



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 316**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05027983 .5**

96 Fecha de presentación : **14.09.1994**

97 Número de publicación de la solicitud: **1637138**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54

Título: **Uso de tiazolidindionas para prevenir o retardar la aparición de diabetes no insulina dependiente.**

30

Prioridad: **15.09.1993 US 122251**
23.08.1994 US 293899

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

73

Titular/es: **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo, JP

72

Inventor/es: **Olefsky, Jerrold;**
Antonucci, Tammy;
Lockwood, Dean y
Norris, Rebecca

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 316 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCÓN

La presente invención está relacionada con un número de compuestos que se pueden usar para tratar el trastorno de la intolerancia a la glucosa y evitar o retrasar el comienzo de la diabetes mellitus no insulina dependiente (NIDDM). Más específicamente, la presente invención implica en una realización la administración a un paciente de ciertos derivados tiazolidindiona conocidos que reducen los niveles de insulina en ayuno y regresen a los niveles normales de tolerancia a la glucosa de un individuo, evitando o retardando así el comienzo de NIDDM o las complicaciones resultantes de la misma.

ANTECEDENTES

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más mundialmente extendidas con costes financieros y personales significativos para los pacientes y sus familias, tanto como para la sociedad. Existen diferentes tipos de diabetes con distintas patologías y patogénesis. Por ejemplo, la diabetes mellitus es una enfermedad del metabolismo de los carbohidratos, que se caracteriza por la hiperglicemia y la glicosuria y es resultado de una producción o utilización inadecuada de la insulina.

La diabetes mellitus a menudo se desarrolla a partir de ciertas poblaciones de riesgo, una de tales poblaciones son los individuos con el trastorno de la intolerancia a la glucosa (IGT). El trastorno de la intolerancia a la glucosa es una condición intermedia entre la franca, diabetes mellitus no insulina dependiente y la intolerancia a la glucosa normal en la que la respuesta a la glucosa postprandial de la persona afectada es anormal al valorarse a las 2 horas los niveles en plasma de glucosa postprandial. Esta población de IGT progresa a cierta forma de diabetes mellitus, específicamente la diabetes mellitus no insulina dependiente (NIDDM).

La NIDDM o denominada de otra manera como diabetes de Tipo II es la forma de diabetes mellitus que ocurre predominantemente en adultos en cuya producción adecuada de insulina está disponible para usarse, sin embargo existe un defecto en la utilización y metabolismo de la glucosa mediado por la insulina en los tejidos periféricos. Se ha demostrado que para algunas personas con diabetes una predisposición genética da como resultado una mutación en el(los) gen(es) que codifican para la insulina y/o el receptor de la insulina y/o el(los) factor(es) de transducción de señal mediados por la insulina, resultando de ese modo en la insulina ineficaz y/o los efectos mediados por la insulina perjudicando así la utilización o el metabolismo de la glucosa. La población con el trastorno de la intolerancia a la glucosa progresa a la NIDDM en una proporción del 5% al 10% de casos por año.

El fracaso en tratar la NIDDM puede resultar en la mortalidad debido a la enfermedad cardiovascular y en otras complicaciones diabéticas incluyendo la retinopatía, la nefropatía, y la neuropatía periférica. Durante muchos años el tratamiento de la NIDDM ha implicado un programa dirigido a disminuir la azúcar de la sangre con una combinación de dieta y de ejercicio. Por otra parte, el tratamiento de la NIDDM implica los agentes hipoglicémicos orales, tales como las sulfonilureas solas o en combinación con inyecciones de insulina. Recientemente, los inhibidores alfa-glucosidasa, tal como la acarbosa, han demostrado ser efectivos al reducir el incremento postprandial de la glucosa en sangre (Lefevre, *et al.*, *Drugs* 1992; 44: 29-38). En Europa y Canadá otro tratamiento usado principalmente en diabéticos obesos es la metformina, una biguanida.

En cualquier caso, lo que se requiere es un procedimiento de tratar las poblaciones que sufren el trastorno de la intolerancia a la glucosa para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM por lo tanto trayendo alivio de los síntomas, mejorando la calidad de vida, evitando las complicaciones agudas y a largo término, reduciendo la mortalidad y tratando las enfermedades que acompañan a aquellos en riesgo de NIDDM. Los procedimientos de uso de los compuestos que se dan a conocer para tratar las poblaciones que sufren el trastorno de la intolerancia a la glucosa para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM como se enseñó aquí cumple estos objetivos.

Los compuestos útiles para practicar la presente invención, y los métodos de hacer estos compuestos son conocidos. Se describen en el documento EP 419 035. Algunos de estos compuestos también se dan a conocer en los documentos WO 91/07107; WO 92/02520; WO 94/01433; WO 89/08651; JP Kokai 69383/92; en las Patentes Americanas Números 4.287.200; 4.340.605; 4.438.141; 4.444.779; 4.461.902; 4.572.912; 4.687.777; 4.703.052; 4.725.610; 4.873.255; 4.897.393; 4.897.405; 4.918.091; 4.948.900; 5.002.953; 5.061.717; 5.120.754; 5.132.317; 5.194.443; 5.223.522; 5.232.925; y 5.260.445. Los compuestos activos dados a conocer en estas publicaciones son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes, la hiperglicemia, la hipercolesterolemia, y la hiperlipidemia. Estos compuestos son útiles para el tratamiento del trastorno de la intolerancia a la glucosa (IGI) para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM y las complicaciones resultantes de ahí, de acuerdo con la presente invención.

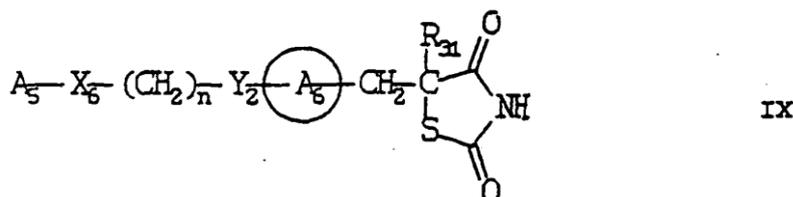
No existe divulgación alguna en las referencias antes identificadas para usar los compuestos identificados en esta presente aplicación en el tratamiento de poblaciones que experimentan el trastorno de la intolerancia a la glucosa para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM y las complicaciones resultantes de ahí.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un medicamento para el tratamiento del trastorno de la intolerancia a la glucosa para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM. Se sabe que personas con el trastorno de la intolerancia a la glucosa tienen una tendencia mucho mayor de progresión a la NIDDM que las personas con tolerancia a la glucosa normal. Saad *et al.*, New Engl J Med 1988; 319:1500-6. Si se puede normalizar el trastorno de la intolerancia a la glucosa, es probable que la progresión a la NIDDM sea retardada o evitada en esta población.

Los compuestos útiles para practicar la presente invención reducen los niveles de insulina en ayuno, mejorando la sensibilidad a la insulina, y la tolerancia a la glucosa regresa al nivel normal para muchos individuos. Como agentes que tienen los efectos antes mencionados (en el regreso de tolerancia a la glucosa), los compuestos de las siguientes fórmulas son útiles al tratar profilácticamente a los individuos para evitar o retardar el comienzo de la NIDDM.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula IX



o su forma tautómera y / o su sal farmacéuticamente aceptable, y / o su solvato farmacéuticamente aceptable, en la que:

A₅ representa un grupo heterociclo aromático sustituido o no sustituido;

15 A₆ representa un anillo benceno que tiene en total hasta 5 sustituyentes;

X₆ representa O, S, o NR₃₂ en la que R₃₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo aralquilo, en el que el resto arilo puede estar sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

Y₂ representa O o S;

R₃₇ representa un grupo alquilo, aralquilo, o arilo; y

20 n representa un número entero en el intervalo de entre 2 y 6.

Los grupos heterociclilo aromáticos adecuados incluyen grupos heterociclilo aromáticos individuales de anillo condensado, sustituidos o no sustituidos, que comprenden hasta 4 hetero átomos en cada anillo seleccionado entre oxígeno, azufre, o nitrógeno.

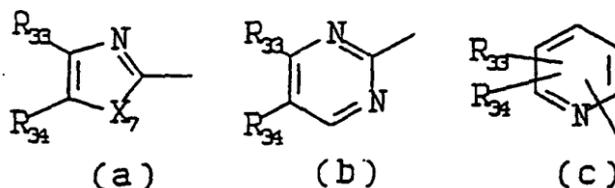
25 Los grupos heterociclilo aromáticos favoritos incluyen grupos heterociclilo aromáticos individuales de anillo condensado sustituido o no sustituido que tienen hasta 4 a 7 átomos de anillo, preferiblemente 5 o 6 átomos de anillo.

En particular, el grupo heterociclilo aromático comprende 1, 2, o 3 heteroátomos, especialmente 1 ó 2, seleccionado entre oxígeno, azufre, o nitrógeno.

Los valores adecuados para A₅ cuando representa un grupo aromático heterociclilo de 5 miembros incluyen tiazolilo y oxazolilo, especialmente oxazolilo.

30 Los valores adecuados para A₅ cuando representa un grupo aromático heterociclilo de 6 miembros incluyen piridilo o pirimidilo.

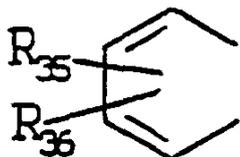
R₃₁ adecuado representa un grupo alquilo, en particular un grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo un grupo metilo. Preferiblemente, A₅ representa un resto de fórmula (a), (b), o (c):



en las que:

5 R_{33} and R_{34} cada uno de ellos individualmente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo arilo sustituido o no sustituido o cuando R_{33} and R_{34} están cada uno de ellos unidos a átomos de carbono adyacentes, entonces R_{33} y R_{34} conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno en el que cada átomo de carbono representado por R_{33} y R_{34} conjuntamente pueden estar sustituidos o no sustituidos; y en el resto de fórmula (a), X_7 representa oxígeno o azufre.

En un aspecto favorito R_{33} y R_{34} conjuntamente representan un resto de fórmula (d):



(d)

10 en la que R_{35} y R_{36} cada uno de ellos representa independientemente hidrógeno, halógeno, sustituido o no sustituido alquilo, o alcoxi.

Incluso una realización preferida de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica para la administración de una cantidad de un compuesto de la fórmula IX precedente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma de dosificación unitaria para el tratamiento mencionado anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15 Los compuestos usados en el tratamiento de la invención, son derivados de tiazolidiona, representados por la fórmula IX como se ha definido anteriormente.

20 Cuando se usa en el presente documento con relación a la fórmula IX, el término "arilo" incluye fenilo y naftilo, adecuadamente fenilo, opcionalmente sustituidos con hasta 5, preferiblemente hasta 3, grupos seleccionados entre grupos halógeno, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, aquilcarbonilo, o alquilcarbonilo.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; preferiblemente cloro.

Los términos "alquilo" y "alcoxi" se refiere a grupos que tiene cadenas de carbono lineales o ramificadas que contienen hasta 12 átomos de carbono.

25 Los grupos alquilo adecuados son grupos alquilo C_{1-12} , especialmente grupos alquilo C_{1-8} , por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o terc-butilo.

Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo alquilo incluyen los indicados anteriormente en relación al término "arilo".

30 Los sustituyentes adecuados para cualquier grupo heterociclilo incluyen hasta 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de alquilo, alcoxi, arilo, y halógeno o cualquiera de 2 sustituyentes o átomos de carbono adyacentes, conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un grupo arilo, preferiblemente un anillo benceno, y en la que los átomos de carbono del grupo arilo representado por los 2 sustituyentes dichos pueden ellos mismos estar sustituidos o no sustituidos.

Los ejemplos específicos de los compuestos se proporcionan en la siguiente lista. Sin embargo, los compuestos que no están en la fórmula general IX no forman parte de la presente invención:

35 (+)-5-[[4-[(3A-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]-fenil]metil]-,2,4-tiazolidindiona:
(troglitazona);
4-(2-naftilmetil)-1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxido;
5-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-metilamino]etoxi]-bencil]-5-metiltiazolidin-2,4-diona;
5-[4-[2-[2A-dioxo-5-feniltiazolidin-3-il)etoxi]-bencil]tiazolidin-2,4-diona;
40 5-[4-[2-[N-metil-N-(fenoxy-carbonil)amino]etoxi]-bencil]tiazolidin-2A-diona;
5-[4-(2-fenoxyetoxi)bencil]tiazolidin-2,4-diona;
5-[4-[2-(4-clorofenil)etilsulfonil]bencil]-tiazolidin-2,4-diona;

- 5-[4-[3-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)propionil]-bencil]tiazolidin-2,4-diona;
- 5-[4-[(1-metilciclohexil)metoxi]bencil]tiadiazolidin-2,4-diona: (ciglitazona);
- 5-[[4-(3-hidroxi-1-metilciclohexil)metoxi]bencil]-tiadiazolidin-2 A-diona;
- 5-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxil]-bencil]tiadiazolidin-2,4-diona;
- 5 5-[4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxil]bencil]-tiadiazolidin-2,4-diona: (pioglitazona);
- 5-[(2-bencil-2,3-di hidrobenzopiran)-5-ilmetil]-tiadiazolidin-2A-diona: (englitazona);
- 5-[[2-(2-naftilmetil)benzoxazol]-5-ilmetil]-tiadiazolidin-2,4-diona;
- 5-[4-[2-(3-fenilureido)etoxil]bencil]tiadiazolidin-2,4-diona;
- 5-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-metilamino]etoxi]-bencil]tiadiazolidin-2,4-diona;
- 10 5-[4-[3-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)propionil]-bencil]tiadiazolidin-2,4-diona;
- 5-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilmetil]-oxazolidin-2,4-diona;
- 5-[4-[2-[N-metil-N-(2-pyridil)amino]etoxi]-bencil]tiadiazolidin-2,4-diona; y
- 5-[4-[2-[N-(benzoxazol-2-il)-N-metilamino]etoxi]-bencil]-oxazolidin-2,4-diona.

15 Como se define en la presente memoria, "complicaciones de NIDDM" se refiere a complicaciones cardiovasculares o a varias de las alteraciones metabólicas y circulatorias que se asocian con la hiperglicemia, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y/o la hiperproinsulinemia, la liberación retardada de insulina, la dislipidemia, la retinopatía, la neuropatía periférica, la neuropatía, y la hipertensión.

Los compuestos de la Fórmula IX son capaces de formar además sales básicas farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la Fórmula IX son capaces de formar además ambas sales las básicas y/o las de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Todas estas formas están dentro del ámbito de la presente invención.

25 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula IX incluyen las sales derivadas de los ácidos inorgánicos no tóxicos como es el clorhídrico, el nítrico, el fosfórico, el sulfúrico, el bromhídrico, el yodhídrico, el fluorhídrico, el fosforoso, y los semejantes, tanto como las sales derivadas de los ácidos orgánicos no tóxicos, tal como los ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, los ácidos alcanóicos fenil sustituidos, los ácidos alcanóicos hidroxilados, los ácidos alcanodioicos, los ácidos aromáticos, los ácidos sulfónicos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos. Tales sales incluyen el sulfato, el piro-sulfato, el bisulfato, el sulfito, el bisulfito, el nitrato, el fosfato, el monohidrogenofosfato, el dihidrogenofosfato, el metafosfato, el pirofosfato, el cloruro, el bromuro, el yoduro, el acetato, el trifluoroacetato, el propionato, el caprilato, el isobutirato, el oxalato, el malonato, el succinato, el suberato, el sebacato, el fumarato, el maleato, el mandelato, el benzoato, el clorobenzoato, el metilbenzoato, el dinitrobenzoato, el ftalato, el bencensulfonato, el toluensulfonato, el fenilacetato, el citrato, el lactato, el maleato, el tartrato, el metanosulfonato. También se contemplan las sales de los amino ácidos como es el arginato y el gluconato, el galacturonato, la n-metil glutamina (ver, por ejemplo, Berge S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science 1977; 66:1-19).

35 Las sales de adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan al poner en contacto la forma libre de la base con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de forma convencional. La forma libre de la base se puede regenerar al poner en contacto la forma de sal con una base y aislar la base libre de forma convencional o como la anterior. Las formas libres de la base difieren algo de su respectiva forma de sal en ciertas propiedades físicas tal como la solubilidad en los disolventes polares, pero de otra forma las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los propósitos de la presente invención.

40 Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se forman con los metales o las aminas, tal como los metales alcalinos y alcalinos térreos o las aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son el sodio, el potasio, el magnesio, el calcio. Los ejemplos de aminas apropiadas son la N,N'-dibenciletilendiamina, la cloroprocaina, la colina, la dietanolamina, la dicitohexilamina, la etilendiamina, la N-metilglucamina, y la procaina (ver, por ejemplo, Berge S. M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science 1977; 66:1-19).

45 Las sales de adición básicas de dichos compuestos ácidos se preparan al poner en contacto la forma libre del ácido con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de forma convencional. La forma libre del ácido se puede regenerar al poner en contacto la forma de la sal con un ácido y aislar el ácido libre de la forma convencional o como antes. Las formas libres del ácido difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas

propiedades físicas tal como la solubilidad en los disolventes polares, pero de otra forma las sales son equivalentes a su respectivo ácido libre para los propósitos de la presente invención.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar tanto como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas sin solvatar y tienen la intención de ser abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en diferentes configuraciones. Los compuestos pueden, por lo tanto, formar estereoisómeros. Aunque están todos representados aquí por un número limitado de fórmulas moleculares, la presente invención incluye el uso de ambos, los isómeros aislados individuales y las mezclas, incluyendo los racematos, del mismo. Donde se emplean las técnicas de síntesis estereoespecífica o se emplean compuestos óptimamente activos como productos de partida en la preparación de los compuestos, los isómeros individuales se pueden preparar directamente; por otro lado, si se prepara una mezcla de isómeros, los isómeros individuales se pueden obtener por técnicas de resolución convencional, o se puede usar la mezcla tal como es, sin resolución.

10 Además, la parte tiazolidina del compuesto de Fórmula IX puede existir en la forma de isómeros tautoméricos. Todos los tautómeros son representados por la Fórmula IX y tienen la intención de ser una parte de la presente invención.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólido o líquido. Las preparaciones de forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, las cápsulas finas, los supositorios, y los gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglomerantes, preservativos, agentes de desintegración de tabletas, o un material de encapsulamiento.

20 En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

25 En los comprimidos, se mezcla el componente activo con el portador que tiene las propiedades de fijación necesarias en las proporciones apropiadas y que se compactan en la forma y tamaño deseado.

30 Los polvos y los comprimidos de preferencia contienen de cinco a diez a cerca del setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores apropiados son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, la azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, una cera de punto de fusión bajo, mantequilla de cacao. El término "preparación" tiene la intención de incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulamiento como es un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros portadores, esté rodeado por un portador, el cual está así en asociación con este. De forma similar, se incluyen las cápsulas finas y las pastillas. Se pueden usar las tabletas, los polvos, las cápsulas, las píldoras, las cápsulas finas y las pastillas como formas de dosificación sólida apropiada para la administración oral.

35 Para preparar los supositorios, una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o la mantequilla de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, por agitación. La mezcla homogénea fundida se pone entonces en moldes de tamaño conveniente, que se permiten enfriar, y de ese modo de solidificar.

40 Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, las suspensiones, y las emulsiones, por ejemplo, el agua o las soluciones de propileno glicol agua. Se pueden formular en solución las preparaciones líquidas de inyección parenteral en solución acuosa de polietileno glicol.

Se pueden preparar las soluciones acuosas apropiadas para uso oral al disolver el componente activo en agua y agregar colorantes apropiados, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes como se desee.

45 Se pueden hacer las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral al dispersar el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que tienen la intención de ser convertidas, poco antes de usarse, a preparaciones de forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen las soluciones, las suspensiones, y las emulsiones.

50 Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, los colorantes, los saborizantes, los estabilizadores, los amortiguadores, los dulcificantes artificiales y naturales, los dispersantes, los espesantes, los agentes de solubilidad.

55 La forma de dosificación de la preparación farmacéutica es de preferencia unitaria. En tal forma la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la

preparación, tal como las tabletas envasadas, las cápsulas, y los polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, una tableta, una cápsula fina, o las mismas pastillas, o esta puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

5 La cantidad del componente activo en una preparación de dosificación unitaria se puede variar o ajustar de 0,1 mg a 100 mg de preferencia de 0,5 mg a 100 mg conforme a la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

10 En el uso terapéutico en el tratamiento de una población de riesgo como son aquellas con el trastorno de la intolerancia a la glucosa, para prevenir o retardar el comienzo de la NIDDM y las complicaciones surgidas de ahí, los compuestos utilizados en los métodos farmacéuticos de esta invención son administrados junto con un portador aceptable farmacéuticamente en la dosificación inicial de aproximadamente 0,01 mg a cerca de 20 mg por kilogramo cada día. Se prefiere una serie de dosificación diaria de aproximadamente 0,01 mg a cerca de 10 mg por kilogramo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la severidad de la enfermedad a ser tratada, y el compuesto a emplearse. La determinación de la dosificación exacta para una situación particular está dentro de la pericia de la técnica. Generalmente, se inicia el tratamiento con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosificación óptima del compuesto. Después, se incrementa la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo. Por comodidad, si se desea, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día.

20 Los compuestos de Fórmula IX son agentes valiosos devolviendo a un individuo al estado de tolerancia a la glucosa y por lo tanto evitando o retrasando la aparición de NIDDM. Lo siguiente ilustra el ensayo que muestra que los compuestos tienen la actividad descrita, usando el compuesto troglitazona.

EJEMPLO 1 de referencia

25 En una prueba de paciente externo, ciega, al azar, de dosis fija, grupo paralelo, controlada de placebo, los efectos del compuesto de ensayo, (+)-5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]-metil]-2,4-tiazolidinediona (troglitazona), se comparó con la de un placebo con tolerancia a la glucosa y con sensibilidad a insulina. La prueba en tolerancia a glucosa alterada (IGT) incluía un período de selección de 2 semanas y un período de tratamiento de 12 semanas. Cincuenta y seis pacientes se eligieron al azar para tratamiento con placebo o 400 mg/día de troglitazona. Se realizaron ensayos de tolerancia a glucosa oral (OGTT) y frecuentemente ensayos de tolerancia a glucosa (FSIGTT) para determinar la sensibilidad a insulina antes de la medicación de estudio, y después de 6 semanas y después de 12 semanas de tratamiento aleatorio.

30 Los pacientes incluidos en este estudio eran adultos en razonablemente buen estado de salud que tenían IGT por el criterio de WHO como se demuestra por OGTT (Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Berrett P.H., International Criteria for the Diagnosis of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance, Diabetes Care 1985;8(6):562-7). La mayoría de los pacientes que se reclutaron eran relativos de pacientes con NIDDM, pacientes con una historia de diabetes mellitus gestacional, pacientes con una historia de OGTT anormal anterior, o pacientes con otros indicadores de resistencia a insulina (enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, hipertrigliceridemia, e hipertensión).

35 El OGTT se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

El compuesto de ensayo se administró por la mañana después de un ayuno de 10 a 14 horas. Se puede consumir agua pero no café durante el ayuno. Se requirió que los pacientes permanecieran sentados durante el ensayo. Se omitió la medicación de estudio por la mañana del ensayo y se tomó con el almuerzo.

40 Se recogieron 5 ml de sangre venosa en un tubo de separación de suero como línea base.

1,75-g/kg de peso corporal, hasta un máximo de 75 g de glucosa se administró por vía oral en forma de una bebida líquida a consumir durante no más de 5 minutos.

Se recogieron 5 ml de sangre venosa en un tubo de separación de suero cada 30 minutos hasta 2 horas, tiempo desde el comienzo de ingestión de la glucosa.

45 Cada muestra de sangre se dejó coagular durante 30 minutos. Las muestras de sangre se centrifugaron hasta coagulación y se separó el suero mediante una barrera de polímero que forma una pared. El suero se transfirió desde cada muestra, usando pipetas separadas para cada una, en viales de plástico y se congelaron inmediatamente. Si se retrasa la centrifugación de las muestras por cualquier razón, las muestras se refrigeran y se centrifugan tan pronto como sea posible.

50 Las muestras congeladas se examinaron para determinación de tolerancia a glucosa de acuerdo con el criterio de diagnóstico de WHO.

ES 2 356 316 T3

Criterio de diagnóstico de WHO

mg/dl de glucosa en suero (mmol/l)	Normal	IGT		Diabetes
Ayuno	<140 (<7,8)	<140	(<7,8)	≥140 (≥7,8)
2 horas	<140 (<7,8)	140-199	(7,8-11,1)	≥200 (≥11,1)

PROTOCOLO 1

Efectos de tratamiento				
Compuesto A de ensayo	Glucosa a las 2 horas (mg/dl)		Insulina en ayuno (UIU/ml)	
	Línea base	6 Semanas	Línea base	6 Semanas
1	167,00	81,00	14,40	2,00
(CONT)				
Efectos de tratamiento				
Compuesto A de ensayo	Glucosa a las 2 horas (mg/dl)		Insulina en ayuno (UIU/ml)	
	Línea base	6 Semanas	Línea base	6 Semanas
2	143,00	146,00	9,10	25,70
3	143,00	106,00	4,00	6,20
4	167,00	85,00	12,70	11,30
5	166,00	113,00	13,20	13,30
6	158,00	101,00	20,00	11,30
7	148,00	81,00	8,30	2,00
8	166,00	172,00	21,80	9,30
9	187,00	158,00	22,50	12,20
10	147,00	98,00	12,00	7,70
Placebo				
1	182,00	155,00	20,70	17,20
2	154,00	125,00	10,30	10,90
3	145,00	155,00	12,30	12,10

4	160,00	133,00	25,90	11,60
5	184,00	177,00	27,70	20,20
6	160,00	193,00	23,90	50,30
7	144,00	145,00	5,50	8,60
8	148,00	132,00	15,40	12,20
9	181,00	229,00	18,10	27,70
10	170,00	141,00	19,80	13,50

Los resultados de OGTT muestran que el tratamiento con el compuesto de ensayo se correlaciona con la reducción de los niveles de insulina en ayunas y regreso de los niveles de tolerancia a glucosa al intervalo normal para aproximadamente el 70% de los sujetos. Con la excepción de un respondedor de placebo, el tratamiento con placebo no cambia significativamente los perfiles de insulina en ayunas y tolerancia a glucosa.

5

PROTOCOLO 1

Sumario de glucosa OGTT (mg/dl)				
Tratamiento	Hora	Selección (N = 38)	Semana 6 (N = 37)	Semana 12 (N = 19)
Compuesto A	0	105	88	95
	0,5	173	153	157
	1,0	185	151	162
	1,5	170	145	152
	2,0	160	123	131
Placebo	0	102	100	99
	0,5	169	164	163
	1,0	184	191	186
	1,5	176	181	176
	2,0	162	155	150

Estos resultados muestran que el valor promedio para la glucosa a las 2 horas de OGTT vuelve al intervalo normal en los pacientes tratados durante 6 semanas y 12 semanas con el Compuesto A de ensayo comparado con el placebo que no muestra ningún cambio significativo en el valor promedio para la glucosa a las 2 horas.

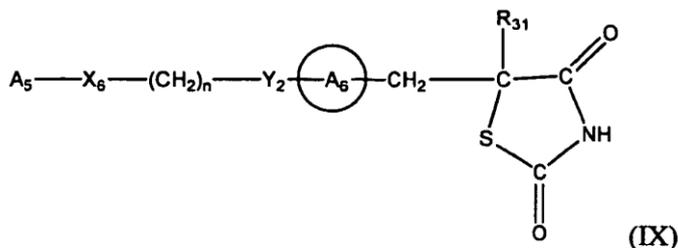
PROTOCOLO 1

Conversión después de 6 Semanas de tratamiento de IGT a Normal por la clasificación de WHO		
Tratamiento	IGT en la selección	Convertido a Normal
Compuesto A	18	12 (67%)
Placebo	19	7 (37%)

Los resultados muestran que en un análisis paciente a paciente, significativamente más personas clasificadas con IGT se convierten a tolerancia a la glucosa normal después de tratamiento con el Compuesto A de ensayo (67%) que con placebo (37%).

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula (IX), como se definió antes, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de la intolerancia a la glucosa para evitar o retardar el comienzo de la diabetes mellitus no insulina dependiente:



5

o su forma tautómera y / o su sal farmacéuticamente aceptable, y / o su solvato farmacéuticamente aceptable, en la que:

A₅ representa un grupo heterociclo aromático sustituido o no sustituido;

A₆ representa un anillo benceno que tiene en total hasta 5 sustituyentes;

10 X₆ representa O, S, o NR₃₂ en la que R₃₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo acilo, un grupo aralquilo, en el que el resto arilo puede estar sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

Y₂ representa O o S;

R₃₁ representa un grupo alquilo, aralquilo, o arilo; y

n representa un número entero en el intervalo de entre 2 y 6.

15 2. El uso de 5-[4-[2-[N-metil-N-(2-piridil)amino]etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o su forma tautómera y / o su sal farmacéuticamente aceptable, y / o su solvato farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tolerancia a glucosa alterada para evitar o retrasar el comienzo de la diabetes mellitus no insulina dependiente.