



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



OS

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

NOVA
RGT

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-46030

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

TERAPIA COMBINADA CON INHIBIDORES DE SGLT-2 Y SUS

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

Forma 36-2009



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046030- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:22:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

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 GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Alireza MANUCHEHRI**
1 Wainwright Close,
Wokingham,
Berkshire RG40 1PE,
Reino Unido

3. **Peter EICKELMANN**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

2. **Klaus DUGI**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

4. **Leo THOMAS**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/062023

Fecha: 8 de noviembre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/055940 A3

Fecha: 15 de mayo de 2008

6

Título (54)

TERAPIA COMBINADA CON INHIBIDORES DE SGLT-2 Y SUS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/341

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

9 de noviembre de 2006

(31) Número de Solicitud

60/865,099

9

Comprobante de pago No.: 09-29,817

Fecha: 20 de abril de 2009

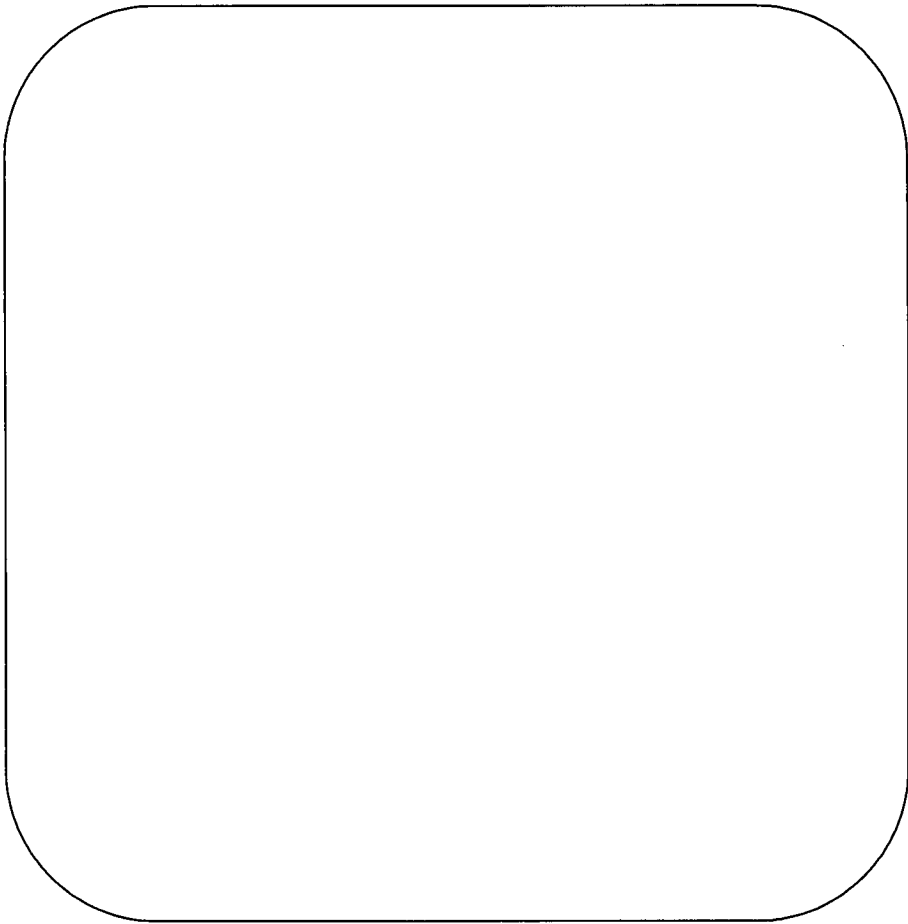
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ 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



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/055940 A3

Descripción:

Páginas 58 en el idioma original

Páginas 44 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor Alireza MANUCHEHRI.
4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de la adición de los Inventores Klaus DUGI, Peter EICKELMANN y Leo THOMAS.
5. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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

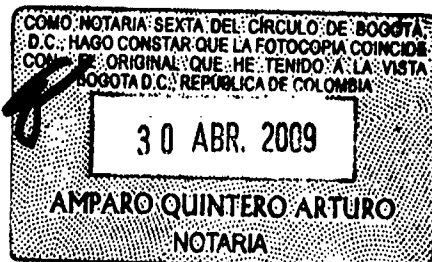
US \$ 6.-

US \$ 100.-

US \$ 1 x DM 1.60



DM 169.60 PAGADO



BOLETA EN SERIE INCONTINUA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Boletín
051005

COPIA FIDELITAR
DOCUMENTARIO DE SERVICIO
LAS FUNCIONES INDICADAS

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
MAY 05 - 4 A 11:44

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CUZ AMPARO QUINTERO ARTURO
BOGOTÁ D.C.
Asesoración No. 57 y 58

BOGOTÁ
EDIFICIO SIV
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

56

For patents, utility models, industrial design,
trademarks, commercial names, trade emblem,
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseño
industriales, marcas de fábrica, nombre
comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

925
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,
ejercen 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, enseñanzas, 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 ppg.

ppg.

Dr. Dieter Laudien
Signature

Dr. Gerhard Huber
Firma

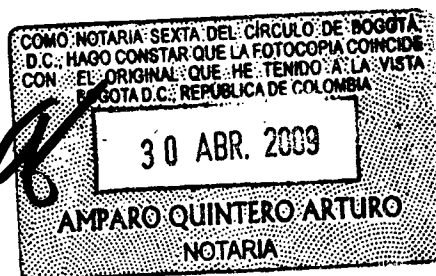
Ingelheim am Rhein
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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 CÓNsul 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.

Due a consular certification on the company which grants it is in actual exercise of the persons who execute the act to do so. To this effect, please move the above facts (1), (2), (3).

67

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 Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~schweizer~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung ges.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation

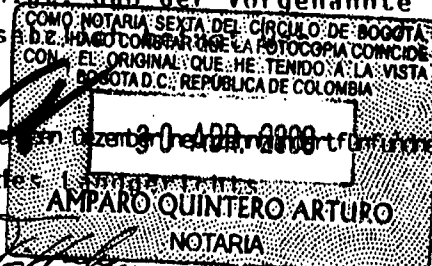
(Wert: DM 500,-)
JV Kost O. v. 28.7.1957
BGBl. I S. 881
DM

13. DEZ. 1995
Mainz, den



Mainz, den dreizehnten Dezember 1995
Der Präsident des Landratsamtes


(Dr. Hans Paul Tillerberg)



7

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:)

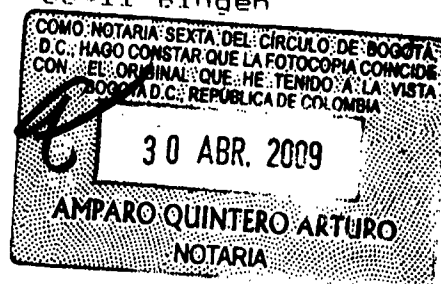
Legalización

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., domiciliado en 55127 Mainz,
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

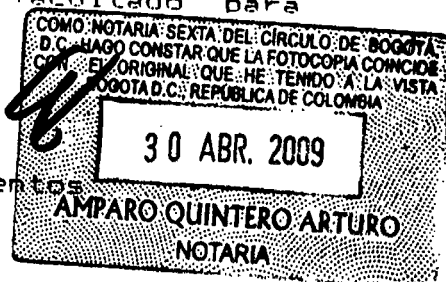
Prof. Dr. Weirich

(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 novecientos
noventa y cinco



Resolución No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
30 ABRIL AL 30 JUNIO RATZMOZ ATODON 30
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tötter)

COINCIDE CON LA REGISTRACION
EN ESTA NOTARIA
08 ENF 1988

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 antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
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 HERREN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Firma manuscrita]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



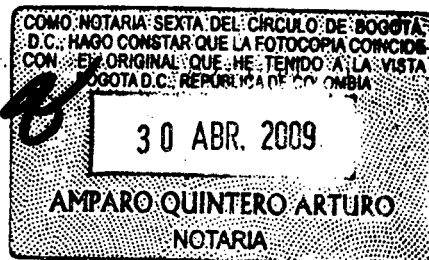
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

1496 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA COINCIDE CON LA REGISTRADA
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS FIRMAS DE INICIACION



TELEFAX: (57) (1) 3-9850
TELEX: 45479 CAVE CO
7231740 7275 CAVE IIC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA R, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CARLES: CAVELEVES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

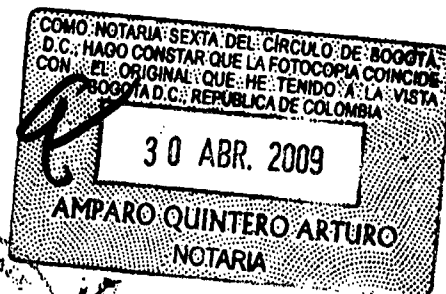
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

2877927
438019

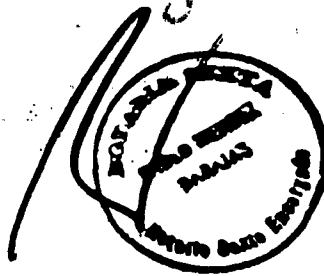
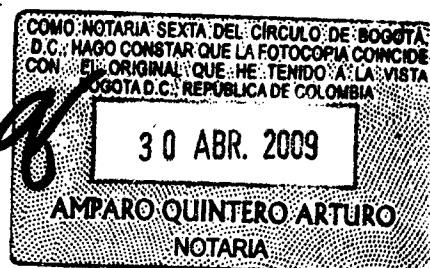
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

[Signature]

[Signature]



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/055940 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/341 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/062023

(22) International Filing Date:

8 November 2007 (08.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/865,099 9 November 2006 (09.11.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **MANUCHEHRI, Alireza** [IR/GB]; Boehringer-Ingelheim Limited, Ellesfield Avenue, Bracknell, Bracknell Berkshire RG12 8YS (GB).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, 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, 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), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

30 October 2008

(15) Information about Correction:

Previous Correction:

see Notice of 24 July 2008

(54) Title: COMBINATION THERAPY WITH SGLT-2 INHIBITORS AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to a pharmaceutical composition comprised of one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) in combination with one or more therapeutic agents which is suitable for the treatment of metabolic disorders including type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome.

WO 2008/055940 A3

12

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/055940 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/341 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/062023

(22) International Filing Date:
8 November 2007 (08.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/865,099 9 November 2006 (09.11.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MANUCHEHRI,
Alireza [IR/GB]; Boehringer-Ingelheim Limited, Elles-
field Avenue, Bracknell, Bracknell Berkshire RG12 8YS
(GB).

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingelheim
GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
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, 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),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(48) Date of publication of this corrected version:
24 July 2008

(15) Information about Correction:
see Notice of 24 July 2008

(54) Title: COMBINATION THERAPY WITH SGLT-2 INHIBITORS AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to a pharmaceutical composition comprised of one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) in combination with one or more therapeutic agents which is suitable for the treatment of metabolic disorders including type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome.

WO 2008/055940 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/055940 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/341 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/062023

(22) International Filing Date:
8 November 2007 (08.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/865,099 9 November 2006 (09.11.2006) US
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): MANUCHEHRI, Alireza [IR/GB]; Boehringer-Ingelheim Limited, Ellesfield Avenue, Bracknell, Bracknell Berkshire RG12 8YS (GB).

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, 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, 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), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, ME, MG, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM only): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 2008/055940 A2

(54) Title: COMBINATION THERAPY WITH SGLT-2 INHIBITORS AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to a pharmaceutical composition comprised of one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) in combination with one or more therapeutic agents which is suitable for the treatment of metabolic disorders including type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome.

COMBINATION THERAPY WITH SGLT-2 INHIBITORS AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to sodium dependent glucose co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in combination with other active ingredients, their pharmaceutical compositions, processes for preparing them and their use in the treatment of metabolic diseases such as type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia and related diseases.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Metabolic diseases and associated disorders are becoming increasingly prevalent. In particular, type 2 diabetes mellitus (T2DM) a metabolic disease, 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.

20

Most orally available antidiabetic drugs that are on the market or in the late-stage of clinical development, predominantly target one of the following modes of action:

25

- Reduction in endogenous glucose production by the liver: *biguanides* (e.g. *metformin*)
- Promoting insulin secretion from β -cells with residual function: *sulfonylureas*, *meglitinides*
- Reduction in peripheral insulin resistance: *thiazolidinediones* (TZD)
- Delaying glucose absorption from the gut: *α -glucosidase inhibitors*

30

- Promoting glucose-dependent insulin secretion, suppressing elevated glucagon levels, and delaying gastric emptying: *incretin mimetics* (e.g. *exenatide*), *amylin analogues* (e.g. *pramlintide*), *dipeptidyl peptidase IV inhibitors* (e.g. *sitagliptin*)

5 Despite targeting various modes of action, the first three substance classes are remarkably similar in efficacy with regard to glycaemic control (~1.0-1.5% absolute reduction of HbA1c, if the mean baseline is $\geq 8.0\%$). However, as their modes of action differ, they are suitable for combination treatment.

10 The efficacy of specific inhibitors of glucose absorption (intestinal α -glucosidase inhibitors, prototype *acarbose*) with regard to glycemic control is less than that of the aforementioned other mechanisms of action.

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 proximal tubuli along the sodium gradient ⁽¹⁾. There are at least 3 SGLT isoforms that differ in their 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, 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).

(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;
 5 (4) Pajor AM, Wright EM (1992) *J Biol. Chem.* 267(6):3557-3560;
 (5) Zhou, L. et al. (2003) *J. Cell. Biochem.* 90:339-346;
 (6) Diez-Sampedro, A. et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(20), 11753-11758;
 (7) Tabatabai, N.M. (2003) *Kidney Int.* 64, 1320-1330;
 (8) Curtis, R.A.J. (2003) *US Patent Appl.* 2003/0054453;
 10 (9) Bruss,M. and Bonisch,H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank Acc. No. AJ305237);
 (10) Rossetti, L. Et al. (987) *J. Clin. Invest.* 79, 1510-1515;
 (11) Gouvea, W.L. (1989) *Kidney Int.* 35(4):1041-1048.

15 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
 20 increase in cardiovascular disease risk.

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 and monitoring to adjust the dose of their insulin.

25 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
 30 over time and this was attributed to deterioration of β -cell function. Importantly,

17

intensive treatment was not associated with a significant reduction in macrovascular complications, i.e. cardiovascular events.

5 US 20050209166 (Ser. No. 11/080,150) describes novel glucopyranosyl-substituted phenyl derivatives. The glucopyranosyl-substituted phenyl derivatives are suitable for the treatment of metabolic diseases.

10 Glucopyranosyloxy- substituted aromatic groups and the preparation thereof and their possible activity as SGLT-2 inhibitors are known from published International applications WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 and US application US 2003/0114390 the contents of which are incorporated herein.

15 Therefore there is an unmet medical need for methods, medicaments and pharmaceutical compositions with good efficacy with regard to glycemic control, with regard to disease-modifying properties and with regard to reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

20 **SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention is directed to a pharmaceutical composition comprised of one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) in combination with one or more therapeutic agents which is suitable for the treatment of metabolic disorders.

25

More particularly, the present invention is directed to a pharmaceutical composition wherein the SGLT-2 inhibitor compound is an Active Ingredient A compound as described herein in combination with an Active Ingredient B compound as described herein for the treatment of metabolic disorders.

30

In another embodiment of the invention the metabolic disorder is selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and the metabolic syndrome.

The Active Ingredients can be administered in a single pharmaceutical composition or administered individually. In one embodiment, a pharmaceutical composition according to the invention is suitable for combined or simultaneous or sequential use of the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s). In one embodiment, the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s) are present in a single dosage form. In another embodiment, the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s) are present each in a separate dosage form.

The present invention is also directed to a composition comprising a Glucopyranosyl-substituted phenyl derivatives selected from the group of compounds 1-17:

- (1) 1-chloro-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene
- (2) 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (3) 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (4) 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydrofuran-2-on-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (5) 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclobutyloxy-benzyl)-benzene
- (6) 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclohexyloxy-benzyl)-benzene

- (7) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (8) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (10) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (11) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(2-trimethylsilyl-ethyl)-benzyl]-benzene
- (12) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene
- (13) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (14) 1-fluoro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene
- (15) 1-(β -D-glucopyranos-1-yl)-3-(4-ethynyl-benzyl)-benzene
- (16) 1-ethynyl-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethoxy-benzyl)-benzene
- (17) 1-methoxy-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene

or a prodrug thereof wherein one or more hydroxyl groups of the β -D-glucopyranosyl group are acylated with groups selected from (C₁₋₃-alkyl)carbonyl, (C₁₋₆-alkyl)oxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl, phenyloxycarbonyl and
 5 phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-oxycarbonyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

in combination with at least one second therapeutic agent 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.

The present invention is also directed to methods for treating and prevention metabolic disorders using the pharmaceutical compositions of the invention.

The present invention is also directed to a method of treating a metabolic disease selected
5 from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired
glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity,
including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal
obesity, and metabolic syndrome said method comprised of the step of administering to a
10 patient in need thereof a combination of an Active Ingredient A with an Active Ingredient
B in a therapeutic amount in a patient in need thereof.

The present invention is also directed to the use of a pharmaceutical composition
according to the present invention for the manufacture of a medicament for a therapeutic
or preventive method as disclosed herein. In one aspect, the present invention is also
15 directed to the use of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative disclosed herein
for the manufacture of a medicament for use in a method disclosed herein. In another
aspect, the present invention is also directed to use of a second therapeutic agent
disclosed herein for the manufacture of a medicament for use in a method disclosed
herein.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Due to the low affinity of SGLT-2 towards glucose, inhibition of this transporter will be
effective in hyperglycemic states, thereby limiting the danger of hypoglycemia in treated
25 patients, since this is prevented by the remaining (high affinity) activity of SGLT-1. This
is supported by the fact that patients with a homozygous defect in the SGLT-2 gene show
renal glucosuria, but have normal plasma glucose levels and are otherwise healthy.

Therefore, SGLT-2 inhibitors, due to their unique mode of action, are expected to lower
30 blood glucose and HbA1c with a low associated risk of hypoglycaemia. Furthermore,
given that the excretion of glucose in urine as a result of SGLT-2 inhibition may cause

mild diuresis (as seen in individuals with congenital SGLT-2 deficiency), the use of Glucopyranosyl-substituted phenyl derivatives in combination with insulin and TZD, drugs that are known to cause fluid retention, may be of special interest. This potential attribute may be particularly important in the management of diabetic patients in the acute phase of myocardial infarction. Such patients are susceptible to acute heart failure secondary to fluid retention as a result of the insulin therapy which is currently recommended for these patients in the treatment guidelines.

A beneficial therapeutic effect, particularly an additive or over-additive effect or an overall reduction of side effects of therapy, is desirable in the treatment of metabolic diseases and particularly diabetes mellitus, in patients whose glycemic control is poor or suboptimal on one antidiabetic agent, those with the metabolic syndrome, prediabetes/impaired glucose tolerance, obesity, and metabolic conditions linked to obesity and insulin resistance such as polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Administration of one or more of the Active Ingredients A and an Active Ingredient B can have an additive or over-additive effect of the pharmaceutical combinations according and provide for dose reduction, side-effect reduction and/or interval extension when compared to the individual Active Ingredient A and Active Ingredient B used in monotherapy in the usual way. The effects mentioned above are observed both when the two active substances are administered simultaneously in a single active substance formulation and when they are administered successively in separate formulations. In the case of Active Ingredient B being an injectable, especially a biological agent, other benefits of adding Active Ingredient A may be seen. For example, cost reduction by way of interval and/or dose reduction.

Definitions

The term "obesity" is defined as the condition wherein the individual has a BMI equal to or greater than 30 kg/m². According to a WHO definition the term obesity may be categorized as follows: the term "class I obesity" is the condition wherein the BMI is

22

equal to or greater than 30 kg/m² but lower than 35 kg/m²; 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 "**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.

- 10 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 euglycemic-hyperinsulinemic clamp test. The ratio of insulin to glucose is determined within the scope of a combined insulin-glucose infusion technique. There
- 15 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 the 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. In this method it is not
- 20 possible to distinguish between hepatic and peripheral insulin resistance.

- 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
- 25 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 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
- 30 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, coronary heart disease (CHD).

The term "**HbA1c**" refers to the product of a non-enzymatic glycation of the haemoglobin beta 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 %, preferably < 6.0 % 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 %, preferably < 6.0 %, 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 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 are present:

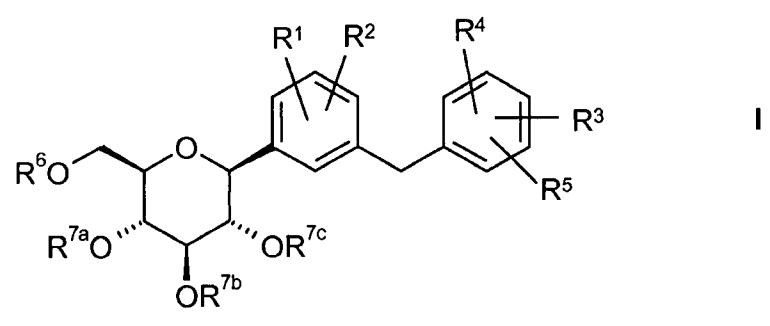
24

- 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 ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women;
- 2. Triglycerides: ≥ 150 mg/dL
- 5 3. HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men
- 4. Blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85)
- 5. Fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL

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.

15 **A) Active Ingredient A Compounds which may be used according to the invention**

Active Ingredient A compounds are typically SGLT-2 inhibitor compounds. Suitable Active Ingredient A compounds include compounds chosen from those disclosed in US Patent application US20050209166 the contents of which is incorporated herein by reference in its entirety. The pharmaceutical compositions according to the invention can be SGLT-2 inhibitors compounds of formula I:



wherein

25 R¹ is selected from the definitions of the group A and

if R³ is selected from the definitions of the group B, R¹ may additionally also be selected from the meanings hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkynyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl-C₁₋₄-alkoxy, C₂₋₄-alkynyl-C₁₋₄-alkoxy, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₅₋₇-cycloalkenyl-C₁₋₄-alkyl, a methyl group substituted by 1 to 3 fluorine atoms, an ethyl group substituted by 1 to 5 fluorine atoms, C₁₋₄-alkoxy, a methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms, an ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms, a C₁₋₄-alkyl group substituted by a hydroxy or C₁₋₃-alkoxy group, a C₂₋₄-alkoxy group substituted by a hydroxy or C₁₋₃-alkoxy group, C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy or hydroxy,

while in the above-mentioned cycloalkyl and cycloalkenyl rings one or two methylene groups may be replaced independently of one another by O or CO, and

R² denotes hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, cyano or nitro, while the alkyl or alkoxy group may be mono- or polysubstituted by fluorine, and

R³ is selected from the definitions of the group B and

if R¹ is selected from the definitions of the group A, R³ may additionally also be selected from the meanings hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₄-alkenyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkynyl-C₁₋₄-alkyl, C₂₋₄-alkenyl-C₁₋₄-alkoxy, C₂₋₄-alkynyl-C₁₋₄-alkoxy, C₃₋₇-cycloalkyl, C₅₋₇-cycloalkenyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl, C₅₋₇-cycloalkenyl-C₁₋₄-alkyl, C₃₋₆-cycloalkylidenmethyl, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, aryl, aryl-C₁₋₃-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₃-alkyl, aryloxy, aryl-C₁₋₃-alkyl-oxy, a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms, a C₂₋₄-alkyl or C₂₋₄-alkoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms, a C₁₋₄-alkyl group substituted by a cyano group, a C₁₋₄-alkyl group substituted by a hydroxy or C₁₋₃-alkyloxy group, cyano, carboxy, C₁₋₃-

28

alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C₁₋₃-alkylamino)carbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl, (C₁₋₄-alkyl)carbonylamino, C₁₋₄-alkylsulphonylamino, C₁₋₄-alkylsulphanyl, C₁₋₄-alkylsulphinyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, arylsulphonylamino, aryl-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or arylsulphonyl,

R⁴, R⁵ independently of one another denote hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, cyano, nitro, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, methyl or methoxy substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

A denotes C₂₋₆-alkyn-1-yl, C₂₋₆-alken-1-yl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₅₋₇-cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C₁₋₄-alkyl)piperazin-1-ylcarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroarylaminocarbonyl, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl, heteroaryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl, amino, C₁₋₄-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)amino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-on-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-on-1-yl, morpholin-4-yl, morpholin-3-on-4-yl, piperazin-1-yl, 4-(C₁₋₃-alkyl)piperazin-1-yl, C₁₋₄-alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, C₃₋₇-cycloalkyloxy, C₅₋₇-cycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C₁₋₄-alkylsulphinyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, C₃₋₇-cycloalkylsulphanyl, C₃₋₇-cycloalkylsulphinyl, C₃₋₇-cycloalkylsulphonyl, C₅₋₇-cycloalkenylsulphanyl, C₅₋₇-cycloalkenylsulphinyl, C₅₋₇-cycloalkenylsulphonyl, arylsulphanyl, arylsulphinyl, arylsulphonyl, heteroarylsulphanyl, heteroarylsulphinyl, heteroarylsulphonyl, cyano or nitro,

while the above-mentioned alkynyl and alkenyl groups may be mono- or polysubstituted by fluorine or chlorine, and

the above-mentioned alkynyl and alkenyl groups may be mono- or disubstituted by identical or different groups L1, and

5 the above-mentioned cycloalkyl and cycloalkenyl rings independently of one another may be mono- or disubstituted by substituents selected from fluorine and C₁₋₃-alkyl, and

10 in the above-mentioned cycloalkyl and cycloalkenyl rings one or two methylene groups may be replaced independently of one another by O, S, CO, SO, SO₂ or NR^N,

B denotes tri-(C₁₋₄-alkyl)silyl-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkyn-1-yl, C₂₋₆-alken-1-yl, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)amino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-on-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-on-1-yl, morpholin-4-yl, morpholin-3-on-4-yl, 15 piperazin-1-yl, 4-(C₁₋₃-alkyl)piperazin-1-yl, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, nitro, C₃₋₁₀-cycloalkyloxy, C₅₋₁₀-cycloalkenyloxy, C₃₋₁₀-cycloalkylsulphanyl, C₃₋₁₀-cycloalkylsulphinyl, C₃₋₁₀-cycloalkylsulphonyl, C₅₋₁₀-cycloalkenylsulphanyl, C₅₋₁₀-cycloalkenylsulphinyl, C₅₋₁₀-cycloalkenylsulphonyl, arylsulphanyl, arylsulphinyl, heteroarylsulphanyl or 20 heteroarylsulphinyl,

while the above-mentioned alkynyl and alkenyl groups may be mono- or polysubstituted by fluorine or chlorine, and

25 the above-mentioned alkynyl and alkenyl groups may be mono- or disubstituted by identical or different groups L1;

30 while the above-mentioned cycloalkyl and cycloalkenyl rings may be mono- or disubstituted independently of one another by substituents selected from fluorine and C₁₋₃-alkyl, and

in the above-mentioned cycloalkyl and cycloalkenyl rings one or two methylene groups may be replaced independently of one another by O, S, CO, SO, SO₂ or NR^N,

5 R^N denotes H, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or C₁₋₄-alkylsulphonyl,

10 L1 independently of one another are selected from among hydroxy, cyano, nitro, C₃₋₇-cycloalkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₄-alkylcarbonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₄-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroarylaminocarbonyl, C₁₋₄-alkoxycarbonyl, aryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl, heteroaryl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₄-alkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C₁₋₄-alkylsulphanyl, arylsulphanyl, heteroarylsulphanyl, C₁₋₄-alkylsulphiny, arylsulphiny, heteroarylsulphiny, C₁₋₄-alkylsulphonyl, 15 arylsulphonyl and heteroarylsulphonyl; and

20 L2 independently of one another are selected from among fluorine, chlorine, bromine, iodine, C₁₋₃-alkyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, C₁₋₃-alkoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy and cyano; and

25 R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} independently of one another have a meaning selected from among hydrogen, (C₁₋₁₈-alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-alkyl)oxycarbonyl, arylcarbonyl and aryl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl,

while by the aryl groups mentioned in the definition of the above groups are meant phenyl or naphthyl groups which may be mono- or disubstituted independently of one another by identical or different groups L2; and

by the heteroaryl groups mentioned in the definition of the above groups are meant a pyrrolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, quinoliny, isoquinoliny or tetrazolyl group,

5 or is meant a pyrrolyl, furanyl, thienyl or pyridyl group, wherein one or two methyne groups are replaced by nitrogen atoms,

or is meant an indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, quinoliny or isoquinoliny group, wherein one to three methyne groups are replaced by nitrogen atoms,

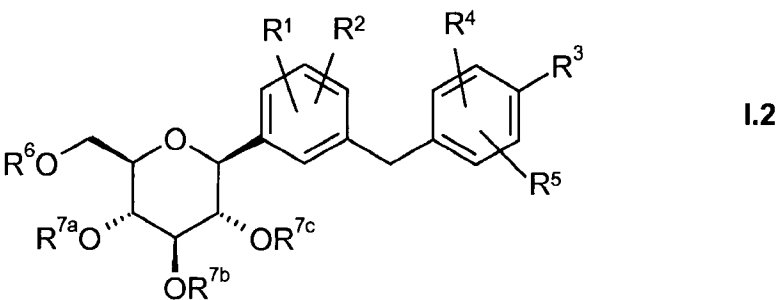
10

while the above-mentioned heteroaryl groups independently of one another may be mono- or disubstituted by identical or different groups L2;

while, unless otherwise stated, the above-mentioned alkyl groups may be straight-chain
15 or branched,

the tautomers, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof and the salts thereof.

In another embodiment, Active Ingredient A is comprised of: Glucopyranosyl-
20 substituted phenyl of general formula I.2



wherein the groups R¹ to R⁶ and R^{7a}, R^{7b} and R^{7c} are defined as immediately above.

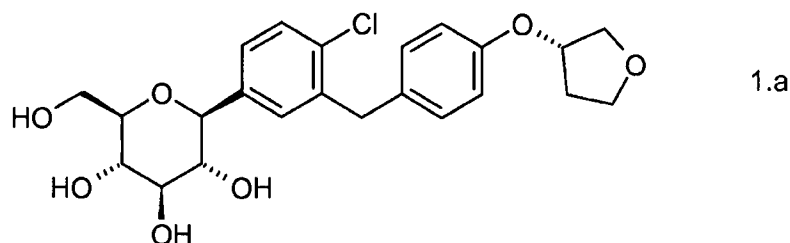
25

More particularly, an Active Ingredient A compound can be selected from the group consisting of:

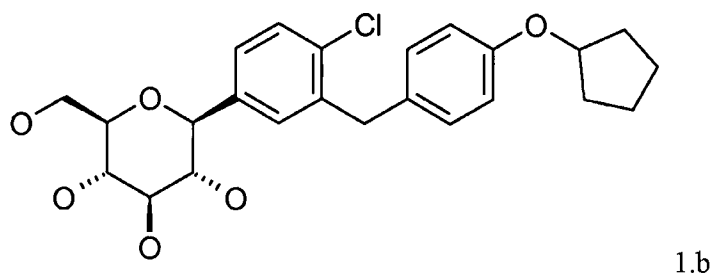
- (1) 1-chloro-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene
- (2) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (3) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (4) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydrofuran-2-on-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (5) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclobutyloxy-benzyl)-benzene
- (6) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclohexyloxy-benzyl)-benzene
- (7) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (8) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (10) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene
- (11) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(2-trimethylsilyl-ethyl)-benzyl]-benzene
- (12) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene
- (13) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene
- (14) 1-fluoro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene

- (15) 1-(β-D-glucopyranos-1-yl)-3-(4-ethynyl-benzyl)-benzene
- (16) 1-ethynyl-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethoxy-benzyl)-benzene
- (17) 1-methoxy-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene

In another embodiment, Active Ingredient A is 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene (hereinafter referred to as “Compound 1.a”) and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.a:

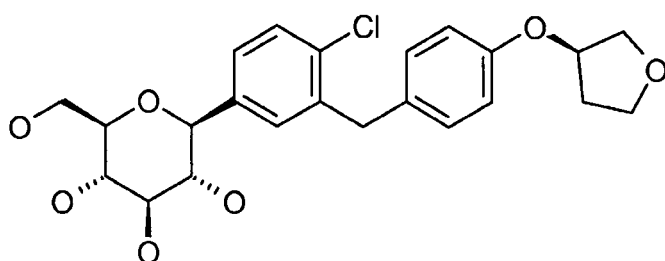


In another embodiment, Active Ingredient A is 1-chloro-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene (hereinafter referred to as “Compound 1.b”) and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.b:



In another embodiment, Active Ingredient A is 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene (hereinafter referred to as "Compound 1.c") and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.c:

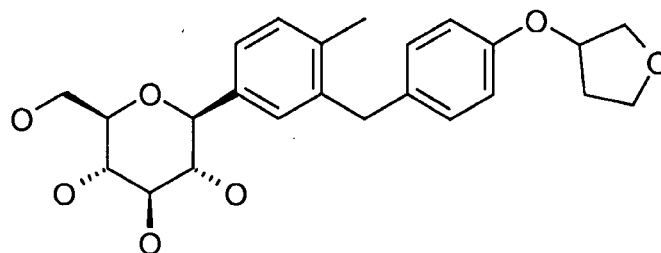
5



1.c

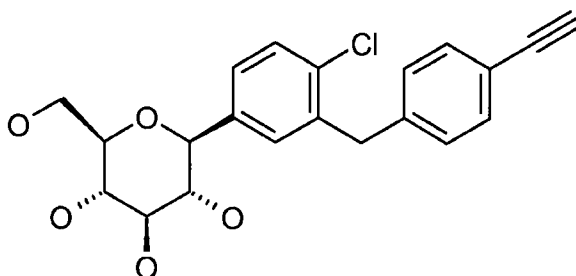
In another embodiment, Active Ingredient A is 1-(β -D-glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene (hereinafter referred to as "Compound 1.d") and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.d:

10



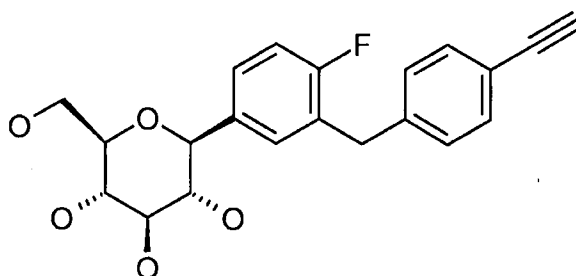
1.d

15 In another embodiment, Active Ingredient A is 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene (hereinafter referred to as "Compound 1.e") and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.e:



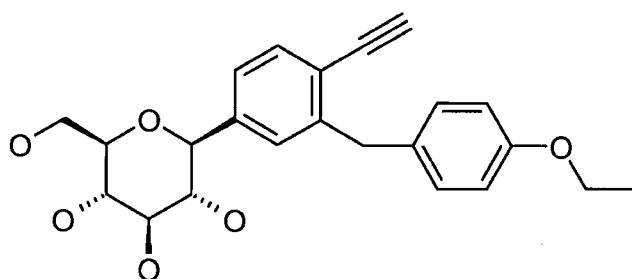
1.e

- In another embodiment, Active Ingredient A is 1-fluoro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene (hereinafter referred to as “Compound 1.f”) and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.f:



1.f

- 10 In another embodiment, Active Ingredient A is 1-ethynyl-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethoxy-benzyl)-benzene (hereinafter referred to as “Compound 1.g”) and described in the international patent application WO 2005/092877 having the chemical structure according to formula 1.g:



1.g

15

B) Active Ingredient B Inhibitor compounds which may be used according to the invention.

Active Ingredients B compounds which are suitable for such combinations include for example those which potentiate the therapeutic effect of SGLT-2 inhibitor compounds
5 such as Active Ingredient A compounds. Therapeutic agents which are suitable for such a combination include, for example, antidiabetic agents such as metformin, sulphonylureas (e.g. glibenclamide, tolbutamide, glymepiride), meglitinides (e.g. nateglinide, repaglinide), PPAR-gamma-agonists (e.g. rosiglitazone, pioglitazone), and antagonists (e.g. SR-202), PPAR-gamma/alpha modulators (e.g. KRP 297), alpha-
10 glucosidase inhibitors (e.g. acarbose, voglibose).

Preferably, the Active Ingredient B compound is selected from the following groups of Active Ingredient B's consisting of:

- a) biguanides,
- 15 b) sulfonylureas, (SU)
- c) thiazolidinediones (TZD, PPAR gamma agonists)
- d) alpha-glucosidase blockers,
- e) insulin and insulin analogues,
- f) GLP1 and GLP1 analogues,
- 20 g) PPAR gamma modulators including PPAR gamma antagonists and PPAR gamma partial agonists (e.g. metaglidasen),
- h) PPAR gamma/alpha modulators,
- i) glucose-dependent insulintropic polypeptide agonists,
- j) beta-3 agonists, and
- 25 k) glucokinase activators.

Examples of (a) biguanides are metformin, phenformin and buformin. SGLT-2 Inhibitors in combination with metformin can improve glycemic control and may act synergistically with metformin to reduce weight that has overall beneficial effects on the metabolic
30 syndrome which is commonly associated with T2DM.

Examples of (b) sulfonylureas are glibenclamide, tolbutamide, glymepiride, glipizide, glyburide, gliclazide. As the efficacy of SUs wears off over the course of treatment, adding an SGLT-2 Inhibitor to an SU may offer additional benefit to the patient in terms of better glycemic control. Also, treatment with SUs is normally associated with gradual weight gain over the course of treatment and weight reducing capability of SGLT-2 Inhibitor that has been shown in pre-clinical studies, can minimize this side effect of the treatment with an SU and improve the metabolic syndrome. This combination may also allow a reduction in the dose of SU which may translate into less hypoglycemia which is an undesirable side effect of SUs.

10

Examples of (c) thiazolidindiones are pioglitazone, rosiglitazone, troglitazone and ciglitazone, especially pioglitazone and rosiglitazone. Expected additional benefits from the combination of an SGLT-2 Inhibitor and TZDs are synergistic reduction in blood glucose (better glycemic control), improvement of fluid retention caused by TZDs and nullifying weight gain associated with the use of TZDs.

15

Examples of (d) alpha-glucosidase blockers are miglitol, acarbose and voglibose. Combining an SGLT-2 Inhibitor to alpha-glucosidase blockers will add to their blood glucose lowering effect and may allow a reduction in the dose of the alpha-glucosidase blocker that are commonly associated with unpleasant gastro-intestinal side effects, thereby making it more tolerable and improve the patient's compliance with the treatment.

20

Examples of (e) insulins and insulin analogues are human insulin, insulin lispro, insulin glusilin, recombinant insulins such as insulin aspart, NPH insulin, insulin detemir, insulin zinc suspension and insulin glargin. The use of insulin is commonly associated with weight gain as a result of the anabolic effects of insulin as well as fluid retention. Combining an SGLT-2 Inhibition with insulin will achieve a better glycemic control with lower doses of insulin. Given SGLT-2 Inhibitors mechanism of action, they are likely to ameliorate the fluid retention and edema associated with insulin use.

25

30

An example of (f) GLP1 and GLP1 analogues is exendin-4 (exenatide). Combining an SGLT-2 inhibitor with a GLP-1 analogue is expected to improve glycemic control and add to GLP-1 analogue weight reducing effect.

- 5 An example of (g) PPAR gamma modulators is metaglidasen. Combining an SGLT-2 inhibitor with a PPAR gamma modulator is expected to improve glycemic control.

Examples of (h) PPAR gamma/alpha modulators are tesaglitazar, muraglitazar and KRP297. Combining an SGLT-2 inhibitor with a PPAR gamma/alpha modulator is
10 expected to improve glycemic control.

Examples of (i) glucose-dependent insulintropic polypeptide agonists are pramlintide and amylin. Combining an SGLT-2 inhibitor with these compounds is expected to improve glycemic control.
15

Examples of (j) beta-3 agonists are ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron and FMP825. Combining an SGLT-2 inhibitor with a beta-3 agonist is expected to improve glycemic control.

- 20 An example of (k) glucokinase activators, is PSN010 (OSI Pharmaceuticals). Combining an SGLT-2 inhibitor with a glucokinase activator is expected to improve glycemic control.

Other examples of suitable Active Ingredient B compounds that can be used in
25 combination with an Active Ingredient A compounds are inhibitors of protein tyrosinephosphatase 1, substances that affect deregulated glucose production in the liver, such as e.g. inhibitors of glucose-6-phosphatase, or fructose-1,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylase, glucagon receptor antagonists and inhibitors of phosphoenol pyruvate carboxykinase, glycogen synthase kinase or pyruvate dehydrokinase, lipid
30 lowering agents such as for example HMG-CoA-reductase inhibitors (e.g. simvastatin, atorvastatin), fibrates (e.g. bezafibrate, fenofibrate), nicotinic acid and the derivatives

thereof, PPAR-alpha agonists, PPAR-delta agonists, ACAT inhibitors (e.g. avasimibe) or cholesterol absorption inhibitors such as, for example, ezetimibe, bile acid-binding substances such as, for example, cholestyramine, inhibitors of ileac bile acid transport, HDL-raising compounds such as CETP inhibitors or ABC1 regulators or active
 5 substances for treating obesity, such as sibutramine or tetrahydrolipostatin, orlistat, dexfenfluramine, axokine, antagonists of the cannabinoid1 receptor, MCH-1 receptor antagonists, MC4 receptor agonists, NPY5 or NPY2 antagonists or β 3-agonists such as SB-418790 or AD-9677 and agonists of the 5HT2c receptor.

10 **Other Aspects of the combinations**

The invention also relates to pharmaceutical preparations, containing one or more Active Ingredient A and Active Ingredient B, or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof, optionally combined with conventional excipients and/or carriers.

15 Any reference to the abovementioned SGLT-2 and/or Active Ingredient A and B includes any "pharmaceutically acceptable derivatives" thereof which refers to any pharmaceutically acceptable salt or ester of a compound of this invention, or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or
 20 indirectly), a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof. A pharmacologically active metabolite shall be understood to mean any Active Ingredient A or B of the invention capable of being metabolized enzymatically or chemically.

25 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfuric
 30 and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal

(e.g., sodium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)⁴⁺ salts.

In addition, the compounds of this invention include prodrugs of SGLT-2 and Active
5 Ingredient A and B compounds. Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical transformation, are modified to produce compounds of the invention. Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a prodrug of this invention is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound B of the invention, thereby imparting the desired pharmacological
10 effect.

For therapeutic use, the pharmaceutical combinations of one or more Active Ingredient A and Active Ingredient B according to the invention may be administered in any conventional dosage form in any conventional manner. Routes of administration include,
15 but are not limited to, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrasynovially, by infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by inhalation. The preferred modes of administration are oral, topical or intravenous.

The pharmaceutical combinations of Active Ingredient A and Active Ingredient B
20 according to the invention may be administered separately, or in a combination formulation with adjuvants that enhance stability of the inhibitors, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such
25 combination therapies utilize lower dosages of the conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies. Pharmaceutical combinations of Active Ingredient A and Active Ingredient B may therefore be physically combined with the conventional therapeutics or other adjuvants into a single pharmaceutical composition. The optimum percentage (w/w)
30 of a compound of the invention may vary and is within the purview of those skilled in the art. As mentioned above, dosage forms of the compositions described herein include

pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants known to those of ordinary skill in the art. These carriers and adjuvants include, for example, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet, capsule, caplet, liquid, solution, suspension, emulsion, lozenges, syrup, reconstitutable powder, granule, suppository and transdermal patch. Methods for preparing such dosage forms are known (see, for example, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Dosage levels and requirements are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient.

Regarding Active Ingredient A, in some embodiments, dosage levels range from about 1 to 1000 mg/dose, or preferably 10 to 500mg for a 70 kg patient. Although one dose per day may be sufficient, up to 5 doses per day may be given. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. Reference in this regard may also be made to US20050209166. The dosage of Active Ingredient A required to achieve the corresponding activity for treatment or prevention usually depends on the compound which is to be administered, the patient, the nature and gravity of the illness or condition and the method and frequency of administration and is for the patient's doctor to decide. Expediently, the dosage may be from 1 to 100 mg, preferably 1 to 30 mg, by intravenous route, and 1 to 1000 mg, preferably 1 to 100 mg, by oral route, in each case administered 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

30

40

As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

5

In another aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition suitable for inhalation which contains one or more salts and one or more compounds, optionally in the form of their solvates or hydrates. The active substances may either be combined in a single preparation or contained in two separate formulations. Pharmaceutical compositions which contain the Active Substances A and B in a single preparation are preferred according to the invention.

The present invention also relates to the use of Active Ingredient A and Active Ingredient B for preparing a pharmaceutical combinations containing therapeutically effective quantities of Active Ingredient A and Active Ingredient B for treating diabetes, provided that treatment SGLT-2 inhibitors is not contraindicated from a therapeutic point of view, by simultaneous or successive administration.

In the active substance combinations of Active Ingredient A and Active Ingredient B according to the invention, ingredients A and B may be present in the form of their enantiomers, mixtures of enantiomers or in the form of racemates.

The proportions in which the two Active Ingredients A and B may be used in the active substance combinations according to the invention are variable. Active Ingredients A and B may possibly be present in the form of their solvates or hydrates. Depending on the choice of Active Ingredients A and B, the weight ratios which may be used within the scope of the present invention vary on the basis of the different molecular weights of the various compounds and their different potencies. Determination of ratios by weight is dependent on particular active ingredients of Active Ingredients A and B, and within the skill in the art.

The active substance combinations of Active Ingredients A and B according to the invention may be administered by inhalation or by nasal application. For this purpose, Active Ingredients A and B have to be made available in inhalable forms. Inhalable preparations include inhalable powders, propellant-containing metering aerosols or

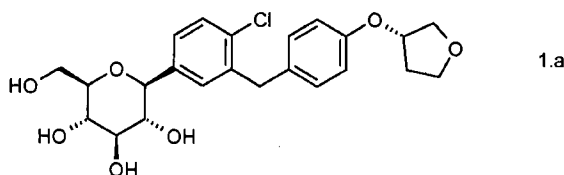
propellant-free inhalable solutions. Inhalable powders according to the invention containing the combination of active substances A and B may consist of the active substances on their own or of a mixture of the active substances with physiologically acceptable excipients. Within the scope of the present invention, the term propellant-free inhalable solution also includes concentrates or sterile inhalable solutions ready for use. The preparations according to the invention may contain the combination of Active Ingredients A and B either together in one formulation or in two separate formulations. These formulations which may be used within the scope of the present invention are described in more detail in the next part of the specification.

10

The Examples which follow serve to illustrate the present invention in more detail without restricting the scope of the invention to the following embodiments by way of example.

15 Starting materials

Active Ingredient A, SGLT-2 inhibitor:



20

The above SGLT-2 Active Inhibitor A used in the following examples, may be obtained as described in US 11/406,971 and US Ser. No. 13/416,683.

Active Ingredient A may also be any one of Compounds 1.b, 1.c, 1.d, 1.e, 1.f or 1.g described hereinabove.

25

In one embodiment of the invention Active Ingredient B is selected from the group consisting of metformin, glibenclamide, tolbutamide, glymepiride, glipizid, gliquidon, glibornurid, gliclazid, nateglinide, repaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, miglitol, insulin, metaglidase and pramlintide.

30

In another embodiment of the invention at least one Active Ingredient B is selected from the group consisting of metformin, glymepiride, pioglitazone, rosiglitazone, miglitol and insulin.

- 5 Active Ingredient B can also be comprised of a biological agent, which shall be understood to mean any natural or artificial/synthetic biological molecule or fragment thereof as known in the art, such as antibodies, proteins, fusion proteins, receptors, nucleic acids, lipids, carbohydrates and the like.
- 10 Another embodiment of the invention provides for one or more Active Ingredient A in combination with one or more drugs for influencing high blood pressure, chronic heart failure or atherosclerosis such as e.g. A-II antagonists or ACE inhibitors, ECE inhibitors, diuretics, β -blockers, Ca-antagonists, centrally acting antihypertensives, antagonists of the alpha-2-adrenergic receptor, inhibitors of neutral endopeptidase, thrombocyte
- 15 aggregation inhibitors and others or combinations thereof are suitable. Examples of angiotensin II receptor antagonists are candesartan cilexetil, potassium losartan, cpro sartan mesylate, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoxomil, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Angiotensin II receptor antagonists are preferably used for the treatment or
- 20 prevention of high blood pressure and complications of diabetes, often combined with a diuretic such as hydrochlorothiazide.

Another embodiment of the invention provides of one or more Active Ingredient A compounds in combination with an Active Ingredient B compounds such as uric acid

25 synthesis inhibitors or uricosurics is suitable for the treatment or prevention of gout.

Another embodiment of the invention provides of one or more Active Ingredient A compounds in combination with GABA-receptor antagonists, Na-channel blockers, topiramate, protein-kinase C inhibitors, advanced glycation end product inhibitors or

30 aldose reductase inhibitors may be used for the treatment or prevention of complications of diabetes.

In general the amount of the Active Ingredient B used in the composition of the invention is usefully 1/5 of the lowest dose normally recommended up to 1/1 of the normally recommended dose.

5

A preferred dosage range of metformin is 100 to 3000 mg, in particular 250 to 3000 mg or 200 to 2000 mg, preferably 500 to 2000 mg, most preferably 500 to 1000 per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 100 to 3000, 50 to 1500 and 35 to 1000 mg respectively.

10 Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

A preferred dosage range of pioglitazone is 5 to 50 mg per day, especially 15 to 45 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an
15 administration once, twice or three times daily is 5 to 50, 2 to 25 and 2 to 20 mg respectively. Examples are 15, 30 or 45 mg once daily.

A preferred dosage range of a thiazolidindione (other than pioglitazone or rosiglitazone as described above) is 2 to 50 mg per day. The preferred range of amounts in the
20 pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

A preferred dosage range of miglitol is 10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three
25 times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

A preferred dosage range of glibenclamide is 1 to 20 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three
30 times daily is 1 to 20, 0.5 to 10 and 0.5 to 7 mg respectively.

A preferred dosage range of tolbutamide is 100 to 3000 mg, preferably 500 to 3000 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 100 to 3000, 50 to 1500 and 35 to 1000 mg respectively.

5

A preferred dosage range of glymepiride is 0.5 to 10 mg, in particular 1 to 6 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 0.5 to 10, 0.25 to 5 and 0.2 to 3 mg respectively.

- 10 A preferred dosage range of glipizid is 1 to 50 mg, in particular 2.5 to 40 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 1 to 50, 0.5 to 25 and 0.3 to 17 mg respectively.

- 15 A preferred dosage range of gliquidon is 10 to 150 mg, in particular 30 to 120 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 150, 5 to 75 and 3 to 50 mg respectively.

- 20 A preferred dosage range of glibornurid is 5 to 75 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 5 to 75, 3 to 40 and 2 to 25 mg respectively.

- 25 A preferred dosage range of gliclazid is 25 to 200 mg, in particular 80 to 160 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 25 to 200, 12 to 100 and 10 to 70 mg respectively.

A preferred dosage range of nateglinide is 15 to 200 mg, in particular 60 to 180 mg per day.

- 30 The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 15 to 200, 7 to 100 and 5 to 70 mg respectively.

A preferred dosage range of repaglinide is 0.1 to 10 mg, in particular 0.5 to 4 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 0.1 to 10, 0.05 to 5 and 0.03 to 3 mg respectively.

5

A preferred dosage range of metaglidase is 40 to 600 mg, in particular 200 to 600 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 40 to 600, 20 to 300 and 15 to 200 mg respectively.

10

A preferred dosage range of a PPAR gamma/alpha modulator is 0.5 to 10 mg, in particular 2.5 to 5 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 0.5 to 10, 0.2 to 5 and 0.1 to 3 mg respectively.

15

A preferred dosage range of an alpha glucosidase blocker is 0.1 to 100 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 0.1 to 100, 0.05 to 50 and 0.03 to 35 mg respectively.

20

A preferred dosage range of a pramlintide is 15 µg to 120 µg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 15 to 120, 8 to 60 and 5 to 40 µg respectively.

25

A preferred dosage range of an insulin is 1 to 250 IU per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 1 to 250, 0.5 to 125 and 0.3 to 90 IU respectively. The term "IU" means insulin units.

30

The use of the Active Ingredients according to the invention, or a physiologically acceptable salt thereof, in combination with another active substance may take place simultaneously or at staggered times, but particularly within a short space of time. If they

are administered simultaneously, the two active substances are given to the patient together; while if they are used at staggered times the two active substances are given to the patient within a period of less than or equal to 12 hours, but particularly less than or equal to 6 hours.

5

The combination of Active Ingredient compounds according to the invention, and physiologically acceptable salts thereof, may both be present together in one formulation, for example a tablet or capsule, or separately in two identical or different formulations, for example as a so-called kit-of-parts.

10

The Examples that follow are intended to illustrate the present invention without restricting it:

FORMULATIONS

15

I. Examples of Pharmaceutical Formulation of Active Ingredient A

Example A

Tablets containing 100 mg of active substance

20 Composition:

1 tablet contains:

Active Ingredient A (SGLT-2 Inhibitor)	100.0 mg
lactose	80.0 mg
corn starch	34.0 mg
polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
magnesium stearate	2.0 mg
	220.0 mg

25

Method of Preparation:

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again

30

47

(1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, faceted on both sides and notched on one side.

5

Example B

Tablets containing 150 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

10	Active Ingredient A (SGLT-2 Inhibitor)	150.0 mg
	powdered lactose	89.0 mg
	corn starch	40.0 mg
	colloidal silica	10.0 mg
	polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
15	magnesium stearate	1.0 mg
		300.0 mg

Preparation:

20 The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

Weight of tablet: 300 mg

die: 10 mm, flat

25

Example C

Hard gelatine capsules containing 150 mg of active substance

Composition:

1 capsule contains:

30	Active Ingredient A	150.0 mg
	corn starch (dried)	approx. 180.0 mg

lactose (powdered)	approx.	87.0 mg
magnesium stearate	3.0 mg	
	approx.	420.0 mg

5 Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

 Capsule filling: approx. 320 mg

10 Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example D

Suppositories containing 150 mg of active substance

Composition:

15 1 suppository contains:

Active Ingredient A	150.0 mg
polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
polyoxyethylene sorbitan monostearate	840.0 mg
	2,000.0 mg

Preparation:

After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.

25 Example E

Ampoules containing 10 mg active substance

Composition:

Active Ingredient A	10.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.	
double-distilled water	ad 2.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 2 ml ampoules.

5

Example F

Ampoules containing 50 mg of active substance

Composition:

	Active Ingredient A		50.0 mg
10	0.01 N hydrochloric acid q.s.		
	double-distilled water	ad	10.0 ml

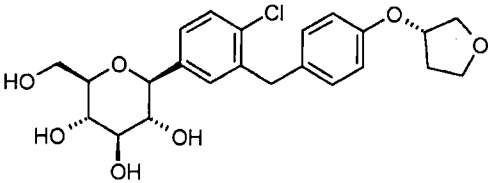
Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

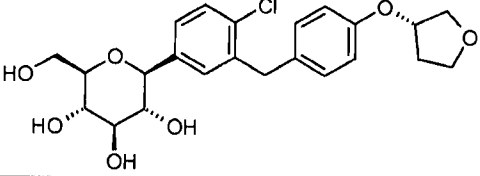
15

III. Specific Examples of Pharmaceutical Combinations of A and B

1)

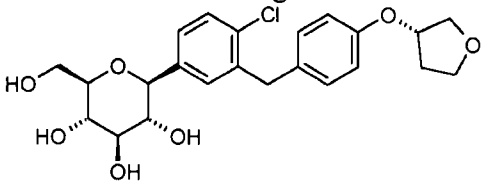
Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day, for example 2.5 to 200 mg per day or 10 to 50 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

2)

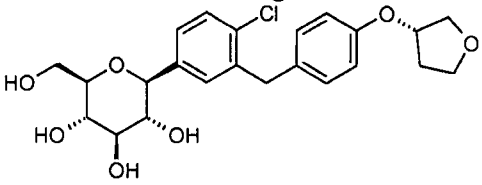
Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day, for example 2.5 to 200 mg per day or 10 to 50 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepiride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

51

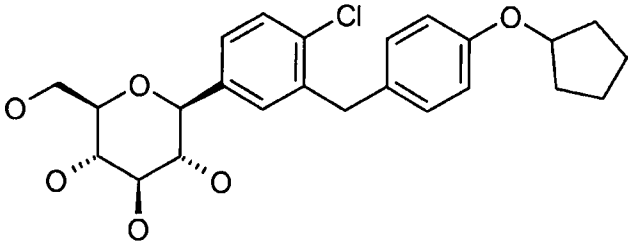
3)

Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day, for example 2.5 to 200 mg per day or 10 to 50 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twice or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

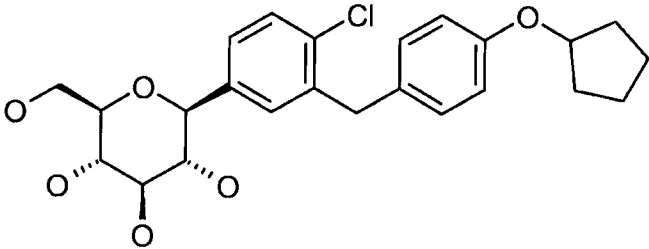
4)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day, for example 2.5 to 200 mg per day or 10 to 50 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

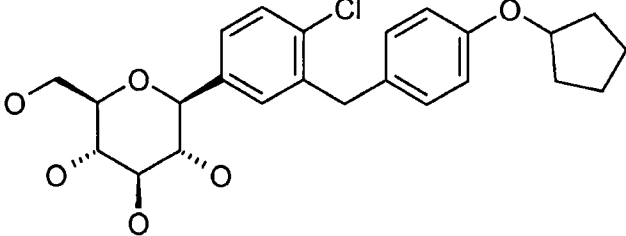
5)

Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

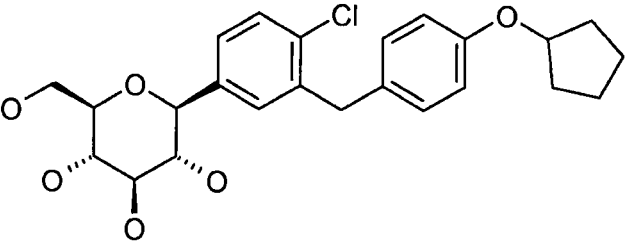
6)

Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

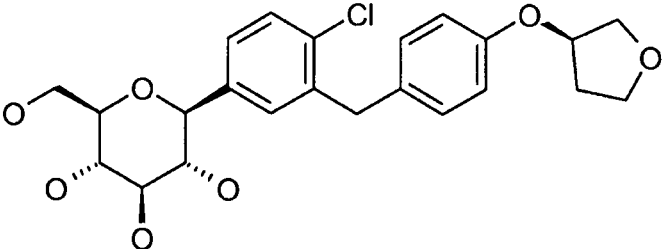
7)

Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twicece or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

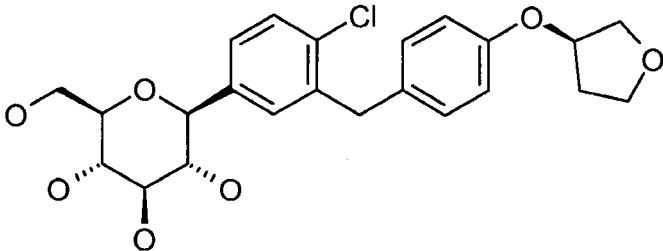
8)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

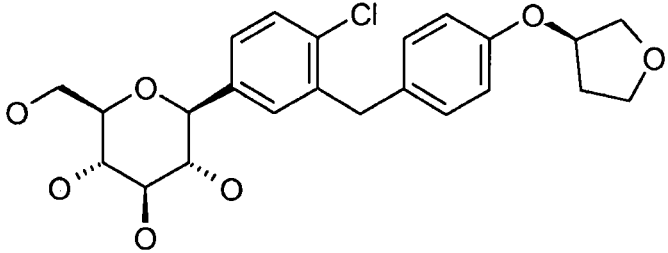
9)

Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

10)

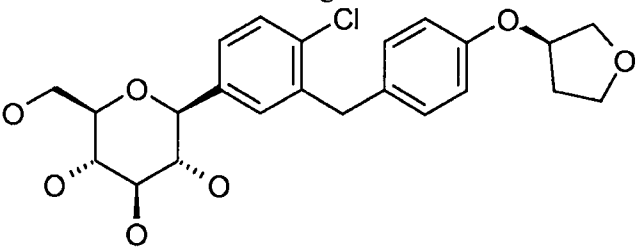
Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepiride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

11)

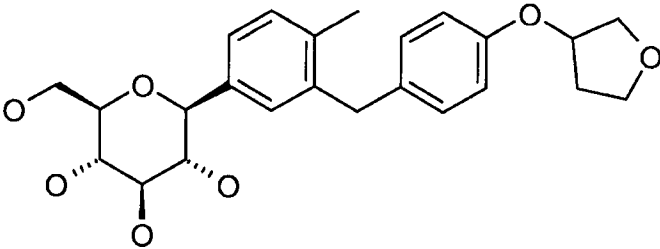
Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twicece or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

ST

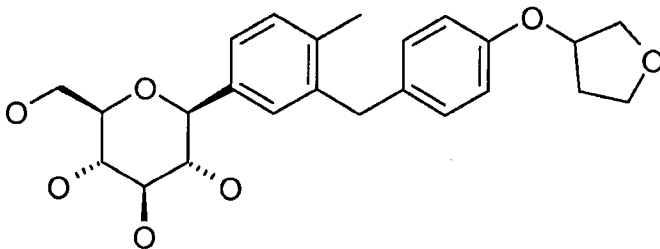
12)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

13)

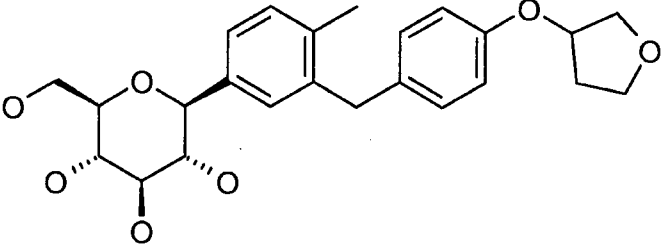
Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

14)

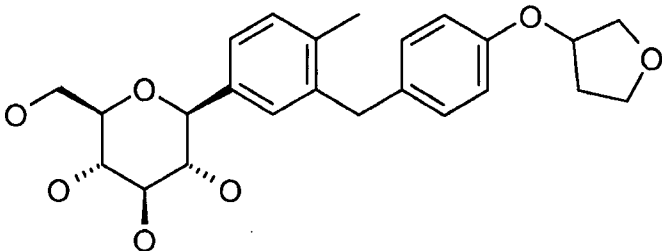
Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymeperide	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

59

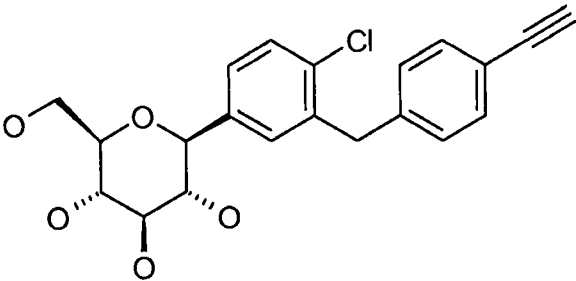
15)

Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twice or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

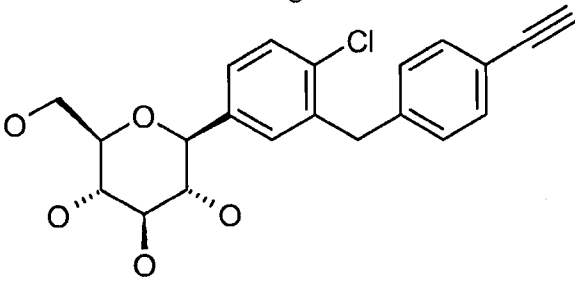
16)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

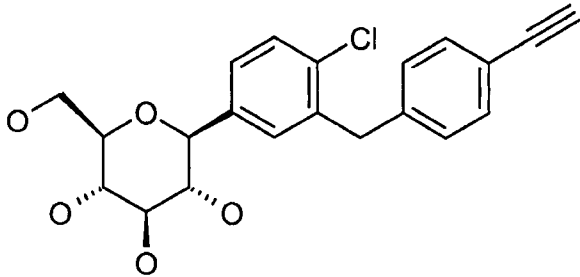
17)

Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

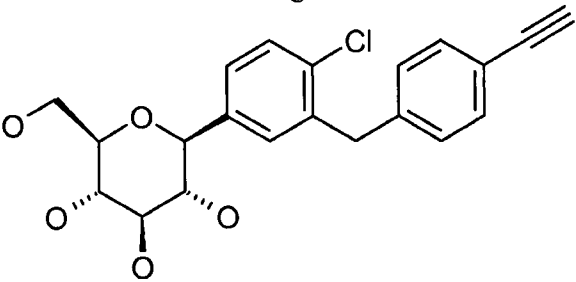
18)

Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

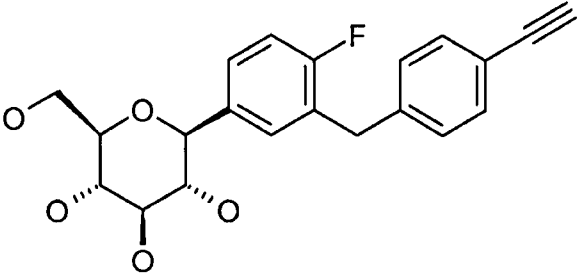
19)

Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twicece or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

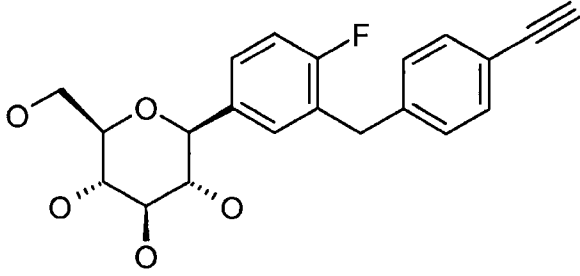
20)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

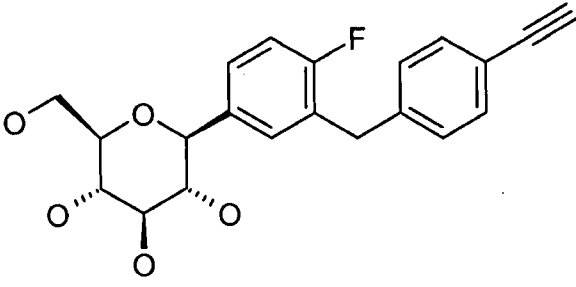
21)

Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

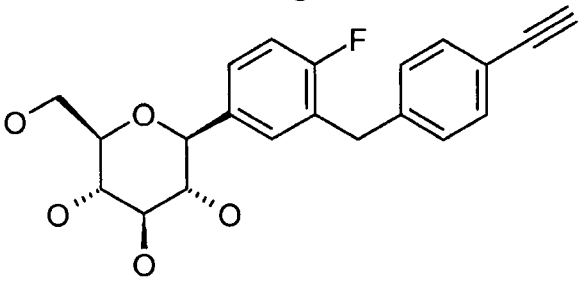
22)

Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

23)

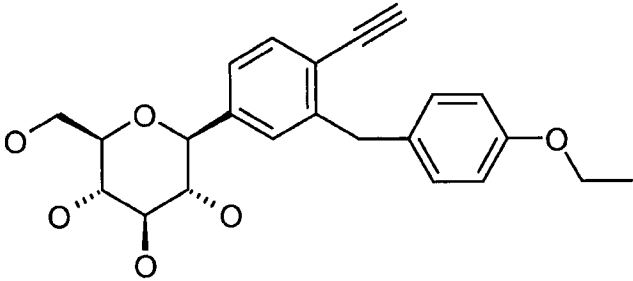
Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twice or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

24)

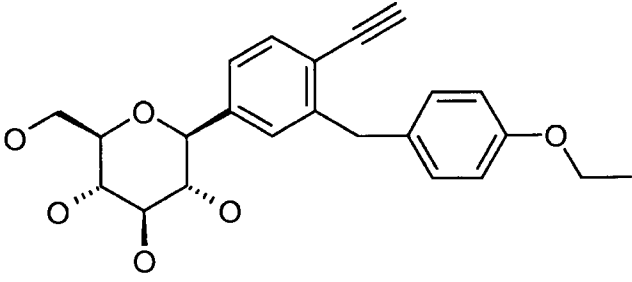
Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

67

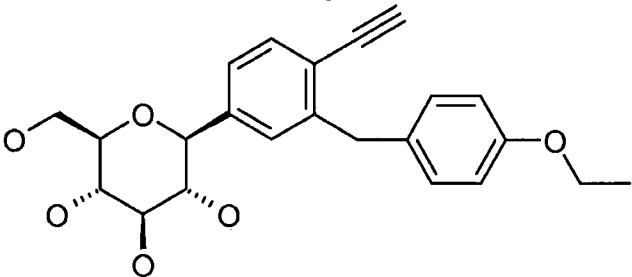
25)

Ingredients	dosage
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: a) metformin	A preferred dosage range of 500 to 1000 mg per day, once, twice or three times daily. Examples are 500 or 850 mg once, twice or three times daily, 1000 mg once or twice daily or 2000 mg once daily.

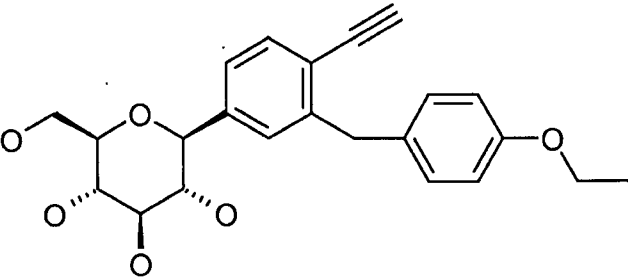
26)

Ingredients	dose
Active Ingredient A :  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B: b) glymepiride	2 mg, 4 mg or 8 mg per day.

27)

Ingredients	Dosage
Active Ingredient A:  A	1mg to 1000mg per day, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B c) thiazolidindones	2 to 50 mg per day. Administration once twice or three times daily at 2 to 50, 1 to 25 and 1 to 17 mg respectively.

28)

Ingredients	dose
Active Ingredient A:  A	1 to 1000 mg daily, preferably 10 to 500 mg per day.
Active Ingredient B d) miglitol	10 to 300 mg per day. The preferred range of amounts in the pharmaceutical composition for an administration once, twice or three times daily is 10 to 300, 5 to 150 and 3 to 100 mg respectively. Examples are 50 or 100 mg once, twice or three times daily.

Other formulations comprising particular Active Ingredient A and B can be obtained based on the teachings and the examples provided herein, and from materials and methods known in the art without undue experimentation. These variations are within the scope of the invention.

30

ANIMAL MODELS :

Any of the above mentioned combinations 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.

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 streptozotocin.

The effect on glycemic control of the combinations according to this invention can be tested after single dosing of a SGLT-2 inhibitor compound(s) and a second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment of metabolic disorders alone and in combination in an oral glucose tolerance test in the animal models described 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 SGLT-2 inhibitor compound(s) and a second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment of metabolic disorders alone and in combination in the animal models described hereinbefore, the effect on glycemic control can be determined by measuring the HbA1c value in blood.

The possible dose reduction of either the SGLT-2 inhibitor compound(s) and the second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment of metabolic disorders 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 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.

5

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 glucagon levels in plasma can be measured under the same conditions.

10

An effect of the combination of a SGLT-2 inhibitor compound(s) and a second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment of metabolic disorders 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 analysis after immunohistochemical staining of pancreatic sections, or by measuring increased glucose-stimulated insulin secretion in isolated pancreatic islets.

15

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A pharmaceutical composition comprised of one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) in combination with one or more second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment of one or more metabolic disorder(s), wherein
- i) said one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) comprises a glucopyranosyl-substituted benzene derivative selected from the group of compounds 1-17:
- (1) 1-chloro-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene;
 - (2) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-benzyl]-benzene;
 - (3) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-benzyl]-benzene;
 - (4) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydrofuran-2-on-3-yloxy)-benzyl]-benzene;
 - (5) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclobutyloxy-benzyl)-benzene;
 - (6) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-cyclohexyloxy-benzyl)-benzene;
 - (7) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(tetrahydropyran-4-yloxy)-benzyl]-benzene;
 - (8) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene;
 - (10) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene;
 - (11) 1-(β -D-Glucopyranos-1-yl)-4-methyl-3-[4-(2-trimethylsilyl-ethyl)-benzyl]-benzene;
 - (12) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene;

- (13) 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyl]-benzene;
- (14) 1-fluoro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene;
- (15) 1-(β -D-glucopyranos-1-yl)-3-(4-ethynyl-benzyl)-benzene;
- (16) 1-ethynyl-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethoxy-benzyl)-benzene; and
- (17) 1-methoxy-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-ethynyl-benzyl)-benzene,

or the tautomers, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof or the salts thereof;
 or a prodrug thereof wherein one or more hydroxyl groups of the β -D-glucopyranosyl
 group are acylated with groups selected from (C₁₋₃-alkyl)carbonyl, (C₁₋₆-
 5 alkyl)oxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl, phenyloxycarbonyl and
 phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-oxycarbonyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

and

ii) said one or more second therapeutic agent(s) which is suitable for the treatment
 of one or more metabolic disorder(s) comprises:

- 10 a) a biguanide,
- b) a sulfonylurea (SU),
- c) a thiazolidinedione (PPAR gamma agonist),
- d) an alpha-glucosidase blocker,
- e) insulin or a insulin analogue,
- 15 f) GLP1 or a GLP1 analogue,
- g) a PPAR gamma modulator,
- h) a PPAR gamma/alpha modulator,
- i) a glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonist,
- j) a beta-3 agonist, or
- 20 k) a glucokinase activator.

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said metabolic disorder is selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome.

3. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 2, wherein said one or more second therapeutic agent(s) is suitable for the treatment or prevention of one or more metabolic disorder(s) selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia.

4. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, wherein said one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and said one or more second therapeutic agent(s) are administered in a single pharmaceutical composition or administered individually.

5. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the composition is suitable for combined or simultaneous or sequential use of the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s).

6. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, wherein the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s) are present in a single dosage form.

7. The pharmaceutical composition accord according to any one of claims 1 to 3, wherein the one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and the one or more second therapeutic agent(s) are present each in a separate dosage form.

8. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, wherein said second therapeutic agent is metformin, glymepride, a thiazolidinedione or miglitol.

JS

9. A method for treating or preventing a metabolic disorder comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8.

5 10. The method according to claim 9, wherein said metabolic disorder is selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome.

10

11. The method according to claim 10, wherein said one or more SGLT-2 inhibitor compound(s) and said one or more second therapeutic agent(s) are administered in a single pharmaceutical composition or administered individually.

15 12. The method according to any one of claims 9 to 11, wherein said second therapeutic agent is metformin, glymepiride, a thiazolidinedione or miglitol.

13. Use of a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for use in a method according to any one of claims 9 to 12.

20

14. Use of a glucopyranosyl-substituted benzene derivative selected from the group of compounds 1-17 according to claim 1 for the manufacture of a medicament for use in a method according to any one of claims 9 to 12.

25 15. Use of a second therapeutic agent according to claim 1 or 8 for the manufacture of a medicament for use in a method according to any one of claims 9 to 12.

76

**TERAPIA COMBINADA CON INHIBIDORES DE SGLT-2
Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores del cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT-2) combinado con otros principios activos, a sus composiciones farmacéuticas, a procedimientos para prepararlos y a su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como la diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia y enfermedades relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades metabólicas y los trastornos asociados son cada vez más frecuentes. En particular, la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), una enfermedad metabólica, es una enfermedad con una incidencia cada vez mayor, que debido a la alta frecuencia de complicaciones conduce a una reducción significativa 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.

La mayoría de los fármacos antidiabéticos disponibles por vía oral que están en el mercado o en la fase final del desarrollo clínico, se dirigen predominantemente a uno de los siguientes modos de acción:

- Reducción de la producción endógena de glucosa por el hígado: *biguanidas* (p. ej. *metformina*)
- Promoción de la secreción de insulina de las células β con función residual: *sulfonilureas*, *meglitinidas*
- Reducción de la resistencia a la insulina periférica: *tiazolidindionas* (TZD)
- Retraso de la absorción de glucosa del intestino: inhibidores de α -glucosidasa
- Promoción de la secreción de insulina dependiente de glucosa, supresión de los niveles elevados de glucagón y retraso del vaciado gástrico: *miméticos de la incretina* (p. ej. *exenatida*), *análogos de la amilina* (p. ej. *pramlintida*), *inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV* (p. ej. *sitagliptina*)

A pesar de dirigirse a diferentes modos de acción, las tres primeras clases de sustancias son notablemente similares en eficacia en relación con el control glucémico (reducción absoluta de ~1,0-1,5% de HbA1c, si el valor medio inicial es $\geq 8,0\%$). Sin embargo, como sus modos de acción difieren, son adecuados para el tratamiento

77

combinado.

La eficacia de los inhibidores específicos de la absorción de glucosa (inhibidores de la α -glucosidasa intestinal, prototipo *acarbose*) con respecto al control glucémico es menor que la de otros mecanismos de acción mencionados anteriormente.

La filtración renal y la recaptación de glucosa contribuyen, entre otros mecanismos, a mantener en estado estable la concentración de la glucosa plasmática y, por tanto, pueden servir como objetivo antidiabético. La recaptación de glucosa filtrada a través de las células epiteliales del riñón se realiza mediante cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) que se encuentran en las membranas de borde piloso en los túbulos proximales a lo largo del gradiente de sodio ⁽¹⁾. Existen al menos tres isoformas de SGLT que se diferencian en su patrón de expresión, así como en sus propiedades físico-químicas ⁽²⁾. El SGLT2 se expresa exclusivamente en el riñón ⁽³⁾, mientras que SGLT1 que 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, otros genes relacionados, pero aún no caracterizados, pueden contribuir también a la recaptación renal de la glucosa ^(7, 8, 9). En normoglucemia, la glucosa es completamente absorbida por los SGLT en el riñón, mientras que la capacidad de recaptación del riñón se satura a una concentración de glucosa mayor que 10 mM, dando como resultado una glucosuria ("diabetes mellitus"). Esta concentración 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 concentración de glucosa sanguínea y a la glucosuria ^(10;11).

(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;

(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 EEUU 2003/0054453;

(9) Bruss, M. y Bonisch, H. (2001), Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank nº de registro AJ305237);

18

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

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

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
5 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
10 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 y seguimiento de la glucosa para ajustar la dosis de su insulina.

15 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
20 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 asoció con una reducción significativa en las complicaciones macrovasculares, es decir, acontecimientos cardiovasculares.

El documento US 20050209166 (Nº de serie 11/080.150) describe nuevos
25 derivados de fenilo sustituidos con glucopiranosilo. Los derivados de fenilo sustituidos con glucopiranosilo son adecuados para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

Los grupos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo y la preparación de los mismos y su posible actividad como inhibidores de SGLT-2 se conocen de las solicitudes internacionales publicadas WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066,
30 WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 y solicitud de EE.UU. US 2003/0114390, cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria.

Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta de métodos, fármacos y composiciones farmacéuticas con una buena eficacia con respecto al control
35 glucémico, con respecto a las propiedades modificadoras de la enfermedad, y con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 combinados con uno o más agentes terapéuticos, que es adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos.

- 5 Más particularmente, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en la que el compuesto inhibidor de SGLT-2 es un principio activo A como se describe en la presente memoria combinado con un principio activo B como se describe en la presente memoria, para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

- 10 En otra realización de la invención el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, incluida obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal y síndrome metabólico.

- 15 Los principios activos se pueden administrar en una sola composición farmacéutica o se pueden administrar de forma individual. En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial de uno o más de los compuestos inhibidores de SGLT-2 y de uno o más de los segundos agentes terapéuticos. En una realización, en una sola forma de dosificación están presentes el uno o más de los compuestos
20 inhibidores de SGLT-2 y el uno o más de los segundos agentes terapéuticos. En otra realización, en una forma de dosificación separada están presentes el uno o más de los compuestos inhibidores de SGLT-2 y el uno o más de los segundos agentes terapéuticos.

- 25 La presente invención también se dirige a una composición que comprende derivados de fenilo sustituidos con glucopiranosilo seleccionados del grupo de compuestos 1-17:

- (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno
- (2) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (3) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (4) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahydrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (5) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno

- (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (10) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (11) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno
- (12) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno
- (13) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (14) 1-fluoro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno
- (15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno
- (16) 1-etinil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno
- (17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

o uno de sus profármacos, en los que uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo se acilan con grupos seleccionados de (alquil C₁₋₃)carbonilo, (alquil C₁₋₆)oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, feniloxicarbonilo, y fenil-(alquil C₁₋₃)-oxicarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

- 5 combinado con al menos un segundo agente terapéutico que es adecuado en el tratamiento o prevención de una o más afecciones seleccionadas de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia.

La presente invención también se dirige a métodos para tratar y prevenir
10 trastornos metabólicos usando las composiciones farmacéuticas de la invención.

La presente invención también se dirige a un método para tratar una enfermedad metabólica seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, incluida la obesidad de clase I,
15 obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal, y síndrome metabólico, y dicho método comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una combinación de un principio activo A con un principio activo B en una cantidad terapéutica en un paciente que lo necesite.

La presente invención también se dirige al uso de una composición
20 farmacéutica según la presente invención para la fabricación de un medicamento para un método terapéutico o preventivo como se describe en la presente memoria. En un aspecto, la presente invención también se dirige al uso de un derivado de benceno

sustituido con glucopiranosilo descrito en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para usar en un método descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la presente invención también se dirige al uso de un segundo agente terapéutico descrito en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para usar en un método descrito en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Debido a la baja afinidad de SGLT-2 por la glucosa, la inhibición de este transportador será eficaz en estados hiperglucémicos, limitando el peligro de hipoglucemia en los pacientes tratados, puesto que esta se previene mediante la actividad de SGLT-1 que queda (alta afinidad). Esto lo apoya el hecho de que los pacientes con un defecto homocigótico en el gen de SGLT-2 muestran glucosuria renal, pero tienen niveles de glucosa en el plasma normales y por lo demás están sanos.

Por lo tanto, se espera que los inhibidores de SGLT-2, debido a su modo de acción único, disminuyan la glucosa en la sangre y HbA1c con un riesgo asociado bajo de hipoglucemia. Además, puesto que la excreción de glucosa en la orina como resultado de la inhibición de SGLT-2 puede producir diuresis leve (como puede verse en individuos con deficiencia de SGLT-2 congénita), el uso de derivados de fenilo sustituidos con glucopiranosilo combinado con insulina y TZD, fármacos que se sabe que producen retención de líquidos, puede tener un interés especial. Esta potencial característica puede ser particularmente importante en el tratamiento de pacientes diabéticos en fase aguda del infarto de miocardio. Dichos paciente son susceptibles de insuficiencia cardiaca aguda secundaria a la retención de líquidos como resultado de la terapia con insulina actualmente recomendada para esos pacientes en la normas de tratamiento.

Es deseable un efecto terapéutico beneficioso, en particular un efecto aditivo o superaditivo o una reducción global de los efectos secundarios de la terapia, en el tratamiento de enfermedades metabólicas y en particular en la diabetes mellitus, en pacientes cuyo control glucémico es pobre o por debajo del óptimo con un agente antidiabético, en los que tienen síndrome metabólico, prediabetes/tolerancia alterada a la glucosa, obesidad y afecciones metabólicas ligadas a la obesidad y resistencia a la insulina, tal como el síndrome del ovario poliquístico (SOP).

La administración de uno o más de los principios activos A y un principio activo B, puede tener un efecto aditivo o superaditivo de las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con y proporcionado por la reducción de dosis, reducción de efectos secundarios y/o extensión del intervalo comparado con el principio activo A y el

principio activo B individuales usados en monoterapia de la forma habitual. Los efectos anteriormente mencionados se observan tanto cuando las dos sustancias activas se administran simultáneamente en una única formulación de la sustancia activa como cuando se administran sucesivamente en formulaciones separadas. En el caso de que el principio activo B sea un agente inyectable, en especial un agente biológico, se pueden ver otros beneficios en la adición del principio activo A. Por ejemplo, la reducción de costos debida a la reducción de la dosis y/o intervalos.

Definiciones

El término "obesidad" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor de 30 kg/m². De acuerdo con una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse del siguiente modo: la expresión "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 30 kg/m², pero menor de 35 kg/m²; la expresión "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 35 kg/m², pero menor de 40 kg/m²; el término "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 40 kg/m².

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

La expresión "resistencia a la insulina" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación superiores a 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 percentil 25 de la población de referencia 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. En este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

La expresión "diabetes de tipo 2" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medición de los valores de la glucosa en sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo

de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en la sangre de un diabético será mayor de 200 mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa con el 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 de azúcar en la sangre se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de ingerirla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar en la sangre antes de ingerir la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, menor de 200 mg por dl 1 hora después de ingerir la glucosa, y menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera tolerancia anómala a la glucosa.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2 en fase tardía" incluye pacientes con un fallo secundario a fármacos, una indicación para la terapia con insulina, y un progreso a complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

El término "HbA1c" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena beta de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los expertos en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Como su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en la sangre y la vida de los eritrocitos, 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 pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, <6,5%, preferiblemente <6,0 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra la microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina, por sí misma, logra una mejora media en el valor de HbA1c en diabéticos del orden de 1,0 - 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5 %, preferiblemente < 6,0 % de HbA1c.

El "síndrome metabólico", también denominado "síndrome X" (cuando se utiliza en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica cardinal de 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 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), JAMA: Journal of the American Medical Association (2001), 285:2486-2497), se

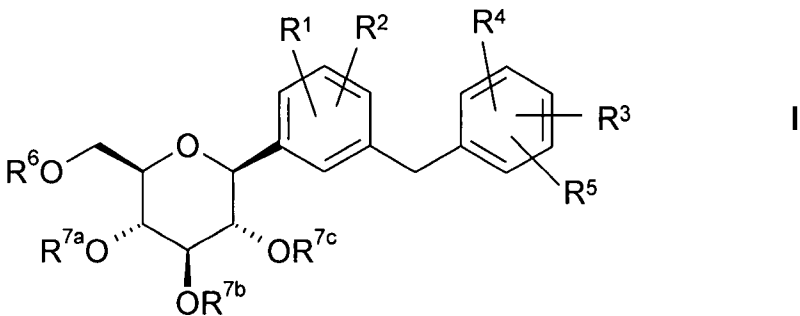
hace un diagnóstico de síndrome metabólico cuando tres o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

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

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 Tomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books
15 Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000,

A) Principios activos A que se pueden usar de acuerdo con la invención

Los principios activos A son compuestos inhibidores de SGLT-2 típicos. Los principios activos A adecuados incluyen compuestos elegidos de los descritos en la solicitud de patente de EE.UU. US20050209166 cuyo contenido se incorpora en la
20 presente memoria por referencia en su totalidad. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser compuestos inhibidores de SGLT-2 de fórmula I:



en la que

- 25 R¹ se selecciona de las definiciones del grupo A y
si R³ se selecciona de las definiciones del grupo B, R¹ también se puede
seleccionar adicionalmente de los significados de hidrógeno, flúor, cloro,
bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, (alquenil C₂₋₄)-(alquilo C₁₋₄), (alquinil C₂₋₄)-(alquilo
C₁₋₄), (alquenil C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), (alquinil C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), (cicloalquil C₃₋₇)-
30 (alquilo C₁₋₄), (cicloalquenil C₅₋₇)-(alquilo C₁₋₄), un grupo metilo sustituido con 1

85

a 3 átomos de flúor, un grupo etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, un grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxí o alcoxi C₁₋₃, un grupo alcoxi C₂₋₄ sustituido con un grupo hidroxí o alcoxi C₁₋₃, (cicloalquil C₃₋₆)-(alcoxi C₁₋₃) o hidroxí,

5 en los que en los anillos de cicloalquilo y cicloalqueno mencionados antes, uno o dos grupos metileno se pueden sustituir independientemente entre sí con O o CO, y

R² indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

10 ciano o nitro, en los que el grupo alquilo o alcoxi pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, y

R³ se selecciona de las definiciones del grupo B y

si R¹ se selecciona de de las definiciones del grupo A, R³ también se puede seleccionar adicionalmente de los significados de hidrógeno, flúor, cloro,

15 bromo, yodo, alquilo C₁₋₆, (alqueno C₂₋₄)-(alquilo C₁₋₄), (alquino C₂₋₄)-(alquilo C₁₋₄), (alqueno C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), (alquino C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₄), (cicloalqueno C₅₋₇)-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilidenmetilo C₃₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-(alcoxi C₁₋₃), arilo, aril-(alquilo C₁₋₃), heteroarilo, heteroaril-(alquilo C₁₋₃), ariloxi, aril-

20 (alquilo C₁₋₃), un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo alquilo C₂₋₄ o alcoxi C₂₋₄ sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxí o alquilo C₁₋₃, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₃, aminocarbonilo, (alquilamino C₁₋₃)carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo,

25 pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilcarbonilo, (alquil C₁₋₄)carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, arilsulfonilamino, aril-(alquil C₁₋₃)-sulfonilamino o arilsulfonilo,

R⁴, R⁵ independientemente entre sí, indican hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo,

30 ciano, nitro, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

A indica alquino-1-ilo C₂₋₆, alqueno-1-ilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, arilo, heteroarilo, (alquil C₁₋₄)-carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo,

35 pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁₋₄)piperazin-1-ilcarbonilo, arilaminocarbonilo,

- heteroarilaminocarbonilo, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, aril-(alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, heteroaril-(alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, amino, alquilamino C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-on-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-on-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃)piperazin-1-ilo, (alquil C₁₋₄)-carbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, cicloalquiloxi C₃₋₇, cicloalqueniloxi C₅₋₇, ariloxi, heteroariloxi, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, cicloalquilsulfanilo C₃₋₇, cicloalquilsulfinilo C₃₋₇, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₇, cicloalquenilsulfinilo C₅₋₇, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₇, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, ciano o nitro,
- en los que los grupos alquinilo y alquenilo mencionados anteriormente pueden estar mono o polisustituidos con flúor o cloro, y
- los grupos alquinilo y alquenilo mencionados anteriormente pueden estar mono o disustituidos con grupos L1 iguales o diferentes, y
- los anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados anteriormente independientemente entre sí pueden estar mono o disustituidos con sustituyentes seleccionados de flúor y alquilo C₁₋₃, y
- en los anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados anteriormente uno o dos grupos metileno se pueden sustituir independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^N,
- B indica tri-(alquil C₁₋₄)sili-(alquilo C₁₋₆), alquin-1-ilo C₂₋₆, alquen-1-ilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-on-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-on-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁₋₃)piperazin-1-ilo, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, nitro, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, cicloalqueniloxi C₅₋₁₀, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfinilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, cicloalquenilsulfanilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfinilo C₅₋₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅₋₁₀, arilsulfanilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfanilo o heteroarilsulfinilo,
- en los que los grupos alquinilo y alquenilo mencionados anteriormente pueden estar mono o polisustituidos con flúor o cloro, y
- los grupos alquinilo y alquenilo mencionados anteriormente pueden estar mono o disustituidos con grupos L1 iguales o diferentes;
- en los que los anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados anteriormente pueden estar mono o disustituidos independientemente entre sí con sustituyentes seleccionados de flúor y alquilo C₁₋₃, y
- en los anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados anteriormente uno o

87

dos grupos metileno se pueden sustituir independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^N,

R^N indica H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)carbonilo o alquilsulfonilo C₁₋₄,

5 L1 independientemente entre sí se selecciona de hidroxilo, ciano, nitro, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, C₁₋₄-alcocarbonilo, aril-(alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, heteroaril-(alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, ariloxi, 10 heteroariloxi, alquilsulfanilo C₁₋₄, arilsulfanilo, heteroarilsulfanilo, alquilsulfinilo C₁₋₄, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquilsulfonilo C₁₋₄, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo; y

L2 independientemente entre sí se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi y 15 ciano; y

R⁶, R^{7a},

R^{7b}, R^{7c} independientemente entre sí, tienen un significado seleccionado de hidrógeno, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxycarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo,

20 en los que por los grupos arilo mencionados en la definición de los grupos anteriores se entiende grupos fenilo o naftilo que pueden estar mono o disustituídos independientemente entre sí por grupos L2 iguales o diferentes; y

por los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los grupos anteriores se entiende un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tetrazolilo,

25 o se entiende un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en el que uno o dos grupos metino se sustituyen por átomos de nitrógeno,

o se entiende un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que de uno a tres grupos metino se sustituyen por átomos de 30 nitrógeno,

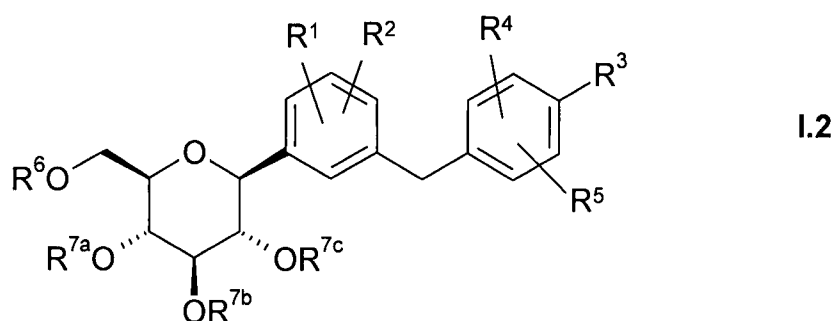
en los que los grupos heteroarilo mencionados anteriormente independientemente entre sí pueden estar mono o disustituídos con grupos L2 iguales o diferentes;

en los que, a menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden ser de cadena lineal o ramificada,

35 sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y sus sales.

En otra realización, el principio activo A está compuesto de: Fenilo sustituido

con glucopiranosilo de fórmula general I.2



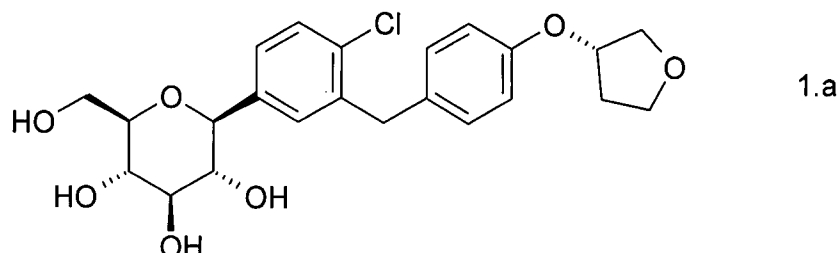
en la que los grupos R^1 a R^6 y R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} se definen como inmediatamente antes.

5 Más particularmente, un principio activo A se puede seleccionar del grupo que consiste en:

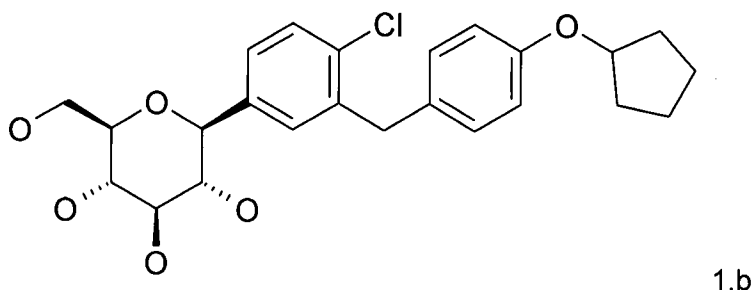
- (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno
- (2) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (3) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (4) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (5) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno
- (6) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno
- (7) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (8) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (10) 1-(β -D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (11) 1-(β -D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno
- (12) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno
- (13) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (14) 1-fluoro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno
- (15) 1-(β -D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno
- (16) 1-etinil-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno
- (17) 1-metoxi-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

En otra realización, el principio activo A es el 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-

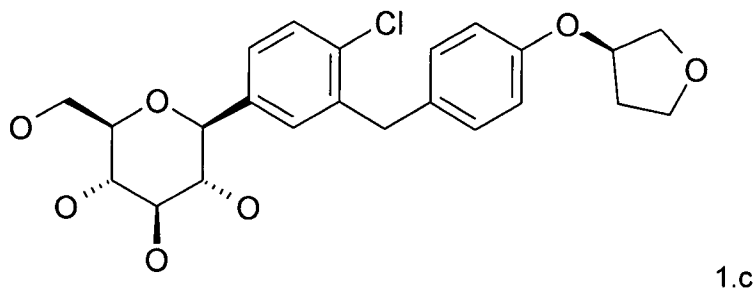
2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.a") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.a



- 5 En otra realización, el principio activo A es 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (en lo sucesivo denominado "compuesto 1.b") y descrito en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.b:

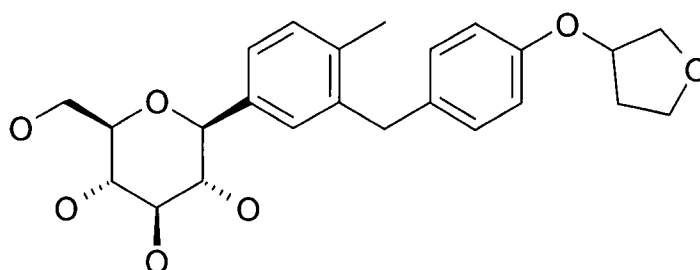


- 10 En otra realización, el principio activo A es el 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.c") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.c



- 15 En otra realización, el principio activo A es el 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.d") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.d:

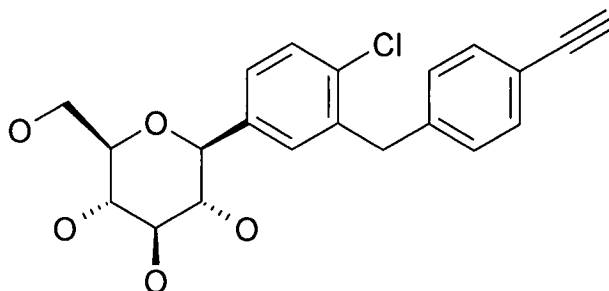
- 15 -



1.d

En otra realización, el principio activo A es el 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.e") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.e:

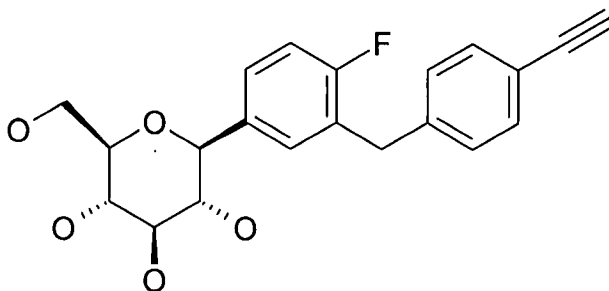
5



1.e

En otra realización, el principio activo A es el 1-fluoro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.f") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.f:

10

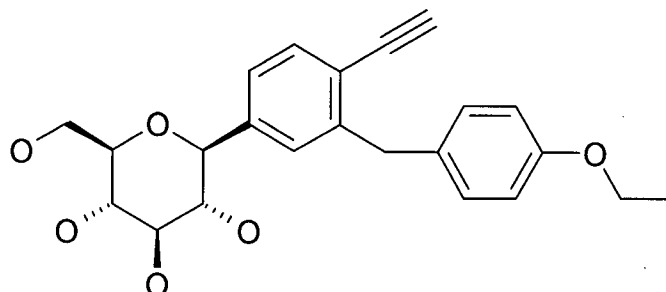


1.f

En otra realización, el principio activo A es el 1-etinil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno (en lo sucesivo denominado "Compuesto 1.g") y en la solicitud de patente internacional WO 2005/092877 se describe que tiene la estructura química de acuerdo con la fórmula 1.g:

15

- 16 -



1.g

B) Principios activos B inhibidores que se pueden usar de acuerdo con la invención.

Los principios activos B que son adecuados para dichas combinaciones incluyen por ejemplo, los que potencian el efecto terapéutico de los compuestos inhibidores de SGLT-2 tales como los principios activos A. Los agentes terapéuticos que son adecuados para dicha combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (p. ej. glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), meglitinidas (p. ej. nateglinida, repaglinida) agonistas de PPAR-gamma (p. ej. rosiglitazona, pioglitazona), y antagonistas (p. ej. SR-202), moduladores de PPAR-gamma/alfa (p. ej. KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej. acarbosa, voglibosa).

Preferiblemente, el principio activo B se selecciona de los siguientes grupos de principios activos B que consisten en:

- a) biguanidas,
- b) sulfonilureas, (SU)
- c) tiazolidindionas (TZD, agonistas de PPAR gamma)
- d) bloqueadores de alfa-glucosidasa,
- e) insulina y análogos de insulina,
- f) GLP1 y análogos de GLP1,
- g) moduladores de PPAR gamma que incluyen antagonistas de PPAR gamma y agonistas parciales de PPAR gamma (p. ej. metaglidasen),
- h) moduladores de PPAR gamma/alfa,
- i) agonistas del polipéptido insulínico dependiente de glucosa,
- j) agonistas de beta-3, y
- k) activadores de glucoquinasa.

Son ejemplos de (a) biguanidas la metformina, fenformina y buformina. Los inhibidores de SGLT-2 combinados con metformina pueden mejorar el control glucémico y pueden actuar de forma sinérgica con la metformina para reducir el peso, que tiene efectos beneficiosos generales en el síndrome metabólico que normalmente está asociado con la DMT2.

Los ejemplos de (b) sulfonilureas son glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida, gliburida, gliclazida. Puesto que la eficacia de las SU se deteriora con el transcurso del tratamiento, la adición de un inhibidor de SGLT-2 a una SU puede ofrecer un beneficio adicional al paciente en términos de un mejor control glucémico.

- 5 Además, el tratamiento con SU normalmente se asocia con la ganancia de peso gradual con el transcurso del tratamiento y la capacidad de reducir el peso del inhibidor de SGLT-2 que en estudios preclínicos se ha mostrado que puede minimizar este efecto secundario del tratamiento con una SU y mejorar el síndrome metabólico. Esta combinación también puede permitir una reducción de la dosis de SU que se puede
- 10 traducir en menor hipoglucemia que es un efecto secundario indeseado de las SU.

- Son ejemplos de (c) tiazolidindionas la pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona y ciglitazona, en especial la pioglitazona y rosiglitazona. Los beneficios adicionales esperados de la combinación de un inhibidor de SGLT-2 y TZD son la reducción sinérgica de la glucosa en la sangre (mejor control glucémico), mejora de la retención
- 15 de líquidos producida por las TZD y anulación de la ganancia de peso asociada con el uso de TZD.

- Los ejemplos de (d) bloqueadores de la alfa-glucosidasa son miglitol, acarbosa y voglibosa. La combinación de un inhibidor de SGLT-2 con bloqueadores de la alfa-glucosidasa aumentará su efecto de reducción de la glucosa en la sangre y puede
- 20 permitir una reducción de la dosis del bloqueador de alfa-glucosidasa que normalmente se asocia con efectos gastrointestinales desagradables, haciendo así que sea más tolerable y mejorando la observancia de los pacientes con el tratamiento.

- Los ejemplos de (e) insulinas y análogos de insulinas son insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, insulinas recombinantes tales como insulina aspart,
- 25 insulina NPH, insulina detemir, suspensión de insulina-cinc e insulina glargina. El uso de insulina normalmente se asocia con la ganancia de peso como resultado de los efectos anabólicos de la insulina así como con la retención de líquidos. La combinación de un inhibidor de SGLT-2 con insulina logrará un mejor control glucémico con dosis de insulina menores. Dado el mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT-2, es
- 30 probable que mejoren la retención de líquidos y el edema asociado con el uso de insulina.

- Un ejemplo de (f) GLP1 y análogos de GLP1 es la exendina-4 (exenatida). Se espera que la combinación de un inhibidor de SGLT-2 con un análogo de GLP-1 mejore el control glucémico y añada al análogo de GLP-1 el efecto de reducción de
- 35 peso.

Un ejemplo de (g) moduladores de PPAR gamma es metaglidasen. Se espera

que la combinación de un inhibidor de SGLT-2 con un modulador de PPAR gamma mejore el control glucémico.

Los ejemplos de (h) moduladores de PPAR gamma/alfa son tesaglitazar, muraglitazar y KRP297. Se espera que la combinación de un inhibidor de SGLT-2 con
5 un modulador de PPAR gamma/alfa mejore el control glucémico.

Los ejemplos de (i) agonistas del polipéptido insulínico dependiente de glucosa son pramlintida y amilina. Se espera que la combinación de un inhibidor de SGLT-2 con estos compuestos mejore el control glucémico.

Los ejemplos de (j) agonistas de beta-3 son ritobegron, YM 178, solabegron, talibegron, N-5984, GRC-1087, rafabegron y FMP825. Se espera que la combinación
10 de un inhibidor de SGLT-2 con un agonista de beta-3 mejore el control glucémico.

Un ejemplo de (k) activadores de glucoquinasa, es PSN010 (OSI Pharmaceuticals). Se espera que la combinación de un inhibidor de SGLT-2 con un activador de glucoquinasa mejore el control glucémico.

15 Otros ejemplos de principios activos B adecuados que se pueden usar combinados con principios activos A son inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción de glucosa desregulada en el hígado, tales como por ejemplo inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la
20 fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa, agentes para disminuir los lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba) o inhibidores de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba,
25 sustancias de unión a los ácidos biliares tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte de ácidos biliares ilíacos, compuestos que aumentan el HDL, tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, orlistat,
30 dexfenfluramina, axoquina, antagonistas del receptor de cannabinoides 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas de $\beta 3$, tales como SB-418790 o AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c .

Otros aspectos de las combinaciones

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen
35 uno o más principios activos A y principios activos B, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente combinados con excipientes y/o vehículos

94

convencionales.

Cualquier referencia a SGLT-2 y/o los principios activos A y B mencionados anteriormente incluye cualquier "derivado farmacéuticamente aceptable" de los mismos, lo cual se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras administrarlo a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un metabolito farmacológicamente activo o sus residuos farmacológicamente activos. Por un metabolito farmacológicamente activo debe entenderse cualquier principio activo A o B de la invención que puede ser metabolizado enzimática o químicamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta presente invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfúrico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el ácido oxálico, si bien no farmacéuticamente aceptables por sí mismos, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., sodio), metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), amonio y N-(alquilo C₁-C₄)⁴⁺.

Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos de SGLT-2 y los principios activos A y B. Los profármacos incluyen aquellos compuestos que, tras la transformación química simple, se modifican para producir los compuestos de la invención. Dichas transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco de esta invención se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto B de la invención, impartiendo de este modo el efecto farmacológico deseado.

Para uso terapéutico, las combinaciones farmacéuticas de uno o más principios activos A y principios activos B de acuerdo con la invención se pueden administrar en cualquier forma de dosificación convencional en cualquier modo convencional. Las rutas de administración incluyen, aunque sin limitarse a ello, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación.

Los modos preferidos de administración son oral, tópico o intravenoso.

Las combinaciones farmacéuticas del principio activo A y principio activo B de

95

acuerdo con la invención se pueden administrar por separado o en una formulación de combinación con adyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad
5 inhibidora, proporcionan terapia complementaria y similares, incluyendo otros principios activos. Ventajosamente, dichas terapias de combinación utilizan dosis inferiores de los agentes terapéuticos convencionales, evitando así una posible toxicidad y efectos adversos que se producen cuando esos agentes se utilizan como monoterapias. Las combinaciones farmacéuticas del principio activo A y del principio activo B pueden, por
10 lo tanto, combinarse físicamente con los agentes terapéuticos convencionales o con otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está al alcance del experto en la técnica. Como se ha mencionado antes, las formas de dosificación de las composiciones descritas en la presente memoria incluyen vehículos y adyuvantes
15 farmacéuticamente aceptables que conocen los expertos en la técnica. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen, comprimido, cápsula, comprimido oblongo, líquido, solución, suspensión, emulsión,
20 pastillas, jarabe, polvos para reconstituir, gránulos, supositorio y parche transdérmico. Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos son reconocidos en la técnica y los pueden seleccionar los expertos en la técnica de
25 los métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente particular.

En relación con el principio activo A, en algunas realizaciones, los niveles de dosificación están en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 mg/dosis, o preferiblemente 10 a 500 mg para un paciente de 70 kg. Aunque puede ser suficiente una dosis al día, se pueden dar hasta 5 dosis al día. Para dosis orales, pueden ser
30 necesarios hasta 2000 mg/día. En relación con esto también se puede hacer referencia al documento US20050209166. La dosificación del principio activo A requerida para lograr la correspondiente actividad para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va a administrar, el paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y el método y frecuencia de administración, y es el
35 médico del paciente quien debe decidirla. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000

mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, que en cada caso se administran de 1 a 4 veces diarias. Para este fin, los compuestos de fórmula I preparados según la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con

5 almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa dura o sus mezclas adecuadas, para producir preparaciones galénicas convencionales, tales como comprimidos

10 sencillos o revestidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Como apreciará el experto en la técnica, se pueden requerir dosis inferiores o superiores, dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de tratamiento y dosis específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o la

15 predisposición al mismo, y del criterio del médico que lo esté tratando.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para inhalación, que contiene una o más sales y uno o más compuestos, opcionalmente en la forma de sus solvatos o hidratos. Las sustancias activas pueden combinarse en una única preparación o estar contenidas en

20 formulaciones diferentes. De acuerdo con la invención, se prefieren las composiciones farmacéuticas que contienen las sustancias activas A y B en una única preparación.

La presente invención también se refiere al uso del principio activo A y principio activo B para preparar combinaciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente eficaces del principio activo A y el principio activo B para tratar la

25 diabetes, con la condición de que el tratamiento con los inhibidores de SGLT-2 no esté contraindicado desde un punto de vista terapéutico, por administración simultánea o sucesiva.

En las combinaciones de sustancias activas del principio activo A y principio activo B de acuerdo con la invención, los ingredientes A y B pueden estar presentes en

30 la forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o en la forma de racematos.

Las proporciones en las que los dos principios activos A y B se pueden utilizar en las combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la invención son variables. Los principios activos A y B posiblemente pueden estar presentes en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los principios activos A y B, las

35 relaciones en peso que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención variarán en base a los diferentes pesos moleculares de los distintos compuestos y sus

57

diferentes potencias. La determinación de las relaciones en peso depende de los principios activos particulares A y B, y del experto en la técnica.

Las combinaciones de sustancias activas de los principios activos A y B de acuerdo con la invención se pueden administrar por inhalación o aplicación nasal.

5 Para este fin, los principios activos A y B deben elaborarse en formas inhalables. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsor o soluciones inhalables sin propulsor. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen la combinación de las sustancias activas A y B pueden consistir en las sustancias activas propiamente dichas o en una mezcla de las

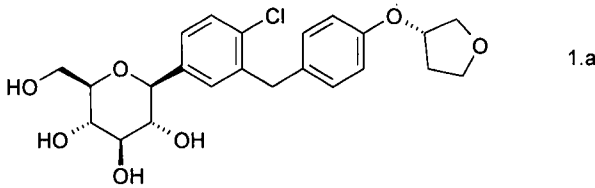
10 sustancias activas con excipientes fisiológicamente aceptables. Dentro del alcance de la presente invención, la expresión solución inhalable sin propulsor también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles listas para usar. Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener la combinación de los principios activos A y B juntos en una formulación o en dos formulaciones separadas. Estas formulaciones

15 que se pueden utilizar dentro del alcance de la presente invención se describen en más detalle en la siguiente parte de la memoria.

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención con más detalle sin restringir el alcance de la invención a las realizaciones siguientes a modo de ejemplo.

20 Materiales de inicio

Principio activo A, inhibidor de SGLT-2:



El inhibidor activo de SGLT-2 A anterior usado en los siguiente ejemplos se puede obtener como se describe en el documento de EE.UU. 11/406.971 y documento

25 de EE.UU. N° de serie 13/416.683 .

El principio activo A también puede ser uno cualquiera de los compuestos 1.b, 1.c, 1.d, 1.e, 1.f o 1.g descritos en lo que antecede.

En una realización de la invención, el principio activo B se selecciona del grupo que consiste en metformina, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipizida,

30 gliquidona, glibornurida, gliclazida, nateglinida, repaglinida, pioglitazona, rosiglitazona, miglitol, insulina, metaglidase y pramlintida.

En otra realización de la invención, al menos un principio activo B se selecciona del grupo que consiste en metformina, glimepirida, pioglitazona, rosiglitazona, miglitol e

insulina.

El principio activo B también puede comprender un agente biológico, lo cual se entenderá que significa cualquier molécula biológica natural o artificial/sintética) o fragmento de la misma conocidas en la técnica, tales como anticuerpos, proteínas, proteínas de fusión, receptores, ácidos nucleicos, lípidos, hidratos de carbono y similares.

Otra realización de la invención proporciona uno o más principios activos A combinados con uno o más fármacos para influir en la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis, tales como p. ej., antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueadores β , antagonistas de Ca, antihipertensivos que actúan centralmente, antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, inhibidores de la endopeptidasa neutral, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros o combinaciones de los mismos adecuadas. Los ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartano cilexetil, losartano de potasio, mesilato de eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes, a menudo combinados con un diurético, como hidroclorotiazida.

Otra realización de la invención proporciona uno o más principios activos A combinados con principios activos B tales como inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos, adecuados para el tratamiento o prevención de la gota.

Otra realización de la invención proporciona uno o más principios activos A combinados con antagonistas del receptor GABA, bloqueadores del canal de Na, topiramato, inhibidores de la proteína quinasa C, inhibidores del producto final de glicación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa, que se pueden usar para el tratamiento o prevención de complicaciones de la diabetes.

En general, la cantidad de principio activo B útil usado en la composición de la invención es 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

Un intervalo de dosificación preferido de metformina es de 100 a 3000 mg, en particular 250 a 3000 mg o 200 a 2000 mg, preferiblemente 500 a 2000 mg, lo más preferiblemente 500 a 1000 diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 100 a 3000, 50 a 1500 y 35 a 1000 mg respectivamente. Son ejemplos 500 u 850 mg

una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

Un intervalo de dosificación preferido de pioglitazona es de 5 a 50 mg diarios, en especial 15 a 45 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 5 a 50, 2 a 25 y 2 a 20 mg respectivamente. Son ejemplos 15, 30 ó 45 mg una vez al día.

Un intervalo de dosificación preferido de una tiazolidindiona (distinta de la pioglitazona o rosiglitazona descritas antes) es 2 a 50 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de miglitol es de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

Un intervalo de dosificación preferido de glibenclamida es de 1 a 20 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 1 a 20, 0,5 a 10 y 0,5 a 7 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de tolbutamida es de 100 a 3000 mg, preferiblemente 500 a 3000 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 100 a 3000, 50 a 1500 y 35 a 1000 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de glimepirida es de 0,5 a 10 mg, en particular 1 a 6 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 0,5 a 10, 0,25 a 5 y 0,2 a 3 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de glipizida es de 1 a 50 mg, en particular 2,5 a 40 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 1 a 50, 0,5 a 25 y 0,3 a 17 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de gliquidona es de 10 a 150 mg, en particular 30 a 120 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 150, 5 a 75 y 3 a 50 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de glibornurida es de 5 a 75 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 5 a 75, 3 a 40 y 2 a 25 mg

100

respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de gliclazida es de 25 a 200 mg, en particular 80 a 160 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 25 a 200, 12 a 100 y 10 a 70 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de nateglinida es de 15 a 200 mg, en particular 60 a 180 mg diarios.

El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 15 a 200, 7 a 100 y 5 a 70 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de repaglinida es de 0,1 a 10 mg, en particular 0.5 a 4 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 0,1 a 10, 0,05 a 5 y 0,03 a 3 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de metaglidase es de 40 a 600 mg, en particular 200 a 600 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 40 a 600, 20 a 300 y 15 a 200 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de un modulador de PPAR gamma/alfa es de 0,5 a 10 mg, en particular 2,5 a 5 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 0,5 a 10, 0,2 a 5 y 0,1 a 3 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de un bloqueador de alfa glucosidasa es de 0,1 a 100 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 0,1 a 100, 0,05 a 50 y 0,03 a 35 mg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de pramlintida es de 15 µg a 120 µg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 15 a 120, 8 a 60 y 5 a 40 µg respectivamente.

Un intervalo de dosificación preferido de insulina es de 1 a 250 UI diarias. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 1 a 250, 0,5 a 125 y 0,3 a 90 UI respectivamente. El término "UI" significa unidades de insulina.

El uso de los principios activos según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar

de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; mientras que si se utilizan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

La combinación de los principios activos de acuerdo con la invención y sales de los mismos fisiológicamente aceptables, puede presentarse junta en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, en un llamado kit de partes.

Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla.

FORMULACIONES

I. Ejemplos de formulación farmacéutica del principio activo A

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

Principio activo A (inhibidor de SGLT-2)	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	220,0 mg

Método de preparación:

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan juntos y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de haber tamizado la composición húmeda (tamaño de malla 2,0 mm) y de haber secado en un secador de tipo cremallera a 50°C, se tamiza de nuevo (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime formando comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambas caras y una muesca en una cara.

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

- 27 -

	Principio activo A (inhibidor de SGLT-2)	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	sílice coloidal	10,0 mg
5	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

Preparación:

La sustancia activa mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y la sílice se humedece con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se hace pasar a través de tamiz con tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se hacen pasar a través del mismo tamiz de nuevo y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se comprimen comprimidos.

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

Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

20	1 cápsula contiene:	
	Principio activo A	150,0 mg
	almidón de maíz (secado) aprox.	180,0 mg
	lactosa (en polvo) aprox.	87,0 mg
	estearato de magnesio	3,0 mg
25	aprox.	420,0 mg

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla de forma homogénea utilizando un aparato adecuado. La mezcla terminada se introduce en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg
Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 supositorio contiene:

	Principio activo A	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de sorbitán polioxietilénico	840,0 mg
5		2.000,0 mg

Preparación:

Después de haber fundido la masa para supositorios, la sustancia activa se distribuye homogéneamente en la misma y la masa fundida se vierte en moldes enfriados rápidamente.

10 Ejemplo E

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

Composición:

	Principio activo A	10,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
15	agua doblemente destilada hasta	2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 2 ml.

20 Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición:

	Principio activo A	50,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
25	agua doblemente destilada hasta	10,0 ml

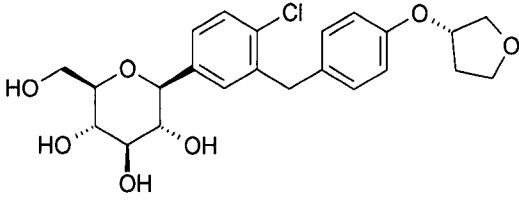
Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 10 ml.

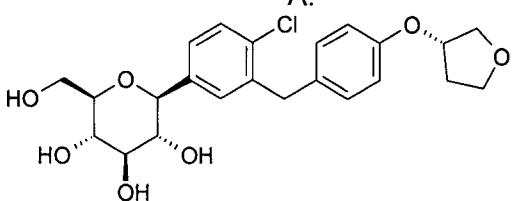
30 **III. Ejemplos específicos de combinaciones farmacéuticas de A y B**

1)

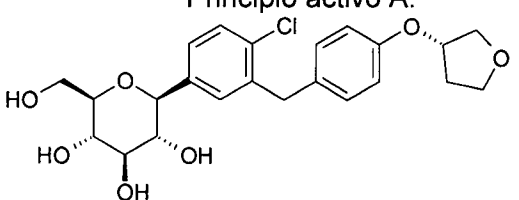
104

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios, por ejemplo 2,5 a 200 mg diarios o 10 a 50 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

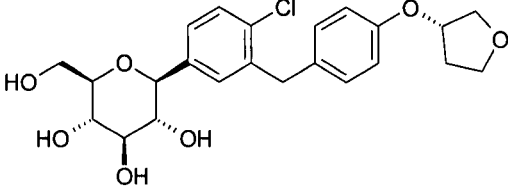
2)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios, por ejemplo 2,5 a 200 mg diarios o 10 a 50 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

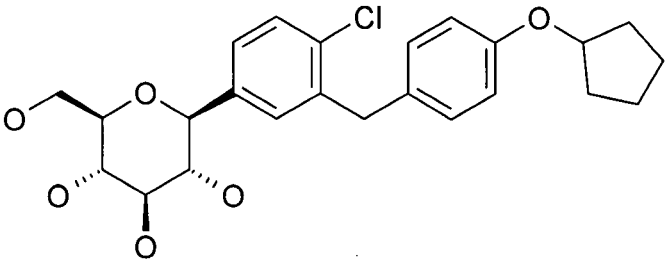
3)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios, por ejemplo 2,5 a 200 mg diarios o 10 a 50 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindonas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

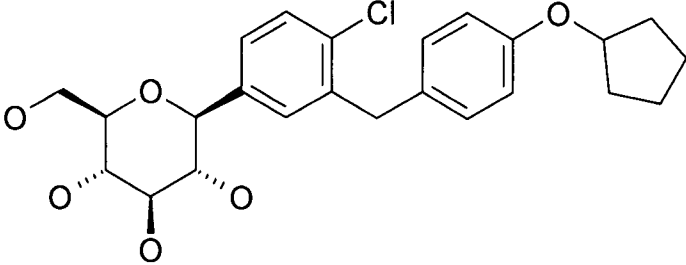
4)

Ingredientes	dosis
Principio activo  A:	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios, por ejemplo 2,5 a 200 mg diarios o 10 a 50 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

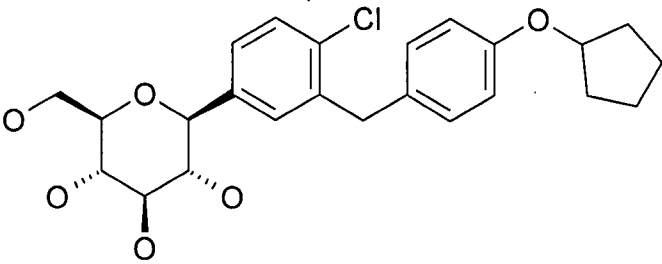
5)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

6)

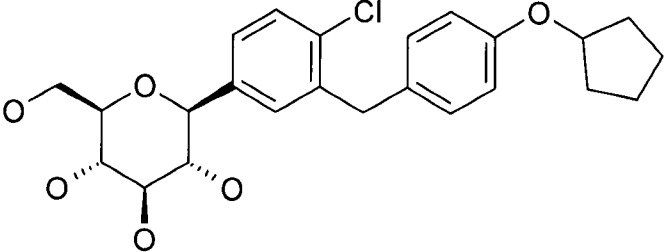
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

7)

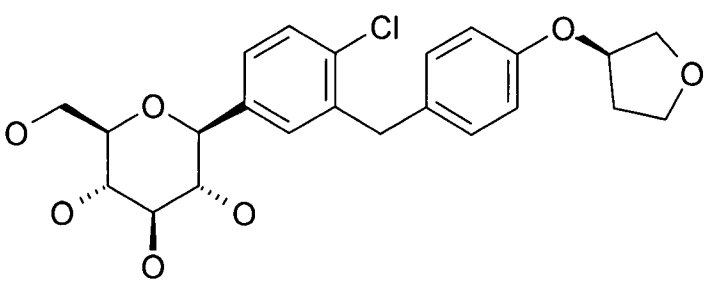
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindionas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

(07)

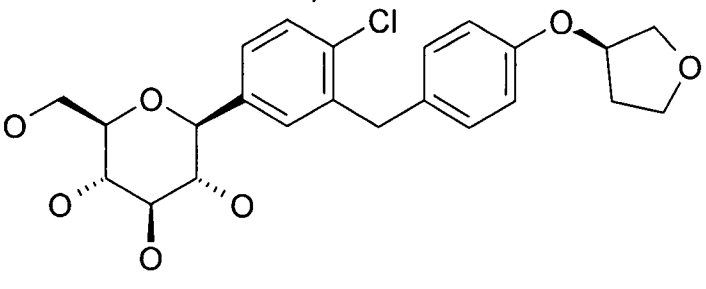
8)

Ingredientes		dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.	
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.	

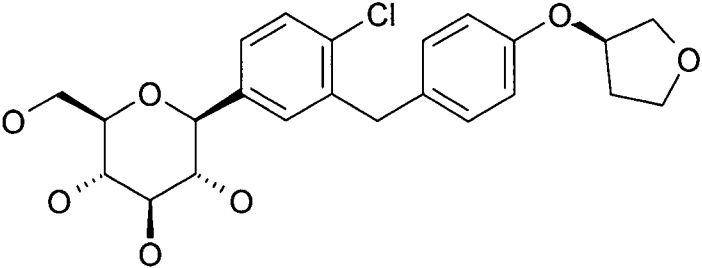
9)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

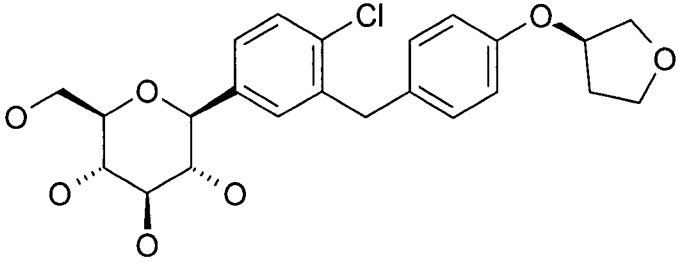
10)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

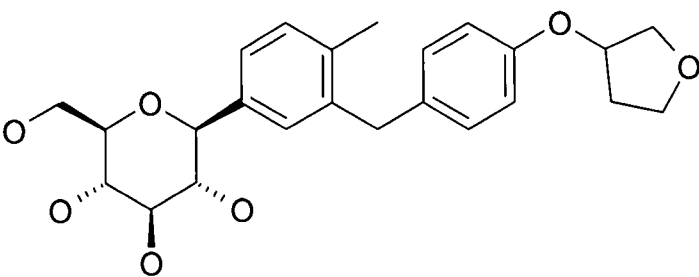
11)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindonas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

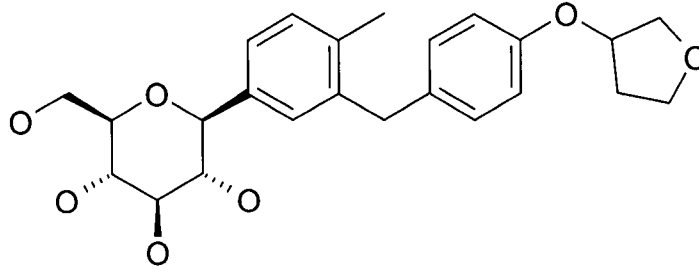
12)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

13)

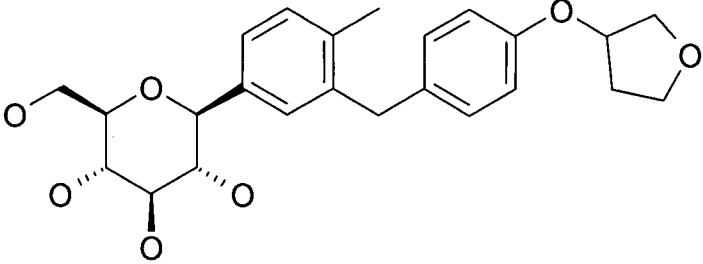
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

14)

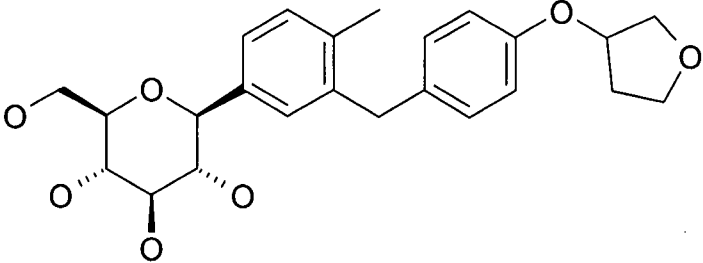
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

(11)

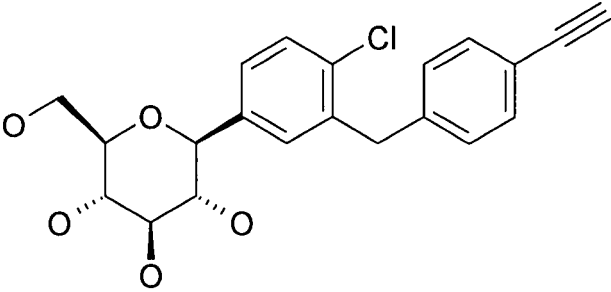
15)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindonas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

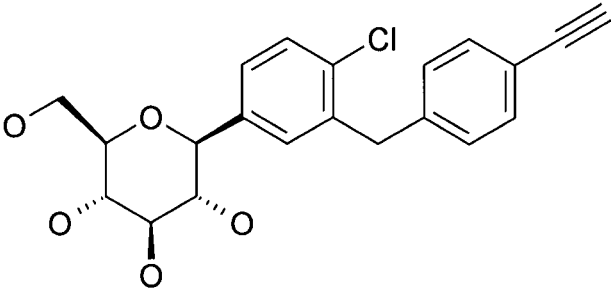
16)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

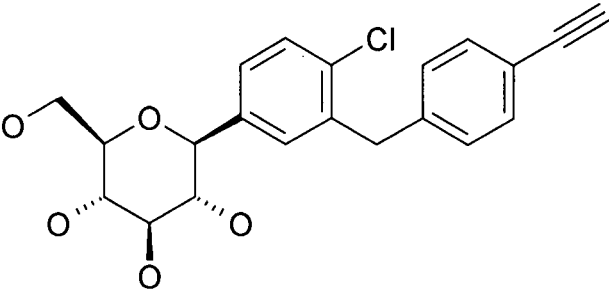
17)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

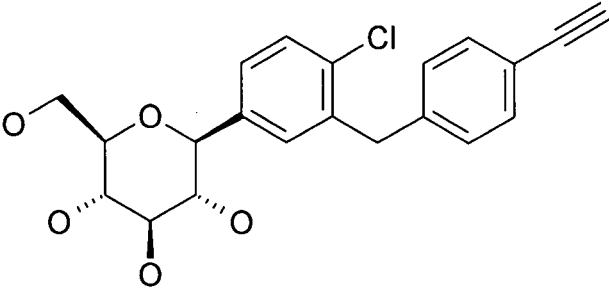
18)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

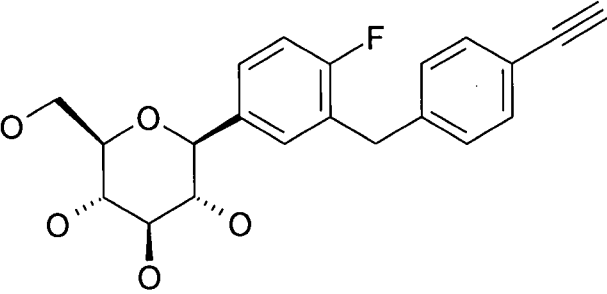
19)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindonas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

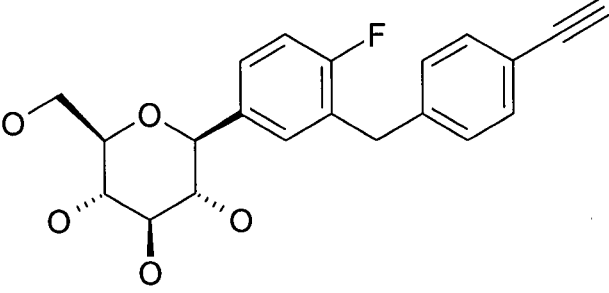
20)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

21)

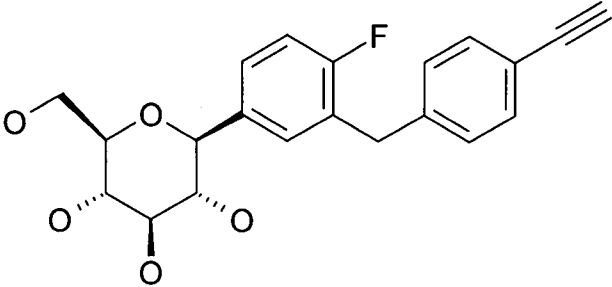
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

22)

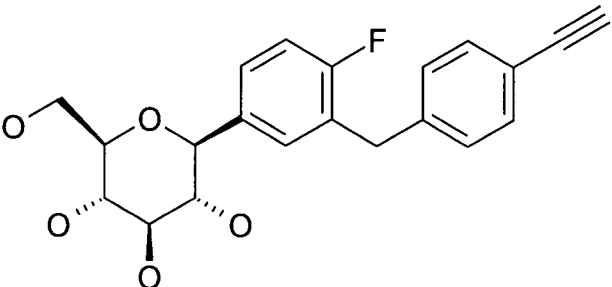
Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

115

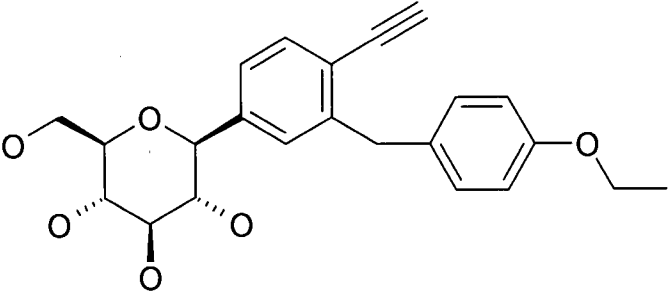
23)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindionas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

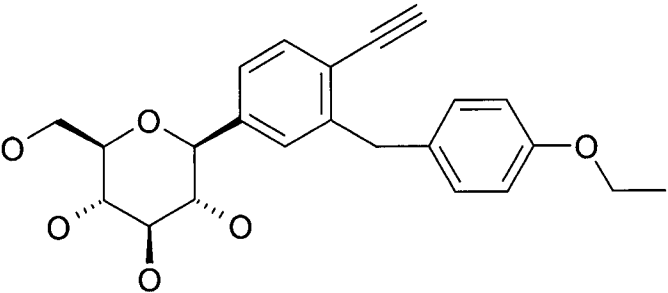
24)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

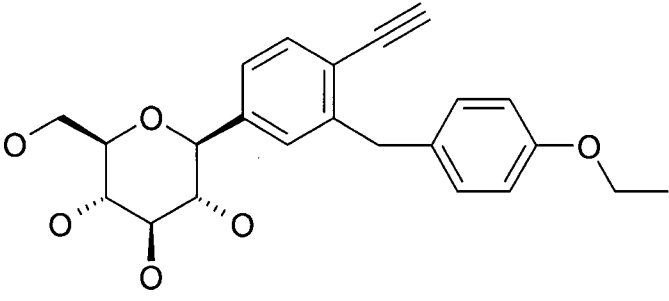
25)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: a) metformina	Una dosificación preferida está en el intervalo de 500 a 1000 mg diarios, una, dos o tres veces al día. Son ejemplos 500 u 850 mg una, dos o tres veces al día, 1000 mg una o dos veces al día o 2000 mg una vez al día.

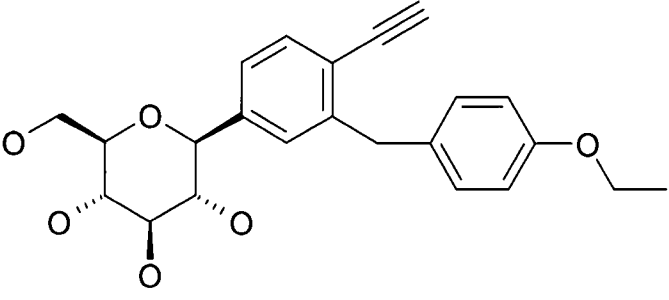
26)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: b) glimepirida	2 mg, 4 mg u 8 mg diarios.

27)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 mg a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: c) tiazolidindonas	de 2 a 50 mg diarios. Administración una, dos o tres veces al día de 2 a 50, 1 a 25 y 1 a 17 mg respectivamente.

28)

Ingredientes	dosis
Principio activo A:  A	de 1 a 1000 mg diarios, preferiblemente 10 a 500 mg diarios.
Principio activo B: d) miglitol	de 10 a 300 mg diarios. El intervalo preferido de cantidades en la composición farmacéutica para una administración una, dos o tres veces al día, es de 10 a 300, 5 a 150 y 3 a 100 mg respectivamente. Son ejemplos 50 ó 100 mg una, dos o tres veces al día.

Se pueden obtener otras formulaciones que comprenden los principios activos particulares A y B basándose en las enseñanzas y los ejemplos provistos en la

presente memoria, y a partir de los materiales y métodos conocidos en la técnica sin experimentación indebida. Estas variaciones se encuentran dentro del alcance de la invención.

MODELOS ANIMALES:

- 5 Cualquiera de las combinaciones anteriormente mencionadas dentro del alcance de la invención se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica. A continuación se describen experimentos in vivo que son adecuados para evaluar propiedades farmacológicamente importantes de las composiciones farmacéuticas y métodos de acuerdo con esta invención.
- 10 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
- 15 estreptozotocina.
- El efecto en el control glucémico de las combinaciones de acuerdo con esta invención se puede ensayar después de una sola dosis de un compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 y un segundo(s) agente(s) terapéutico(s), que son adecuados para el tratamiento de trastornos metabólicos solos o combinados, en un ensayo de
- 20 tolerancia oral a la glucosa en los modelos animales descritos en lo que antecede. 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 comparadas con cada monoterapia cuando se mide por la reducción de las
- 25 concentraciones máximas de glucosa o la reducción de la AUC de la glucosa. Además, después de dosificación múltiple de un compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 y un segundo(s) agente(s) terapéutico(s) que son adecuados para el tratamiento de trastornos metabólicos, solos y combinados en los modelos animales descritos en lo que antecede, el efecto en el control glucémico se puede determinar midiendo el valor
- 30 de HbA1c en la sangre.
- La posible reducción de dosis del(los) compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 y del(los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) que son adecuados para el tratamiento de trastornos metabólicos, o de ambos principios activos, se puede ensayar por el efecto en el control glucémico de dosis menores de las combinaciones y monoterapias en los
- 35 modelos animales descritos en lo que antecede.
- 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

19

oral a la glucosa en modelo animales descritos en lo que antecede. El transcurso de tiempo de la insulina en el plasma se sigue después de una estimulación de glucosa en animales en ayunas durante la noche.

5 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 estado en ayunas o postprandial. Igualmente, se puede medir una reducción de los niveles de glucagón en el plasma en las mismas condiciones.

10 Un efecto de la combinación de un compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 y un segundo(s) agente(s) terapéutico(s), que es adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos en la regeneración y neogénesis de células beta, se puede determinar después de dosis múltiple en los modelos animales descritos en lo que antecede, midiendo el aumento del contenido de insulina pancreática o midiendo el aumento de masa de células beta por análisis morfométrico después de tinción
15 inmunohistoquímica de secciones pancreáticas, o midiendo la mayor secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes pancreáticos aislados.

120

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica compuesta de uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 combinados con uno o más segundos agentes terapéuticos,
- 5 que es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos, en la que
 - i) dicho uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 comprenden un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo seleccionado del grupo de compuestos 1-17:
- (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno;
- (2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
- (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
- (4) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno;
- (5) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno;
- (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno;
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno;
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno;
- (10) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
- (11) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno;
- (12) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno;
- (13) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno;
- (14) 1-fluoro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno;
- (15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno;
- (16) 1-etinil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno;y
- (17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno;
- o uno de sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos o sus sales;
- 10 o uno de sus profármacos, en los que uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil C₁₋₃)carbonilo, (alquil C₁₋₆)oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, feniloxicarbonilo, y

fenil-(alquil C₁₋₃)-oxicarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
y

ii) dichos uno o más segundos agentes terapéuticos que son adecuados para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos comprenden:

- 5 a) una biguanida,
- b) una sulfonilurea (SU),
- c) una tiazolidindiona (agonista de PPAR gamma),
- d) un bloqueador de alfa-glucosidasa,
- e) insulina o un análogo de insulina,
- 10 f) GLP1 o un análogo de GLP1,
- g) un modulador de PPAR gamma,
- h) un modulador de PPAR gamma/alfa,
- i) un agonista del polipéptido insulínico dependiente de glucosa,
- 15 j) un agonista beta-3, o
- k) un activador de glucoquinasa.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, incluida obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal y síndrome metabólico.

3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dichos uno o más segundos agentes terapéuticos son adecuados para el tratamiento o la prevención de uno o más trastornos metabólicos seleccionados de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichos uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y dichos uno o más segundos agentes terapéuticos se administran en una sola composición farmacéutica o se administran de forma individual.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1

a 3, en la que la composición es adecuada para el uso combinado o simultáneo o secuencial del uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y el uno o más segundos agentes terapéuticos.

5 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y el uno o más segundos agentes terapéuticos están presentes en una sola forma de dosificación.

10 7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y el uno o más segundos agentes terapéuticos están presentes cada uno en una forma de dosificación separada.

15 8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho segundo agente terapéutico es metformina, glimepirida, una tiazolidindiona o miglitol.

20 9. Un método para tratar o prevenir un trastorno metabólico que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25 10. El método según la reivindicación 9, en el que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, incluida obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal y síndrome metabólico.

30 11. El método según la reivindicación 10, en el que dichos uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y dichos uno o más segundos agentes terapéuticos se administran en una sola composición farmacéutica o se administran de forma individual.

35 12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho segundo agente terapéutico es metformina, glimepirida, una tiazolidindiona o miglitol.

13. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para fabricar un medicamento para usar en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

5 14. Uso de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo seleccionado del grupo de compuestos 1-17 según la reivindicación 1, para fabricar un medicamento para usar en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

10 15. Uso de un segundo agente terapéutico según la reivindicación 1 u 8, para fabricar un medicamento para usar en un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

RESUMEN

TERAPIA COMBINADA CON INHIBIDORES DE SGLT-2
Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 La presente invención se dirige a una composición farmacéutica compuesta de
uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 combinados con uno o más agentes
terapéuticos, que es adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos que
incluyen diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa
alterada, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, incluida
10 obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y
obesidad abdominal y síndrome metabólico.

15

20

25

30

35

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/062023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV: A61K31/341 A61K31/70 A61P3/00 A61P3/10		
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) A61P A61K		
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, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/209166 A1 (ECKHARDT MATTHIAS [DE] ET AL) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application examples paragraph [0250] paragraph [0253]	1-15
X	WO 2006/037537 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ECKHA) 13 April 2006 (2006-04-13) cited in the application examples page 35, line 8 - line 27 page 36, line 12 - page 37, line 2	1-15
☐ 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 February 2008		Date of mailing of the international search report 17/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Büttner, Ulf

126

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/062023

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

V25

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a biguanide

2. claims: 1-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a sulfonylurea

3. claims: 1-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a thiazolidinedione

4. claims: 1-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with an alpha-glucosidase blocker

5. claims: 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with insulin or insulin analogs

6. claims: 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with GLP1 or a GLP1 analogue

7. claims: Claims 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a PPAR gamma modulator

8. claims: 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a PPAR gamma/alpha modulator

9. claims: 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a glucose dependent insulinotropic polypeptide agonist

10. claims: X:Claims 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a beta 3 agonist

11. claims: 1-7, 9-11, 13-15 (in part)

SGLT-2 inhibitors comprising a glucopyranosyl benzene derivative as defined in claim 1 in combination with a glucokinase activator

130
129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/062023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005209166 A1	22-09-2005	NONE	
WO 2006037537 A	13-04-2006	AT 403661 T	15-08-2008
		CA 2574500 A1	13-04-2006
		DE 102004048388 A1	06-04-2006
		EP 1797107 A2	20-06-2007
		JP 2008514668 T	08-05-2008
		US 2006074031 A1	06-04-2006

131
130

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/062023

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2009 (25.03.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P09-0400/WO	
International application No. PCT/EP2007/062023	
International filing date (day/month/year) 08 November 2007 (08.11.2007)	

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DUGI, Klaus : EICKELMANN, Peter : THOMAS, Leo Boehringer Ingelheim GmbH CD Patents Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 2 should be added to the record as applicants for the United States of America only and inventors for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Forax Richard e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 75

132

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/062023

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 April 2009 (30.04.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P09-0400/WO	
International application No. PCT/EP2007/062023	International filing date (day/month/year) 08 November 2007 (08.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MANUCHEHRI, Alireza Boehringer-Ingelheim Limited Ellesfield Avenue, Bracknell Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	State of Nationality IR	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MANUCHEHRI, Alireza 1 Wainwright Close Wokingham Berkshire RG40 1PE United Kingdom	State of Nationality IR	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer NTAMACK Soumia e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 75

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/341	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/865,099	(32) Fecha 09/11/2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) ALIREZA MANUCHEHRI Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/06/2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/05/2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 08/11/2007		N° publicación: WO 2008/055940 A3
	No. de solicitud PCT/EP2007/062023		
(54) Titulo: TERAPIA COMBINADA CON INHIBIDORES DE SGLT-2 Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica compuesta de uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 combinados con uno o más segundos agentes terapéuticos, que es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos, en la que
- i) dicho uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 comprenden un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo seleccionado del grupo de compuestos 1-17:
- (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno;
 - (2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (4) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (5) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno;
 - (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno;
 - (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (10) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (11) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno;
 - (12) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno;
 - (13) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno;
 - (14) 1-fluoro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinilbencil)benceno;
 - (15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno;
 - (16) 1-etinil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno;y
 - (17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno;

- o uno de sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos o sus sales;
- o uno de sus profármacos, en los que uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil C₁₋₃)carbonilo, (alquil C₁₋₆)oxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, feniloxicarbonilo, y fenil-(alquil C₁₋₃)-oxicarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
- y
- ii) dichos uno o más segundos agentes terapéuticos que son adecuados para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos comprenden:
- a) una biguanida,
 - b) una sulfonilurea (SU),
 - c) una tiazolidindiona (agonista de PPAR gamma),
 - d) un bloqueador de alfa-glucosidasa,
 - e) insulina o un análogo de insulina,
 - f) GLP1 o un análogo de GLP1,
 - g) un modulador de PPAR gamma,
 - h) un modulador de PPAR gamma/alfa,
 - i) un agonista del polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa,
 - j) un agonista beta-3, o
 - k) un activador de glucocinasa.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, sobrepeso, obesidad, incluida obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal y síndrome metabólico.

3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dichos uno o más segundos agentes terapéuticos son adecuados para el tratamiento o la prevención de uno o más trastornos metabólicos seleccionados de diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia.

134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046030- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2009-05-07 11:22:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

NIT : 800176087

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 29,817
FECHA : ABRIL 20 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105577964	20/04/2009	48,405,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 09255-841-130-9



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[Handwritten mark]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

[Handwritten signature]
Firma Responsable

F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046030-00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:22:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 134

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 46030
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/062023
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

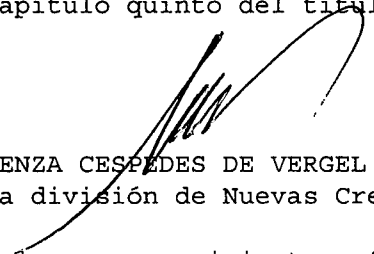
NR 7201

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamentó 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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

03 JUL. 2009