecto a la segunda realización (realización **B**), las dosis de inhibidores de DPP IV mencionados en la presente memoria en la realización **B** a

5 administrar a mamíferos, por ejemplo seres humanos de, por ejemplo, aproximadamente 70 kg de peso corporal, pueden ser en general de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 350 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, preferiblemente 20-200 mg, y más preferiblemente 20-100 mg del resto activo por persona y por día, o de

10 aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente 2,5-10 mg, por persona y por día, divididas preferiblemente en 1 a 4 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Las concentraciones de dosificación individuales comprenden, por ejemplo, 10, 25, 40, 50, 75, 100, 150 y 200 mg del resto activo del inhibidor de DPP IV.

15 Una concentración de dosificación del inhibidor de DPP IV sitagliptina normalmente está comprendida entre 25 y 200 mg del resto activo. Una dosis recomendada de sitagliptina es 100 mg calculados para el resto activo (anhidrato de base libre) una vez al día. Son concentraciones de dosificación unitarias de anhidrato de base libre de sitagliptina (resto activo) 25, 50, 75, 100, 150 y 200 mg.

20 Son concentraciones de dosificación unitarias particulares de sitagliptina (por ejemplo, por comprimido) 25, 50 y 100 mg. En las composiciones farmacéuticas se usa una cantidad equivalente de fosfato de sitagliptina monohidrato con respecto al anhidrato de la base libre de sitagliptina, particularmente 32,13, 64,25, 96,38, 128,5, 192,75 y 257 mg, respectivamente. Se usan dosificaciones ajustadas de 25 y 50 mg

25 de sitagliptina para pacientes con insuficiencia renal.

Un intervalo de dosificación del inhibidor de DPP IV vildagliptina normalmente está comprendido entre 10 y 150 mg al día, en particular entre 25 y 150 mg, 25 y 100 mg o 25 y 50 mg o 50 y 100 mg al día. Son ejemplos particulares de dosificaciones orales diarias 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 80, 100 ó 150 mg. En un

30 aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina está comprendida entre 25 y 150 mg o entre 50 y 100 mg. En otro aspecto más particular, la administración diaria de vildagliptina es 50 ó 100 mg. La aplicación del ingrediente activo puede realizarse hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las formas de dosificación particulares (por ejemplo, comprimidos)

35 comprenden 50 mg o 100 mg de vildagliptina.

La alogliptina puede administrarse a un paciente a una dosis diaria comprendida entre 5 mg/día y 250 mg/día, opcionalmente entre 10 mg y 200 mg, opcionalmente entre 10 mg y 150 mg, y opcionalmente entre 10 mg y 100 mg de alogliptina (en todos los casos con respecto al peso molecular de la forma de base libre de alogliptina). Por lo tanto, las cantidades de dosificación específicas que pueden usarse incluyen, pero sin limitación 10 mg, 12,5 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de alogliptina por día. La alogliptina puede administrarse en forma de su base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable.

La saxagliptina puede administrarse a un paciente a una dosis diaria comprendida entre 2,5 mg/día y 100 mg/día, opcionalmente entre 2,5 mg y 50 mg. Por lo tanto, las cantidades de dosificación específicas que pueden usarse incluyen, pero sin limitación 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg y 100 mg de saxagliptina por día.

La cantidad del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y del inhibidor de DPP IV en la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención corresponde a los intervalos de dosificación respectivos proporcionados anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9), y una cantidad de 0,5 mg a 10 mg del compuesto (A) (1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina).

Otro ejemplo de una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9), y una cantidad de 1 a 100 mg de resto activo de sitagliptina.

Otro ejemplo de una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9), y una cantidad de 1 a 100 mg de resto activo de vildagliptina.

Otro ejemplo de una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9), y una cantidad de 1 a 100 mg de resto activo de alogliptina.

Otro ejemplo de una composición farmacéutica comprende una cantidad de 5 a 50 mg del compuesto (6), (7), (8), (9) u (11), en particular del compuesto (9), y una cantidad de 1 a 100 mg de resto activo de saxagliptina.

En los métodos y usos de acuerdo con la presente invención, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV se administran en

combinación o de manera alternada. La expresión "administración combinada" significa que ambos ingredientes activos se administran al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o esencialmente al mismo tiempo. La expresión "administración alternada" significa que se administra primero un primer ingrediente activo y después de un período de tiempo, se administra el segundo ingrediente activo, es decir, ambos ingredientes activos se administran en forma secuencial. El período de tiempo puede estar en el intervalo de 30 min a 12 horas. La administración combinada o alternada puede ser una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día.

10 Con respecto a la administración del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV, los dos ingredientes activos pueden estar presentes en una sola forma de dosificación, por ejemplo en un comprimido o cápsula, o cada ingrediente activo puede estar presente en una forma de dosificación separada, por ejemplo, en dos formas de dosificación diferentes o
15 idénticas.

Con respecto a su administración de manera alternada, cada uno de los ingredientes activos está presente en una forma de dosificación separada, por ejemplo en dos formas de dosificación diferentes o idénticas.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención
20 puede estar presente como formas de dosificación individuales que comprenden tanto el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo como el inhibidor de DPP IV así como formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y la otra forma de dosificación comprende el inhibidor de DPP IV.

25 Puede ocurrir que un ingrediente activo tenga que administrarse con mayor frecuencia, por ejemplo dos veces al día, que el otro ingrediente activo, que por ejemplo deba administrarse solo una vez al día. Por lo tanto, la expresión "administración combinada o alternada" también incluye un esquema de administración en el que primero se administran ambos ingredientes activos
30 combinados o alternados y después de un periodo de tiempo se administra solamente un ingrediente activo nuevamente o viceversa.

Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que están presentes en formas de dosificación separadas en las que una forma de dosificación comprende el derivado de benceno sustituido con
35 glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV y la otra forma de dosificación comprende

el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV.

Una composición farmacéutica que está presente como forma de dosificación separada o múltiple, preferiblemente un kit de partes, es útil en la terapia combinada para ajustar de forma flexible las necesidades terapéuticas individuales del paciente.

Un kit de partes preferido comprende

- (a) un primer recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (b) un segundo recipiente que contiene una forma de dosificación que comprende el inhibidor de DPP IV y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que comprende la composición farmacéutica presente como formas de dosificación separadas según la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que las formas de dosificación separadas se administran combinadas o alternadas.

Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que incluye un medicamento que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse en combinación o de manera alternada con un medicamento que comprende un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es un producto fabricado que incluye un medicamento que comprende un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención y una etiqueta o prospecto que comprende instrucciones de que el medicamento puede o debe administrarse en combinación o de manera alternada con un medicamento que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la presente invención.

La dosis deseada de la composición farmacéutica según esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez diaria, o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis diarias.

La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o

- parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) en una forma líquida o sólida, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Se prefiere la administración oral. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse, de forma conveniente, en unidades de dosificación discretas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.
- 10 La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, píldoras, soluciones orales, jarabes, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, gotas, suspensiones, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de dispersión rápida orales, etc.
- 15 La composición farmacéutica y las formas de dosificación comprenden preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticos aceptables que deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral
- 20 pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, sellos o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución, una suspensión o una emulsión, por ejemplo, como jarabes, elixires o sistemas de administración autoemulsionantes (SEDDS). Los ingredientes
- 25 activos también pueden presentarse como una inyección en embolada, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas
- 30 orales puede estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden
- 35 incluir aceites comestibles), o conservantes.

La composición farmacéutica según la invención también puede formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y puede presentarse en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de pequeño volumen y en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril, o mediante liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, en las que el vehículo es un sólido, se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales utilizados habitualmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse, de modo conveniente, mediante la mezcla del(los) compuesto(s) activo(s) con un(os) vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de un enfriamiento e introducción en moldes para dar la forma.

Las composiciones farmacéuticas y métodos según la presente invención muestran ventajosos efectos en el tratamiento y la prevención de aquellas enfermedades y afecciones descritas anteriormente en este documento, en comparación con las composiciones farmacéuticas y métodos que comprenden solamente uno de los dos ingredientes activos. Pueden verse efectos ventajosos, por ejemplo, con respecto a la eficacia, concentración de dosificación, frecuencia de dosificación, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, menos efectos adversos, etc..

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos para los especialistas en la técnica.

Los métodos para la fabricación de derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención y de sus profármacos son conocidos para los especialistas en la técnica. Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía, en particular como se describe en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033,

WO 2007/025943 y WO 2007/031548. Los compuestos (1) a (6) pueden prepararse preferiblemente siguiendo los métodos sintéticos descritos en los documentos WO 2007/093610 y WO 2008/055870. Ventajosamente, el compuesto (7) se prepara como se describe en el documento WO 2005/092877 (véase el ejemplo 12). Se describen métodos ventajosos de síntesis de los compuestos (8) y (9) en los documentos WO 2005/092877 (véanse los ejemplos 2 y 3), WO 2006/117360, WO 2006/117359 y WO 2006/120208. Los compuestos (10) y (11) se obtienen preferiblemente por los métodos sintéticos descritos en el documento WO 2006/064033.

10 Con respecto a la realización **A**, los métodos de síntesis para los inhibidores de DPP IV de acuerdo con la realización **A** de esta invención son conocidos para el especialista en la técnica. Ventajosamente, los inhibidores de DPP IV de acuerdo con la realización **A** de esta invención pueden prepararse usando métodos sintéticos como los descritos en la bibliografía. Por lo tanto, por ejemplo, pueden
15 obtenerse derivados de purina de fórmula (I) como se describe en los documentos WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 o WO 2006/048427, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (II) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/050658 o WO 2005/110999, cuyas
20 descripciones se incorporan en la presente memoria.

Los derivados de purina de fórmula (III) y (IV) pueden obtenerse como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2006/068163, WO 2007/071738 o WO 2008/017670, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria. La preparación de los inhibidores de DPP IV que se han mencionado específicamente
25 anteriormente en la presente memoria se describe en las publicaciones mencionadas en relación con ellos. En los documentos WO 2007/054201 y WO 2007/128724, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria en su totalidad, se describen, respectivamente, modificaciones de cristales polimórficos y formulaciones de inhibidores de DPP IV particulares.

30 Con respecto a la realización **B**, los métodos de síntesis de los inhibidores de DPP IV de la realización **B** se describen en la bibliografía científica y/o en documentos de patente publicados, particularmente en los citados anteriormente en el párrafo de "antecedentes de la invención".

El inhibidor de DPP IV puede estar presente en forma de una sal
35 farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen,

sin restricción, sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales puede formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio del catión o anión a partir de la forma de otras sales.

10 El inhibidor de DPP IV puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, como ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido glutámico, y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales puede formarse combinando el compuesto y un ácido en la cantidad y proporción apropiadas en un disolvente y agente de descomposición. También pueden obtenerse mediante un intercambio del catión o anión a partir de la forma de otras sales.

20 El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y/o el inhibidor de DPP IV o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede estar presente en forma de un solvato tal como un hidrato o aducto de alcohol.

Cualquiera de las combinaciones y métodos mencionados dentro del alcance de la invención puede ensayarse por modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos *in vivo* que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente pertinentes de las composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención:

Las composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención se pueden ensayar en animales genéticamente hiperinsulinémicos o diabéticos como ratones db/db, ratones ob/ob, ratas Zucker obesas (fa/fa) o ratas Zucker obesas diabéticas (ZDF). Además, se pueden ensayar en animales con diabetes inducida experimentalmente como ratas HanWistar o Sprague Dawley pretratadas con estreptozotocina.

El efecto sobre el control glucémico de las combinaciones de acuerdo con esta invención puede ensayarse después de una sola dosificación de un derivado

de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV solos o en combinación en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en los modelos animales descritos anteriormente. El transcurso de tiempo de la glucosa en la sangre se sigue después de una estimulación de glucosa oral en animales en ayunas durante la noche. Las combinaciones de acuerdo con la presente invención mejoran significativamente la excursión de glucosa en comparación con cada monoterapia cuando se mide por la reducción de las concentraciones máximas de glucosa o la reducción de la AUC de la glucosa. Además, después de la dosificación múltiple de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV solos o en combinación en los modelos animales descritos anteriormente, puede determinarse el efecto sobre el control glucémico midiendo el valor de HbA1c en la sangre. Las combinaciones según la presente invención reducen significativamente la HbA1c en comparación con cada monoterapia.

La posible reducción de la dosis del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP-IV o de los dos ingredientes activos puede ensayarse por el efecto sobre el control glucémico de dosis menores de las combinaciones y monoterapias en los modelos animales descritos anteriormente. Las combinaciones según la presente invención en dosis inferiores mejoran significativamente el control glucémico en comparación con el tratamiento con placebo, mientras que las monoterapias en dosis inferiores no lo hacen.

La independencia de la insulina mejorada del tratamiento de acuerdo con esta invención se puede mostrar después de la dosis individual en los ensayos de tolerancia oral a la glucosa en los modelos animales descritos en lo que antecede. El transcurso de tiempo de la insulina en el plasma se sigue después de una exposición a glucosa en animales que se han dejado en ayunas durante una noche. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV presentarán menores concentraciones máximas de insulina o menores valores de AUC de insulina a menores excursiones de glucosa sanguínea que el inhibidor de DPP IV solo.

El aumento de los niveles de GLP-1 activo por el tratamiento de acuerdo con esta invención después de una dosis individual o múltiple, se puede determinar midiendo los niveles en el plasma de los modelos animales descritos en lo que antecede en ayunas o en estado postprandial. Igualmente, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con el inhibidor de DPP IV

presentarán mayores concentraciones de GLP-1 activo y menores concentraciones de glucagón que el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo solo.

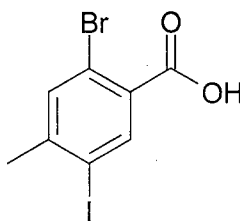
Puede determinarse un efecto superior de la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención en comparación con el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo solo, sobre la regeneración y neogénesis de células beta, después de la dosificación múltiple en modelos animales descritos anteriormente midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática, o midiendo el aumento de masa de células beta por análisis morfométrico después de la tinción inmunohistoquímica de secciones del páncreas, o midiendo el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla. Las expresiones "temperatura del recinto" y "temperatura ambiente" se utilizan de manera indistinta y significan temperaturas de aproximadamente 20°C. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

tBu	terc.-butilo
dba	dibencilidenacetona
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
NMP	N-metil-2-pirrolidona
THF	tetrahidrofurano

25 Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I



Ácido 2-bromo-5-yodo-4-metil-benzoico

30 Se añade en porciones N-yodosuccinimida (19,1 g) a una solución enfriada con hielo de ácido 2-bromo-4-metil-benzoico (18,4 g) disuelto en ácido sulfúrico (20

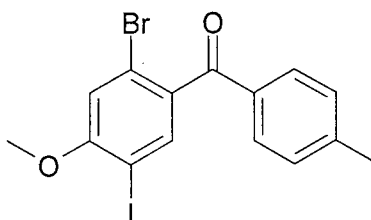
ml). La mezcla resultante se agita a 5-10°C durante 3 h antes del calentamiento a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vierte sobre hielo picado y la solución resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan sucesivamente con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (2 veces),
 5 agua (3 veces) y salmuera (1 vez). Después del secado (MgSO_4), el disolvente orgánico se evapora a presión reducida. El sólido restante se recoge en agua y la suspensión resultante se agita a 70°C durante 5 min. La parte que no se disuelve se separa por filtración y se seca para dar el producto deseado.

Rendimiento: 27,2 g (96% del valor teórico)

10 Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 339/341$ (Br) $[\text{M}-\text{H}]^-$

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo I:

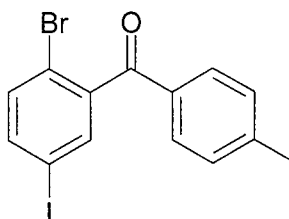
(1) (2-bromo-5-yodo-4-metoxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 445/447$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 El material de partida, (2-bromo-4-metoxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona, se prepara según se describe en los Ejemplos II y III.

Ejemplo II



20 (2-bromo-5-yodo-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona

Se añade cloruro de oxalilo (9,5 ml) a una solución de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (25,0 g) en diclorometano (50 ml). Se añaden unas gotas de DMF y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en
 25 diclorometano (50 ml) y etilbenceno (23 ml). La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se añade en porciones tricloruro de aluminio (12,5 g). Después, el baño de refrigeración se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura

ambiente durante 4 h. Después de que se consuma el cloruro de benzoílo sustituido intermedio, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo picado y la fase orgánica se retira por separación. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M, solución

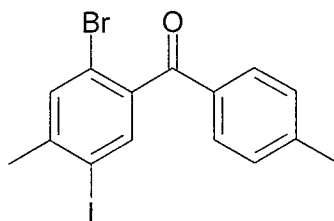
5 1 M de hidróxido potásico y salmuera. La fase orgánica se seca (sulfato sódico) y el disolvente se retira a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite que cristaliza después de un periodo de reposo.

Rendimiento: 30,8 g (97% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 415/417 (Br) [M+H]⁺

10 Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo II:

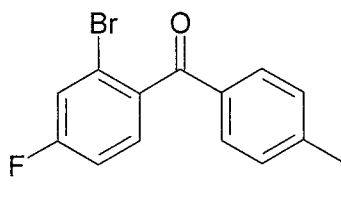
(1) (2-bromo-5-yodo-4-metil-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 429/431 (Br) [M+H]⁺

15

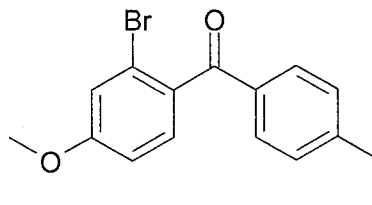
(2) (2-bromo-4-fluoro-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 307/309 (Br) [M+H]⁺

20

Ejemplo III



(2-bromo-4-metoxi-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona

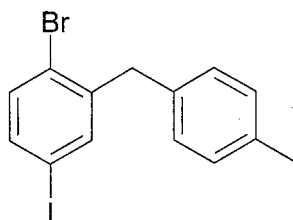
Se añade en porciones metóxido de sodio (10,5 g) a (2-bromo-4-fluoro-fenil)-

- (4-etil-fenil)-metanona (43,0 g) disuelto en DMF (200 ml). La solución se agita durante una noche antes de añadir otra porción de metóxido de sodio (5,5 g). Después de agitar durante 3 h más, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (sulfato sódico), el disolvente se separa y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 20:1->9:1).

Rendimiento: 33,7 g (75% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 319/321 (Br) [M+H]⁺

10 Ejemplo IV



4-bromo-3-(4-etil-bencil)-1-yodo-benceno

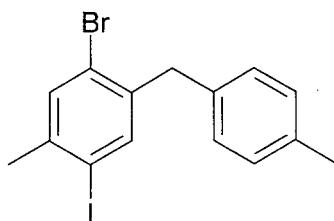
- Una solución de (2-bromo-5-yodo-fenil)-(4-etil-fenil)-metanona (32 g) y trietilsilano (50 ml) en diclorometano (30 ml) y acetonitrilo (100 ml) se enfría en un baño de hielo. Después, se añade gota a gota dietilicoato de éter de trifluoruro de boro (20 ml) durante 5 min. El baño de refrigeración se retira y la solución se calienta a 45-50°C y se agita a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade una solución acuosa 4 M de KOH y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de hidróxido de potasio 2 M y después se secan (sulfato sódico). Después de separar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:0->9:1).

Rendimiento: 21 g (68% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 418/420 (Br) [M+NH₄]⁺

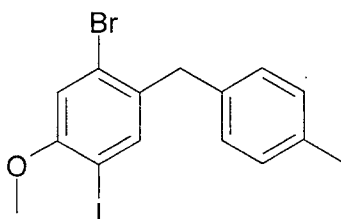
- Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo IV:

(1) 4-bromo-5-(4-etil-bencil)-1-yodo-2-metil-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 432/434 (Br) [M+NH₄]⁺

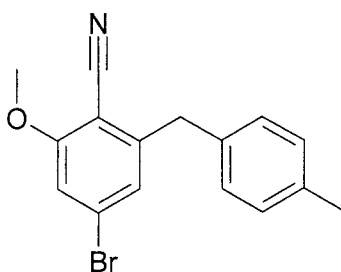
(2) 4-bromo-5-(4-etil-bencil)-1-yodo-2-metoxi-benceno



5

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 448/450 (Br) [M+NH₄]⁺

Ejemplo V



10 1-bromo-4-ciano-3-metoxi-5-(4-etil-bencil)-benceno

A un matraz provisto de una varilla de agitación y NMP seco (40 ml) se le añade KOtBu (11,8 g) y se enfría rápidamente hasta -10°C en una atmósfera de argón. Se añade una solución de (4-etil-fenil)-acetato de etilo (10,1 g) y 1-bromo-4-ciano-3,5-difluoro-benceno (11,5 g) en NMP (40 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de 10°C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden metanol (50 ml) y solución de hidróxido sódico acuoso (39 ml), y la mezcla resultante se agita durante una noche a 100°C. Después, se añade ácido clorhídrico acuoso 4 M (100 ml) y la mezcla se agita durante una hora más a 100°C. La fracción en metanol se evapora, se añade agua (200 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con agua, dos veces con salmuera y se secan (MgSO₄). El disolvente se evapora y el residuo se lava con metanol. El

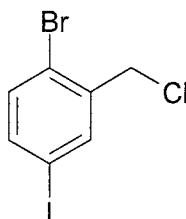
residuo insoluble se separa mediante filtración y se seca para dar el producto blanco.

Rendimiento: 10,0 g (58% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 330/332 (Br) [M+H]⁺

5

Ejemplo VI



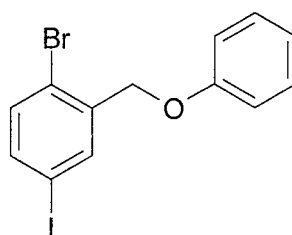
4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno

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

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

15

Ejemplo VII

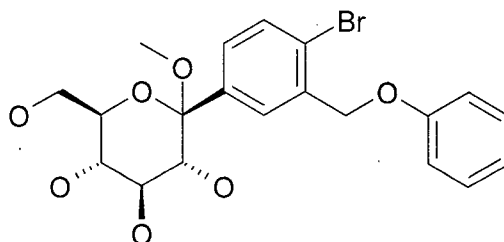


4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno

20 Se añade fenol (13 g) disuelto en una solución acuosa 4 M de KOH (60 ml) a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g) disuelto en acetona (50 ml). Se añade NaI (0,5 g) y la mezcla resultante se agita a 50°C durante una noche. Entonces se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

25

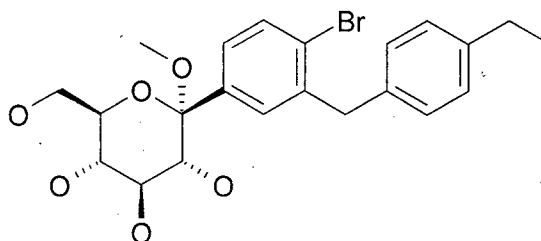
Rendimiento: 38,0 g (79% del valor teórico)

Ejemplo VIII1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

- Una solución 2 M de $i\text{PrMgCl}$ en THF (11 ml) se añade a LiCl seco (0,47 g) suspendido en THF (11 ml). La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que se haya disuelto todo el LiCl . Esta solución se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml), enfriada hasta -60°C en un atmósfera de argón. La solución resultante se calienta a -40°C y después se añade 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona (10,7 g, pureza de 90%) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se calienta hasta -5°C en el baño de refrigeración y se agita durante 30 min más a esta temperatura. Se añade una solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (80 ml) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 ml). Después de agitar la solución de reacción a $35-40^\circ\text{C}$ durante una noche, la solución se neutraliza con NaHCO_3 sólido y el metanol se separa a presión reducida. El resto se diluye con una solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora para proporcionar el producto bruto que se somete a reducción sin purificación adicional. Rendimiento: 7,8 g (93% del valor teórico)

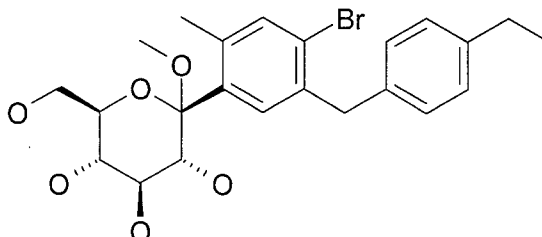
Los siguientes compuestos se pueden obtener de forma análoga al Ejemplo VIII:

- (1) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-benceno



Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 511/513 (Br) [M+HCOO]⁻

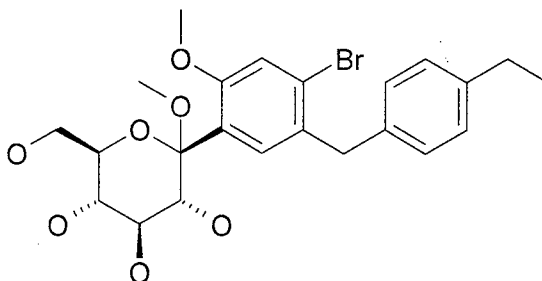
(2) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno



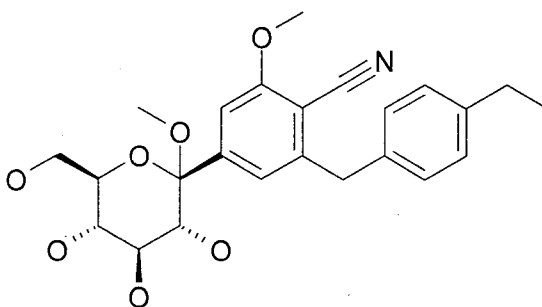
5 Como alternativa, la reacción puede realizarse con 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopirano en lugar de 2,3,4,6-tetra-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano para obtener los productos de adición protegidos de tetra-O-bencilo análogos de este compuesto. Los grupos bencilo pueden retirarse después de la reducción del centro anomérico usando BCl₃ en diclorometano.

10

(3) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benceno



Ejemplo IX



15 6-(4-etilbencil)-2-metoxi-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

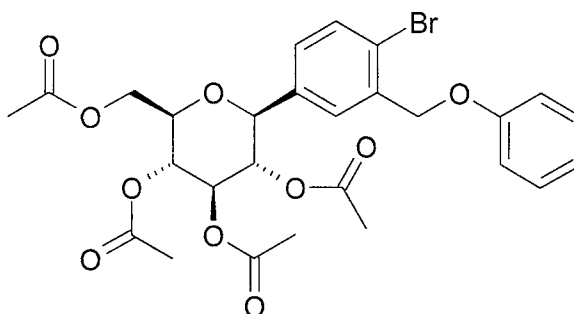
Una solución 1,7 M de *t*BuLi en pentano (18,3 ml), enfriada hasta -78°C, se añade gota a gota a una solución de 1-bromo-4-ciano-5-(4-etil-bencil)-3-metoxi-benceno (5,0 g) en hexano (40 ml) y THF (20 ml) enfriado rápidamente hasta -78°C. También se puede utilizar *n*BuLi o *s*BuLi en lugar de *t*BuLi. Después de que se complete la adición y de 15 min más de agitación, se añade una solución de

20

2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona (90%, 7,9 g) en hexano (30 ml) enfriada a -78°C mediante una aguja de transferencia. La solución resultante se agita a -70°C durante 2 h y después se calienta lentamente hasta -5°C . La reacción se enfría bruscamente con ácido acético al 1% en agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera y se secan (sulfato sódico). Después de la retirada del disolvente, el residuo se disuelve en metanol (50 ml) y se trata con ácido metanosulfónico (2,5 ml) para producir el engarce anomérico más estable deseado. La solución se agita a 50°C durante una noche y luego se neutraliza mediante la adición de NaHCO_3 sólido. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y salmuera y se seca (sulfato sódico). Después de la separación del disolvente, el producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->2:1).
Rendimiento: 0,5 g (7% del valor teórico)

Como alternativa, la reacción puede realizarse con 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranona en lugar de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona para obtener los productos de adición protegidos de tetra-O-bencilo análogos de este compuesto. Los grupos bencilo pueden retirarse después de la reducción del centro anomérico usando BCl_3 en diclorometano.

Ejemplo X



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

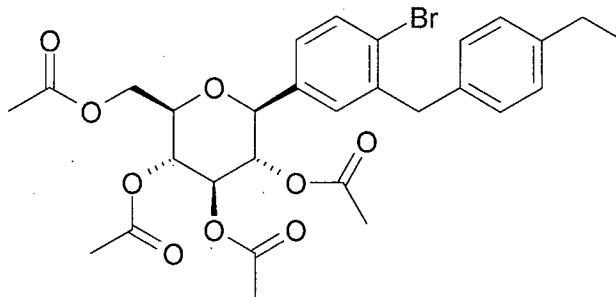
Se añade triflururo-eterato de boro (4,9 ml) a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 ml) en diclorometano (35 ml) y acetonitrilo (50 ml) enfriado hasta -20°C a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de -10°C . La solución resultante se calienta hasta 0°C durante un periodo de 1,5 h y luego se trata con una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla resultante se agita durante 0,5

- h, el disolvente orgánico se separa y el residuo se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se retira. El residuo se recoge en diclorometano (50 ml) y a la solución se le añaden sucesivamente piridina (9,4 ml), anhídrido acético (9,3 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g). La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. Esta solución se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M y se seca sobre sulfato sódico. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo se recristaliza en etanol para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 6,78 g (60% del valor teórico)

- 10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo X:

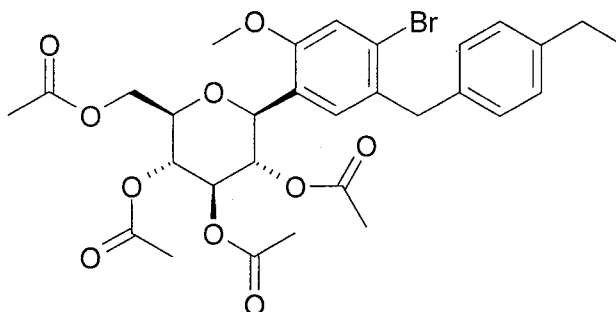
- (1) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



15

- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 622/624 [M+NH₄]⁺

- (2) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benceno



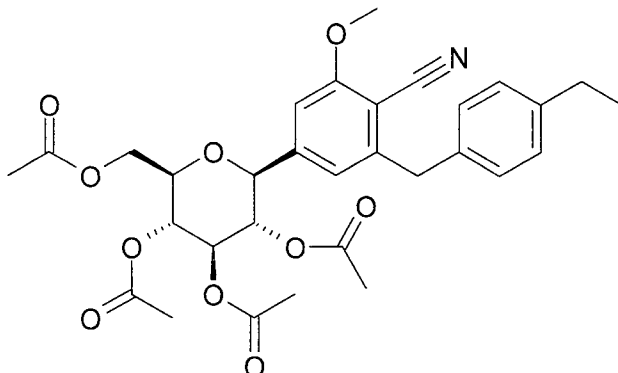
20

- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 652/654 (Br) [M+NH₄]⁺

- (3) 6-(4-etilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-

167

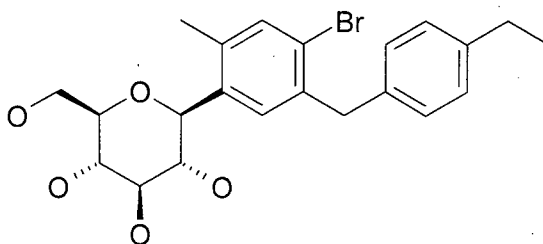
benzonitrilo



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 599 [M+NH₄]⁺

- 5 La reducción se realiza en 6-(4-etilbencil)-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente.

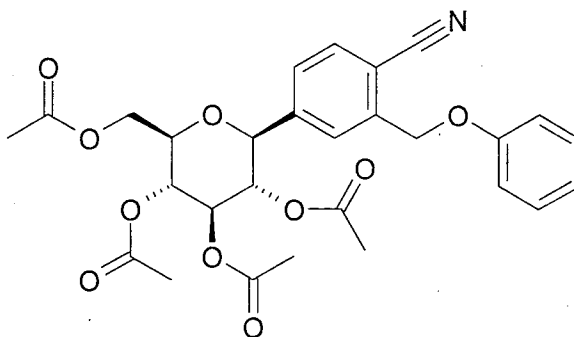
(4) 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 468/470 (Br) [M+NH₄]⁺

- 10 Este compuesto se aísla con los grupos hidroxilo libres después de que finalice la reducción de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo XI



- 15 2-(fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Un matraz cargado con una barra de agitación, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g), cianuro de cinc (1,0 g),

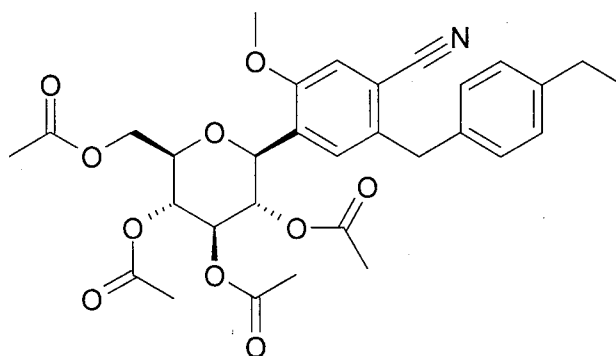
cinc (30 mg), $\text{Pd}_2(\text{dibencilidenoacetona})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (111 mg) se lava abundantemente con argón. Después, se añade NMP desgasificado (12 ml) que contiene agua al 0,1% (como alternativa, se añade el glucósido disuelto en NMP) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtra y el filtrado se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se seca (sulfato sódico), y el disolvente se retira. El residuo se recristaliza en etanol.

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

10 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 557 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

Como alternativa, el compuesto también puede obtenerse empleando los procedimientos descritos en los Ejemplos XII y 3

Ejemplo XII



15

2-(4-etilbencil)-5-metoxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

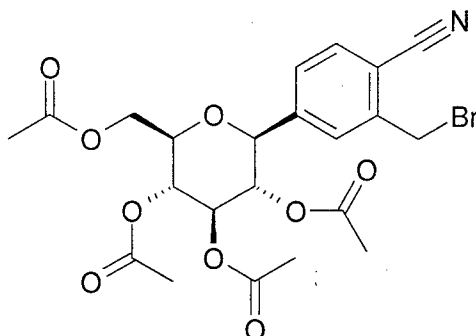
Un matraz cargado con una varilla de agitación, 1-bromo-2-(4-etilbencil)-5-metoxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-benceno (1,6 g), cianuro de cobre (I) (0,56 g) y NMP (10 ml) se agita a 215 °C durante 3 h. Luego se añade agua y el precipitado se separa mediante filtración. El precipitado se disuelve en acetato de etilo (50 ml) y se filtra sobre Celite. El filtrado se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1- $\rightarrow$ 1:2).

20

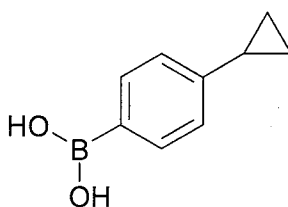
Rendimiento: 1,1 g (75% del valor teórico)

25 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 583 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

Este compuesto también puede prepararse usando los procedimientos descritos para los Ejemplos XI y 3.

Ejemplo XIII2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

- Una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml) se añade a una solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 ml) en ácido acético (10 ml). La solución resultante se agita a 55°C durante 6 h y luego se enfría rápidamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa enfriada de carbonato potásico y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo.
- Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo/ciclohexano (1:5) y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C para dar el producto.
- Rendimiento: 0,52 g (75% del valor teórico)
- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 543/545 (Br) [M+NH₄]⁺

Ejemplo XIVÁcido 4-ciclopropil-fenilbórico

- Se añade gota a gota n-butil-litio 2,5 M en hexano (14,5 ml) a una solución de 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) en THF (14 ml) y tolueno (50 ml) enfriada a -70°C. La solución resultante se agita a -70°C durante 30 min antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 ml). La solución se calienta hasta -20°C y luego se trata con ácido clorhídrico acuoso 4 M (15,5 ml). La mezcla de reacción se calienta adicionalmente hasta la temperatura ambiente y luego se separa la fase acuosa. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas

se secan (sulfato sódico). El disolvente se evapora y el residuo se tritura con una mezcla de éter y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido incoloro.

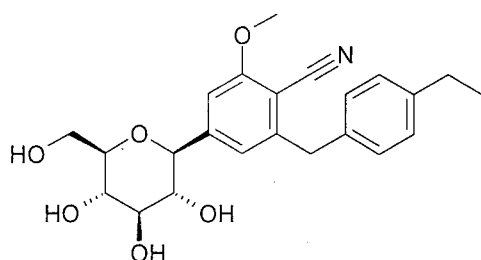
Rendimiento: 2,92 g (60% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁻

5

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo (1): 6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo



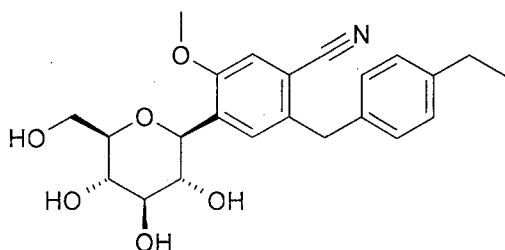
- 10 Una solución acuosa de hidróxido sódico (1,4 ml, 1 mol/l) se añade a 6-(4-etilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo (0,16 g) disuelto en metanol (1 ml) y THF (1 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego se neutraliza con ácido clorhídrico (1 mol/l). Después de separar los disolventes orgánicos, el residuo se diluye con una solución acuosa
- 15 de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato sódico) y el disolvente se evapora. El resto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

Rendimiento: 65 mg (57% del valor teórico).

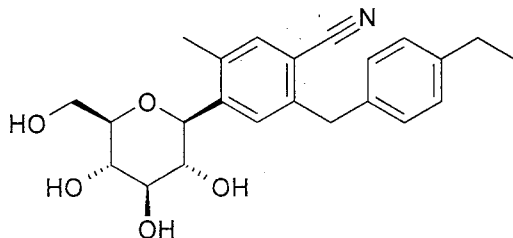
- 20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo 1:

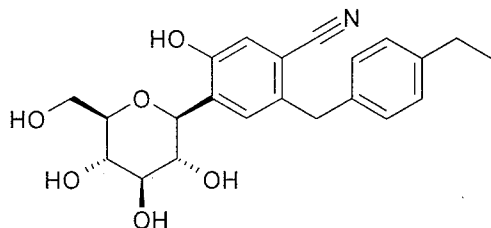
Ejemplo (2): 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo



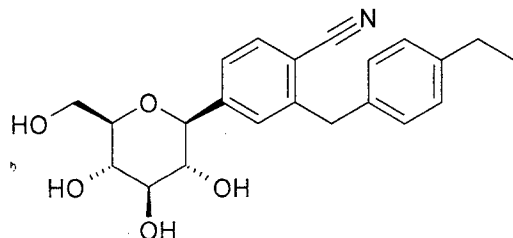
- 25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 431 [M+NH₄]⁺

Ejemplo (3): 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos1-il)-5-metil-benceno

- Un recipiente adecuado para el horno microondas cargado con una barra de agitación, 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno (0,40 g), Ni(CN)₂ (0,10 g) y NMP (4 ml) y lavado abundantemente con argón se calienta en un horno microondas a 220°C durante 1 h. Después, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato sódico) y el disolvente se evapora. El resto se purifica mediante HPLC sobre fase inversa (YMC C18, acetonitrilo/agua).
- 5 Rendimiento: 0,30 g (85% del valor teórico)
- 10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 415 [M+NH₄]⁺

Ejemplo (4): 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo

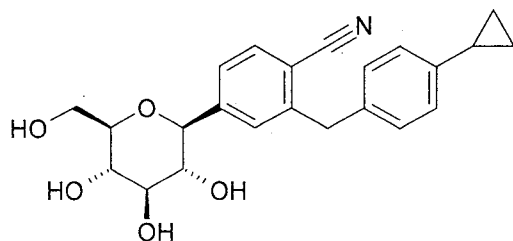
- 15 Una mezcla de 2-(4-etilbencil)-5-metoxi-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,80 g) e hidrocloreuro de piridinio (9,0 g) se calienta a 215°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la solución resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y el disolvente se retira a presión reducida. El
- 20 residuo se disuelve en metanol (10 ml) y se trata con una solución acuosa 4 M de NaOH (2,2 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego se acidifica utilizando ácido clorhídrico (4 mol/l). Después de la separación de los disolventes orgánicos, el residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato sódico) y el disolvente se evapora. El resto se
- 25 purifica mediante HPLC sobre fase inversa (YMC C18, acetonitrilo/agua).
- Rendimiento: 0,25 g (46% del valor teórico)
- Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 398 [M-H]⁻

Ejemplo (5): 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

- Un matraz se carga con una barra de agitación, cinc (10 mg), cianuro de cinc (0,12 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42 mg) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (26 mg) y se pone en una atmósfera de Ar. Después, se añade 1-bromo-2-(4-etilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (1,0 g) disuelto en NMP desgasificado que contiene agua al 0,1% (2 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añade acetato de etilo, la mezcla resultante se filtra y el filtrado se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 . Después de secar (sulfato sódico) la solución orgánica, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se disuelve en metanol (10 ml). Se añade una solución acuosa 4 M de hidróxido potásico (2 ml) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y el metanol se evapora. El residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0→4:1).

Rendimiento: 0,51 g (81% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 401 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

20 Ejemplo (6): 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

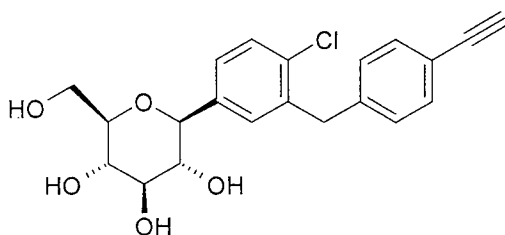
- Un matraz cargado con Ar se carga con una barra de agitación, 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (1,78 g), ácido 4-ciclopropil-fenilborónico (1,00 g), carbonato potásico (1,85 g) y una mezcla 3:1 de acetona desgasificada y agua (22 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min antes de enfriarla en un baño de hielo. Después, se añade

dicloruro de paladio (30 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (20 ml) y se trata con una solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (3,8 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. El metanol se evapora y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

Rendimiento: 0,91 g (76% del valor teórico)

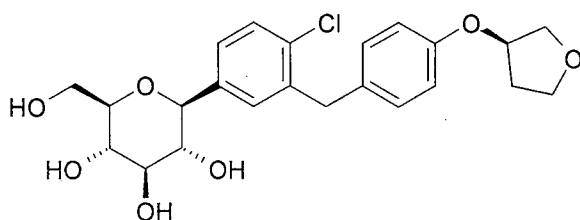
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 413 [M+NH₄]⁺

Ejemplo (7): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno



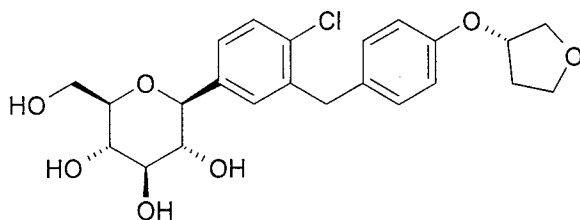
El compuesto (7) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 12 descrito en el documento WO 2005/092877.

Ejemplo (8): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno



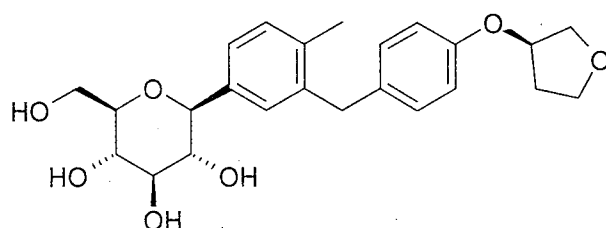
El compuesto (8) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 2 descrito en el documento WO 2005/092877.

Ejemplo (9): 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno



El compuesto (9) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 3 descrito en el documento WO 2005/092877.

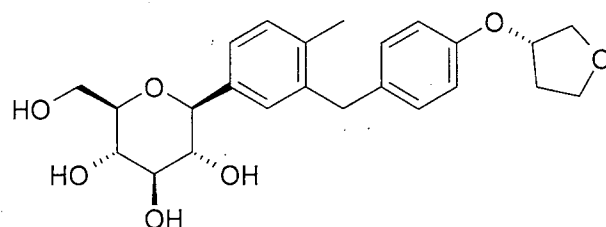
- 5 Ejemplo (10): 1-metil-2-[4-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



El compuesto (10) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 2 descrito en el documento WO 2006/064033.

10

- Ejemplo (11): 1-metil-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



- 15 El compuesto (11) puede prepararse ventajosamente de acuerdo con el ejemplo 3 descrito en el documento WO 2006/064033.

Ejemplos Farmacológicos

- 20 Los siguientes ejemplos muestran el efecto beneficioso sobre el control glucémico de la combinación de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la presente invención en comparación con las monoterapias respectivas. Todos los protocolos experimentales concernientes al uso de animales de laboratorio son revisados por un Comité de Ética Federal y aprobados por autoridades gubernamentales.

1^{er} Ejemplo:

De acuerdo con un primer ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa oral en ratas obesas diabéticas Zucker (ZDF) macho de 9 semanas de edad en ayunas durante una noche (ZDF/Crl-Lepr^{fa}). Se obtiene una muestra antes de la dosificación por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucosa sanguínea con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa sanguínea (n = 5 / grupo). Posteriormente, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5% que contiene HCl 3 mM y Polisorbato 80 al 0,015%) o vehículo que contiene el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV o la combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo con el inhibidor de DPP IV. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa sanguínea en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min, 120 min y 180 min después de la administración de glucosa. Se cuantifica la excursión de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media ± SEM. La prueba de la t de Student bilateral para datos independientes se usa para una comparación estadística del grupo control y los grupos activos.

El resultado se muestra en la Figura 1. "Comp. A" es el inhibidor de DPP IV 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina a una dosis de 1 mg/kg. Comp. B es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (9), es decir 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno, a una dosis de 3 mg/kg. La combinación A + B es la combinación de dicho inhibidor de DPP IV y dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo a las mismas dosis. Los valores P versus el control se indican con símbolos sobre las barras. Los valores P de la combinación versus las monoterapias se indican debajo de la figura (*, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001). El inhibidor de DPP IV reduce la excursión de glucosa en 56%, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo reduce la excursión de glucosa en 51%. La combinación redujo la excursión de glucosa en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en 84%, y esta reducción en el valor de AUC de glucosa es estadísticamente significativa frente a cada monoterapia.

2^o Ejemplo:

De acuerdo con un segundo ejemplo, se realiza un ensayo de tolerancia a la

glucosa oral en ratas Sprague Dawley machos en ayunas durante una noche (Crl:CD(SD)) con un peso corporal de aproximadamente 200 g. Se obtiene una muestra antes de la dosificación por medio de sangrado de la cola. Se mide la glucosa sanguínea con un glucómetro, y los animales se distribuyen aleatoriamente para la glucosa sanguínea (n = 5 / grupo). Posteriormente, los grupos reciben una sola administración oral de vehículo solo (hidroxietilcelulosa acuosa al 0,5% que contiene Polisorbato 80 al 0,015%) o vehículo que contiene el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo o el inhibidor de DPP IV o la combinación del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo con el inhibidor de DPP IV. Los animales reciben una carga de glucosa oral (2 g/kg) 30 min después de la administración del compuesto. Se mide la glucosa sanguínea en la sangre de la cola 30 min, 60 min, 90 min y 120 min después de la administración de glucosa. Se cuantifica la excursión de glucosa calculando el valor de AUC de glucosa reactiva. Los datos se presentan como media $\pm$ SEM. Las comparaciones estadísticas se realizan mediante la prueba de la t de Student.

El resultado se muestra en la Fig. 2. "Comp. A" es el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (9), es decir 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno, se administra a una dosis de 3 mg/kg. El inhibidor de DPPIV saxagliptina se administra a una dosis de 0,3 mg/kg. En la combinación, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y saxagliptina se administran juntos a las mismas dosis que en las respectivas monoterapias. Los valores P versus el control se indican con símbolos sobre las barras. (*, $p < 0,05$). El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y saxagliptina reduce la excursión de glucosa en 21% y 12%, respectivamente, aunque la reducción no es estadísticamente significativa en estos animales no diabéticos. La combinación reduce la excursión de glucosa en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en 50%, y esta reducción en el valor de AUC de glucosa es estadísticamente significativa.

3^{er} Ejemplo:

En un tercer ejemplo se emplea el mismo equipo experimental que en el segundo ejemplo según se describe aquí antes. El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo (9), es decir 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno, se administra a una dosis de 3 mg/kg. El inhibidor de DPPIV sitagliptina se administra a una dosis de 10 mg/kg. En la combinación, el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y sitagliptina se

5 administran juntos a las mismas dosis que en las respectivas monoterapias. El resultado se muestra en la Figura 3, en donde "Comp. A" es dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranoislo (9). Los valores P versus el control se indican con símbolos sobre las barras. (*, $p < 0,05$). El derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y sitagliptina reduce la excursión de glucosa en 21% y 16%, respectivamente, aunque la reducción no es estadísticamente significativa en estos animales no diabéticos. La combinación reduce la excursión de glucosa en el ensayo de tolerancia a la glucosa oral en 51%, y esta reducción en el valor de AUC de glucosa es estadísticamente significativa.

10

Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes ejemplos de formulaciones, que pueden obtenerse de forma análoga a métodos conocidos en la técnica, sirven para ilustrar la presente invención más en profundidad sin restringirla a los contenidos de estos ejemplos. El término "sustancia activa" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la invención, es decir, se refiere a un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con esta invención o a un inhibidor de DPP IV de acuerdo con esta invención o a una combinación de dicho derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo con dicho inhibidor de DPP IV, seleccionada, por ejemplo, entre las combinaciones 1 a 176 que se muestran en la Tabla 1. Formulaciones adicionales adecuadas para los inhibidores de DPP IV de la realización A pueden ser las formulaciones descritas en la solicitud WO 2007/128724, cuya descripción se incorpora en la presente memoria en su totalidad. Otras formulaciones adecuadas para los inhibidores de DPP IV de la realización B pueden ser las formulaciones que están disponibles en el mercado, o formulaciones descritas en las solicitudes de patente citadas anteriormente en el párrafo "antecedentes de la invención", o las descritas en la bibliografía, por ejemplo, como se describe en expediciones actuales de "Rote Liste®" (Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany) o de "Physician's Desk Reference".

30

Ejemplo 1: Ampolla seca que contiene 75 mg de sustancia activa por 10 ml

Composición:

Sustancia activa	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
35 agua para inyecciones hasta	10,0 ml

Preparación:

Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza. Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyecciones.

5

Ejemplo 2: Ampolla seca que contiene 35 mg de sustancia activa por 2 ml

Composición:

	Sustancia activa	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
10	agua para inyecciones hasta	2,0 ml

Preparación:

Se disuelven la sustancia activa y el manitol en agua. Después de envasar, la solución se liofiliza.

15

Para producir la solución lista para usar, el producto se disuelve en agua para inyecciones.

Ejemplo 3: Comprimido que contiene 50 mg de sustancia activa

Composición:

20	(1) Sustancia activa	50,0 mg
	(2) Lactosa	98,0 mg
	(3) Almidón de maíz	50,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
25		215,0 mg

Preparación:

Se mezclan entre sí (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

30

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 4: Comprimido que contiene 350 mg de sustancia activa

35

Preparación:

- 74 -

	(1) Sustancia activa	350,0 mg
	(2) Lactosa	136,0 mg
	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
5	(5) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Se mezclan entre sí (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se añade (5) al material granulado seco. A partir de esta mezcla se forman comprimidos biplanares, con caras en ambos lados y con una muesca de división en un lado.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 5: Cápsulas que contienen 50 mg de sustancia activa

15 Composición:

	(1) Sustancia activa	50,0 mg
	(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) Lactosa en polvo	50,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>

20 160,0 mg

Preparación:

Se tritura (1) con (3). Esta trituración se añade a la mezcla de (2) y (4) con mezcla vigorosa. Esta mezcla en polvo se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 en una máquina de llenado de cápsulas.

Ejemplo 6: Cápsulas que contienen 350 mg de sustancia activa

Composición:

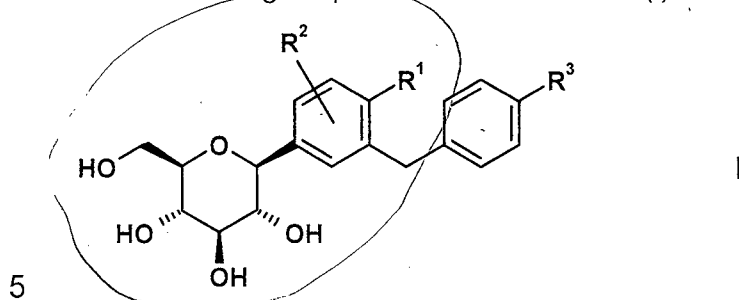
	(1) Sustancia activa	350,0 mg
30	(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
	(3) Lactosa en polvo	30,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparación:

35 Se tritura (1) con (3). Esta trituración se añade a la mezcla de (2) y (4) con

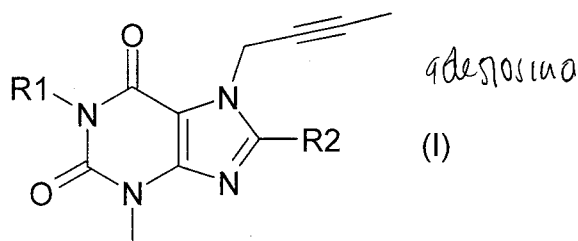
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I)

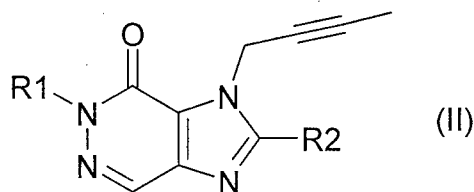


en la que R¹ se refiere a Cl, metilo o ciano; R² se refiere a H, metilo, metoxi o hidroxilo y R³ se refiere a etilo, ciclopropilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi,

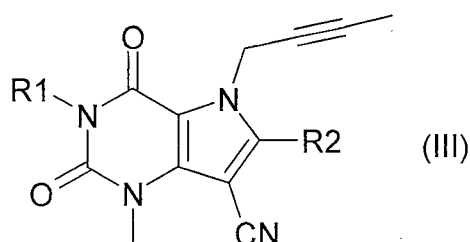
- o bien, en una primera realización (realización A), junto con
10 un inhibidor de DPP-IV de fórmula (I)



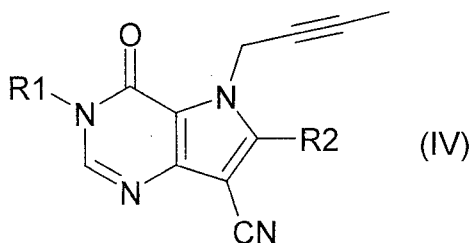
o de fórmula (II)



- 15 o de fórmula (III)



o de fórmula (IV)



- donde **R1** se refiere a ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y **R2** se refiere a 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable;
- o, en una segunda realización (realización **B**), junto con un inhibidor de DPP IV seleccionado entre el grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, denagliptina,
- (2*S*)-1-[[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2*S*)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
- (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,
- (1((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,
- (2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, y
- (*R*)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo,
- o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo se selecciona entre el grupo de compuestos (1) a (11):

- (1) 6-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-metoxi-benzonitrilo,
- (2) 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metoxi-benzonitrilo,
- (3) 1-ciano-2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-metil-benceno,
- (4) 2-(4-etilbencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-5-hidroxi-benzonitrilo,
- (5) 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
- (6) 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno,
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno,
- (9) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-benceno,
- (10) 1-metil-2-[4-((*R*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, y
- (11) 1-metil-2-[4-((*S*)-tetrahidrofurano-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el inhibidor de DPP IV se selecciona entre el grupo que consiste en

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 2-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona,
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina,
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-

xantina,

1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina y

1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el inhibidor de DPP IV se selecciona entre el grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

10

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición es adecuada para la combinación o el uso simultáneo o secuencial del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV.

15

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV están presentes en una sola forma de dosificación.

20

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque cada uno del derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo y el inhibidor de DPP IV están presentes en una forma de dosificación separada.

25

8. Método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.

35

185-

9. Método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.
10. Método para prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde una alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, resistencia a la insulina y/o síndrome metabólico hasta diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.
11. Método para prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de la diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva periférica arterial, en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.
12. Método para reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.
13. Método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de células beta pancreáticas y/o la reducción de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta

pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de secreción de insulina pancreática en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP
5 IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.

14. Método para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anómala de grasa en el hígado en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de
10 benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.

15. Método para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en combinación o de manera alternada con un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación
20 1, 3 ó 4.

16. Uso de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15.

25 17. Uso de un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3 para la preparación de un medicamento para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15.

18. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una de las
30 reivindicaciones 1 a 7 para la elaboración de un medicamento para
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa sanguínea en ayunas, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso,
35 obesidad y síndrome metabólico; o

- mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática posprandial y/o la hemoglobina glicosilada HbA1c; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico hasta la diabetes mellitus de tipo 2; o
- 5 - prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo de complicaciones de la diabetes mellitus, tales como cataratas y enfermedades micro- y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia de tejidos, arteriosclerosis, infarto de miocardio,
- 10 accidentes cerebrovasculares y enfermedad oclusiva periférica arterial; o
- reducir el peso corporal o prevenir un aumento del peso corporal o facilitar una reducción del peso corporal; o
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o
- 15 mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática; o
- para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado; o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la
- 20 hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;
- en un paciente que lo necesite.

- 19. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18 donde el paciente es un individuo al que
- 25 se le ha diagnosticado una o más de las afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, obesidad visceral y obesidad abdominal.

- 20. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18 donde el paciente es un individuo que
- 30 muestra una, dos o más de las siguientes afecciones:
- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor que 110 mg/dl, en particular mayor que 125 mg/dl;
- (b) una concentración de glucosa en plasma posprandial igual o mayor que 140 mg/dl;
- 35 (c) un valor de HbA1c igual o mayor que 6,5%, en particular igual o mayor que

8,0%.

21. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en el que el paciente es un individuo en el que están presentes una, dos, tres o más de las siguientes afecciones:
- (a) obesidad, obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
 - (b) nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dl,
 - (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes de sexo femenino, y < 50 mg/dl en pacientes de sexo masculino,
 - (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm de Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm de Hg,
 - (e) un nivel de glucosa sanguínea en ayunas ≥ 110 mg/dl.
22. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en el que el paciente es un individuo para el que está contraindicada la monoterapia con metformina y/o que tiene una intolerancia contra la metformina a dosis terapéuticas.
23. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en el que el paciente es un individuo con control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con un inhibidor de SGLT2, en particular un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.
24. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 15 o uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en el que el paciente es un individuo con control glucémico insuficiente a pesar de la monoterapia con un inhibidor de DPP IV, en particular un inhibidor de DPP IV de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 4.

Resumen

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE
BENCENO SUSTITUIDO CON GLUCOPIRANSILO**

5

La invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo junto con un inhibidor de DPP IV, que es adecuada en el tratamiento o prevención de una o más afecciones seleccionadas entre diabetes mellitus de tipo

10 1, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa e hiperglucemia. Además, la presente invención se refiere a métodos para prevenir o tratar trastornos metabólicos y afecciones relacionadas.

15

20

25

30

35 WPCL9255/ID.163903

Figura 1

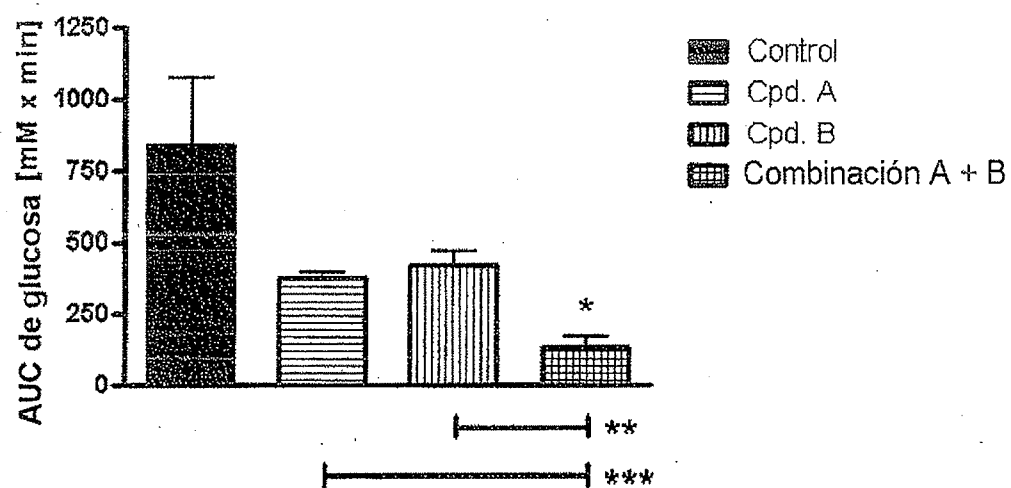


Figura 2

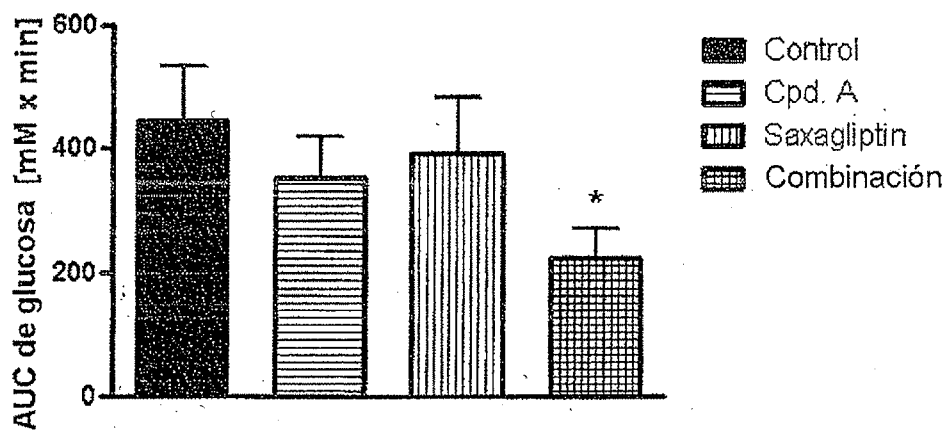
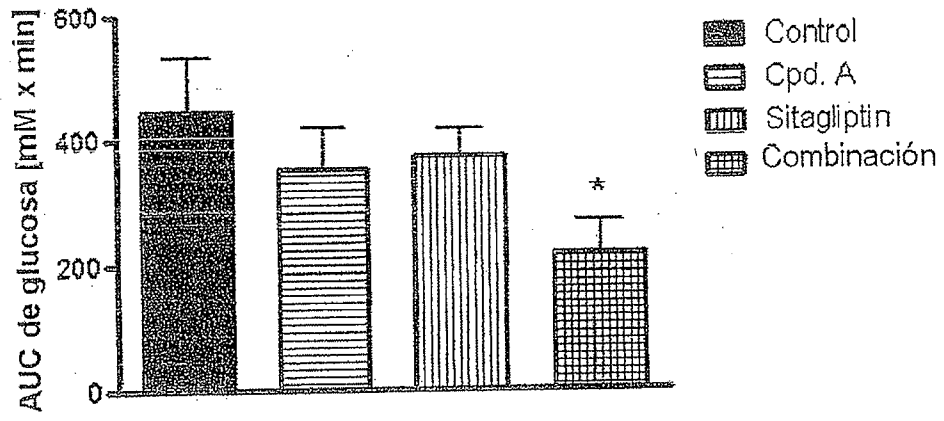


Figura 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/060736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/70 A61K31/7034
ADD. A61P3/10 A61P3/04 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/092877 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application page 1; page 2, line 20-page 6, line 29; page 42, last par.; page 43, par.1,2,4; page 44, line 3; page 67, line 28-page 68, line 8; page 67-page 79, compounds;	1-24
X	WO 2005/049022 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PRATLEY RICHARD [US]; FOL) 2 June 2005 (2005-06-02) page 10/11; claims; ----- -/--	17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2008

Date of mailing of the international search report

28/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hörtner, Michael

193

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/060736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 586 571 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 19 October 2005 (2005-10-19) page 5, par.40; page 43, par.314; -----	17
X	US 2007/060530 A1 (CHRISTOPHER RONALD J [US] ET AL) 15 March 2007 (2007-03-15) cited in the application page 2, par.17; page 14/15, par.168; -----	17
X	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HAUER NORBERT [DE]; HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) cited in the application page 10, comp.4; page 26, last par.; page 71; -----	17
X	WO 2005/116014 A (PFIZER PROD INC [US]; HULIN BERNARD [US]; PIOTROWSKI DAVID WALTER [US]) 8 December 2005 (2005-12-08) cited in the application page 4, par.2-3; page 29; -----	17
X,P	US 2007/299076 A1 (PIOTROWSKI DAVID W [US] ET AL) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application page 2, par.20-21; page 16, par.144; -----	17
X	WO 2005/000848 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BOEHRINGER MARKUS [CH]; KUHN BERND [CH]; MATTE) 6 January 2005 (2005-01-06) cited in the application page 2, par.1+2; page 8; -----	17
X	WO 2006/029769 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LANGK) 23 March 2006 (2006-03-23) cited in the application page 17/18; page 19, lines 15/15; page 33, lines 20-26; page 35, lines 1-6; -----	17
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/060736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/040625 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS S A [CH]; THOMAS ABRAHAM [IN]; GOPALAN BALASU) 20 April 2006 (2006-04-20) cited in the application page 1, last par.; page 28/29; page 84, examples 42-44; -----	17
X	WO 03/037327 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 8 May 2003 (2003-05-08) cited in the application page 2, last par.-page 3, par.1; page 16, lines 8/9; page 19, lines 38/39; -----	17
X	WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM [DE]; HI) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application page 11, par.2; page 47, last par.; page 49, lines 24-29; page 52, lines 10-14; page 57, last par.; page 58, par.1-2; -----	17
X	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; LANGKOPF ELK) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application page 36, last par.; page 154, lines 29-32; page 165, lines 20-24; page 186, lines 5-9; -----	17
X	EP 1 406 873 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 14 April 2004 (2004-04-14) cited in the application page 3, par.10; page 9, par.96; page 15, par.130; -----	17
X,P	WO 2007/128761 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DUGI) 15 November 2007 (2007-11-15) cited in the application	17
Y,P	page 6, lines 9-26; page 7-11; page 19, lines 1-14; -----	1-24
X	US 2002/137903 A1 (ELLSWORTH BRUCE [US] ET AL) 26 September 2002 (2002-09-26) page 2, par.20; page 3, par.24; page 8, par.110; -----	16
	----- -/--	

195.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/060736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/114390 A1 (WASHBURN WILLIAM N [US] ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) page 4, par.40; page 37, par.421; -----	16
X,P	WO 2007/093610 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ECKHA) 23 August 2007 (2007-08-23) cited in the application	16
Y,P	page 2; page 24, last par.-page 26, par.1; page 49-62, compounds; -----	1-24
X,P	WO 2008/055870 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 15 May 2008 (2008-05-15) cited in the application	16
Y,P	page 32, last par.-page 33, par.2; page 34, par.2; page 59; page 60; page 61; page 63 -----	1-24
Y,P	WO 2008/055940 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MANUC) 15 May 2008 (2008-05-15) page 1-2; page 4, lines 20-29; page 5-6; page 5/6, compounds 2,3,10,12; page 18/19; -----	1-24
A	EP 1 500 403 A (AJINOMOTO KK [JP]) 26 January 2005 (2005-01-26) page 9; page 37; example III, V; -----	1-24
A	ANONYMOUS: "Addendum 1 to "The use of stems in the selection of International Nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances""[Online] 19 June 2007 (2007-06-19), pages 1-3, XP007906327 Retrieved from the Internet: URL: http://www.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14141e/s14141e.pdf [retrieved on 2008-11-11] page 2, paragraph 1 -----	1-24

198.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/060736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005092877	A	06-10-2005	AR 048041 A1	22-03-2006
			AU 2005225511 A1	06-10-2005
			BR PI0508830 A	14-08-2007
			CA 2557801 A1	06-10-2005
			JP 2007522143 T	09-08-2007
			JP 2007246544 A	27-09-2007
			JP 2008208127 A	11-09-2008
			KR 20060133021 A	22-12-2006
WO 2005049022	A	02-06-2005	AU 2004290897 A1	02-06-2005
			BR PI0416628 A	16-01-2007
			CA 2545641 A1	02-06-2005
			EP 1686994 A2	09-08-2006
			JP 2007511487 T	10-05-2007
			KR 20060109911 A	23-10-2006
			MX PA06005518 A	17-08-2006
EP 1586571	A	19-10-2005	AR 048055 A1	29-03-2006
			AT 401320 T	15-08-2008
			AU 2004318013 A1	13-10-2005
			BR PI0418639 A	29-05-2007
			CA 2559302 A1	13-10-2005
			DK 1586571 T3	10-11-2008
			HK 1083338 A1	31-10-2008
			JP 3895349 B2	22-03-2007
			JP 2005263780 A	29-09-2005
			JP 4068118 B2	26-03-2008
			JP 2006298933 A	02-11-2006
			JP 2007314551 A	06-12-2007
			KR 20070008620 A	17-01-2007
			WO 2005095381 A1	13-10-2005
US 2007060530	A1	15-03-2007	NONE	
WO 2004050658	A	17-06-2004	AU 2003293757 A1	23-06-2004
			CA 2508233 A1	17-06-2004
			EP 1569936 A1	07-09-2005
			JP 2006514980 T	18-05-2006
			UY 28103 A1	30-06-2004
WO 2005116014	A	08-12-2005	AR 049894 A1	13-09-2006
			AU 2005247684 A1	08-12-2005
			BR PI0510284 A	30-10-2007
			CA 2566108 A1	08-12-2005
			EP 1753748 A1	21-02-2007
			JP 2007537231 T	20-12-2007
			KR 20070009699 A	18-01-2007
			NL 1029015 C2	16-05-2006
			NL 1029015 A1	15-11-2005
			UY 28892 A1	30-12-2005
US 2007299076	A1	27-12-2007	AR 061548 A1	03-09-2008
			WO 2007148185 A2	27-12-2007
WO 2005000848	A	06-01-2005	AU 2004251830 A1	06-01-2005
			BR PI0411713 A	08-08-2006
			CA 2529443 A1	06-01-2005
			CN 1809568 A	26-07-2006

197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/060736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000848 A		HK 1093503 A1 JP 4160616 B2 JP 2007506655 T KR 20060015656 A MA 27883 A1 MX PA05013904 A UA 82242 C2 US 2004259903 A1	23-05-2008 01-10-2008 22-03-2007 17-02-2006 02-05-2006 24-02-2006 25-03-2008 23-12-2004
WO 2006029769 A	23-03-2006	CA 2576294 A1 DE 102004044221 A1 EP 1797093 A1 JP 2008513390 T US 2006079541 A1	23-03-2006 16-03-2006 20-06-2007 01-05-2008 13-04-2006
WO 2006040625 A	20-04-2006	AR 053415 A1 AU 2005293266 A1 BR PI0516340 A EP 1799639 A1 JP 2008515962 T KR 20070073887 A	09-05-2007 20-04-2006 16-09-2008 27-06-2007 15-05-2008 10-07-2007
WO 03037327 A	08-05-2003	AU 2002338902 B2 BR 0213539 A CA 2463709 A1 HR 20040344 A2 HU 0402107 A2 JP 2005511557 T KR 20050037486 A MA 26342 A1 MX PA04003759 A NO 20041709 A NZ 531942 A US 2003130281 A1 US 2007259925 A1 UY 27518 A1 YU 34404 A	03-08-2006 19-10-2004 08-05-2003 28-02-2005 28-02-2005 28-04-2005 22-04-2005 01-10-2004 23-07-2004 23-04-2004 29-09-2006 10-07-2003 08-11-2007 30-05-2003 17-08-2006
WO 2005085246 A	15-09-2005	AR 047614 A1 AU 2005219508 A1 BR PI0507873 A CA 2555050 A1 EP 1758905 A1 JP 2007522251 T KR 20070006780 A UY 28749 A1	25-01-2006 15-09-2005 24-07-2007 15-09-2005 07-03-2007 09-08-2007 11-01-2007 30-09-2005
WO 2004018468 A	04-03-2004	AU 2003253418 A1 BR PI0313648 A CA 2496249 A1 CN 1675212 A EP 1532149 A2 HR 20050157 A2 JP 2006503013 T KR 20050058375 A MX PA05001684 A UY 27946 A1	11-03-2004 08-05-2007 04-03-2004 28-09-2005 25-05-2005 31-05-2006 26-01-2006 16-06-2005 19-04-2005 31-03-2004

198

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/060736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1406873	A	14-04-2004	AT 374181 T AU 2002322344 B2 BR 0210644 A CA 2450722 A1 CZ 20033521 A3 DE 60222667 T2 ES 2296979 T3 HU 0400321 A2 JP 3909056 B2 JP 2004535445 T JP 2006306886 A JP 2007063286 A MX PA03011907 A NZ 529973 A PL 367527 A1 WO 03002531 A2	15-10-2007 11-08-2005 20-07-2004 09-01-2003 12-05-2004 17-07-2008 01-05-2008 30-08-2004 25-04-2007 25-11-2004 09-11-2006 15-03-2007 26-03-2004 27-01-2006 21-02-2005 09-01-2003
WO 2007128761	A	15-11-2007	AR 060757 A1 US 2007281940 A1 UY 30321 A1	10-07-2008 06-12-2007 02-01-2008
US 2002137903	A1	26-09-2002	US 6414126 B1	02-07-2002
US 2003114390	A1	19-06-2003	NONE	
WO 2007093610	A	23-08-2007	AR 059489 A1 AU 2007216452 A1 CA 2635838 A1 EP 1989191 A1 US 2008058379 A1	09-04-2008 23-08-2007 23-08-2007 12-11-2008 06-03-2008
WO 2008055870	A	15-05-2008	NONE	
WO 2008055940	A	15-05-2008	NONE	
EP 1500403	A	26-01-2005	AU 2003231517 A1 CA 2484306 A1 WO 03090783 A1	10-11-2003 06-11-2003 06-11-2003

o, en una segunda realización (realización **B**), junto con un inhibidor de DPP IV seleccionado entre el grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, denagliptina,
(2S)-1-([2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-([1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluorometil-pirrolidin-2-ona,
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona,
(1((3S,4S)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona,
(2S,4S)-1-[2-([[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,
y
(R)-2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo,
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Figure 1

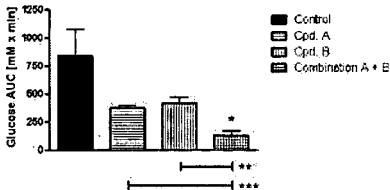


Figure 1

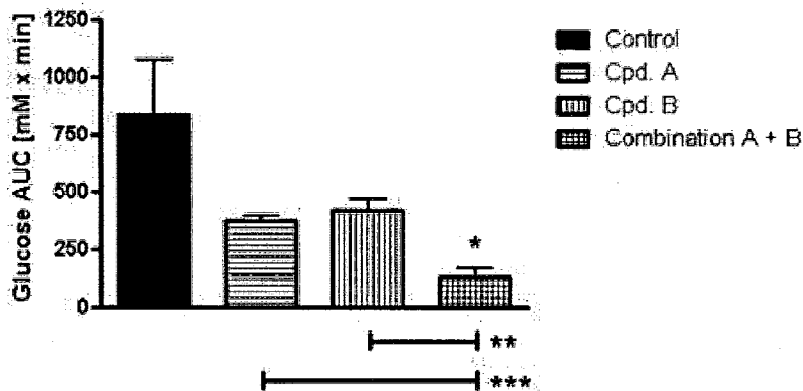
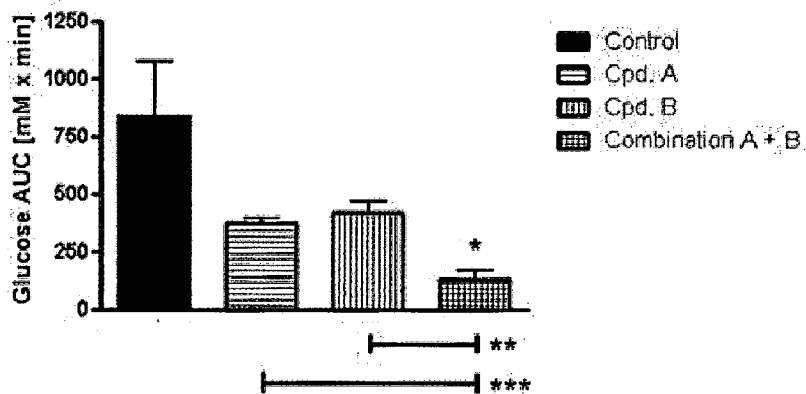


Figure 1



201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 5.633
FECHA : ENERO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012795- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:06:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325815291	25/01/2010	43,937,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 09255-841-139-0

202

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 4,313
FECHA : ENERO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012795- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:06:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325671032	18/01/2010	47,164.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	907,000.00

TOTAL : \$ 907,000.00

SON: NOVECIENTOS SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09285-841-139-0



No. 10-012795- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:06:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 202

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

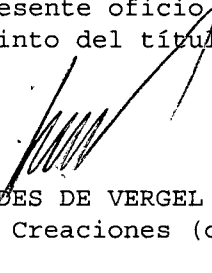
REFERENCIA	Radicación No.	10 12795
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/060736
	Fecha inicio fase nacional	16/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0477,9

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpall