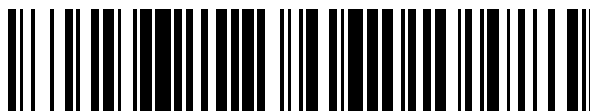


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 469**

51 Int. Cl.:
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06829703 .5**
96 Fecha de presentación: **18.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1971339**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Combinación de derivados de triazina y agentes estimulantes de la secreción de insulina**

30 Prioridad:
13.01.2006 FR 0600342

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2012

73 Titular/es:
POXEL SAS
200 AVENUE JEAN JAURES
69007 LYON, FR

72 Inventor/es:
MOINET, Gérard;
CRAVO, Daniel y
MESANGEAU, Didier

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 469 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

Combinación de derivados de triazina y agentes estimulantes de la secreción de insulina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de derivados de triazina o sus sales descritas farmacéuticamente aceptables con un agente estimulante de la secreción de insulina, para la fabricación de un medicamento que se puede usar en el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina y patologías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

Antecedentes técnicos

10 La “*diabetes mellitus*” (o diabetes) es actualmente una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. Los individuos que padecen diabetes se han dividido en dos clases, a saber, de tipo I o *diabetes mellitus* dependiente de insulina y de tipo II o *diabetes mellitus* no dependiente de insulina (NIDDM). La *diabetes mellitus* no dependiente de insulina (NIDDM) representa aproximadamente 90% de todos los casos de diabéticos y se estima que afecta de 12 a 14 millones de adultos solamente en EE.UU. (6,6% de la población). La NIDDM se caracteriza tanto por una hiperglucemia en ayunas como por aumentos posprandiales exagerados de los niveles de glucosa plasmática. La NIDDM está asociada con una variedad de complicaciones a largo plazo, incluyendo enfermedades microvasculares, tal como retinopatía, nefropatía y neuropatía, así como enfermedades macrovasculares, tal como cardiopatía coronaria. Numerosos estudios en modelos de animales muestran una relación causal entre las complicaciones a largo plazo y la hiperglucemia. Los resultados más recientes obtenidos por el “Ensayo sobre el control y las complicaciones de la diabetes” [*Diabetes Control and Complications Trial*] (DCCT) y el “Estudio prospectivo de Estocolmo” [*Stockholm Prospective Study*] han demostrado por primera vez esta relación en el hombre al mostrar que los diabéticos dependientes de insulina presentan un riesgo sustancialmente menor de desarrollar y aumentar estas complicaciones si están sometidos a un control glucémico más estricto. También se espera que un control más estricto beneficie a los pacientes con NIDDM.

25 La hiperglucemia en el caso de la NIDDM está asociada con dos anomalías bioquímicas, a saber, la resistencia a la insulina y la insuficiencia de secreción de insulina.

El tratamiento inicial de la NIDDM se basa en una dieta controlada y en el ejercicio físico controlado, puesto que un número considerable de diabéticos tienen sobrepeso u obesidad (~67%) y puesto que la pérdida de peso puede mejorar la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina y conducir a una glucemia normal.

30 Los pacientes que padecen hiperglucemia que no pueden ser controlados solamente con dieta y/o ejercicio físico, se tratan entonces con antidiabéticos orales.

Actualmente se usan en mono terapia para el tratamiento de la NIDDM varias clases de antidiabéticos orales:

35 • agentes estimulantes de secreción de insulina. Están representados, en primer término, por sulfonilureas (SU) y por “glinidas”. Entre las SU, se pueden mencionar particularmente carbutamida (Glucidoral®), glibenclamida/gliburida (Daonil®, Euglucan®), glibomurida (Glutril®), gliclazida (Diamicron®), glimepirida (Amarel®) y glipizida (Glibenese®). Entre las “glinidas”, se pueden mencionar particularmente repaglinida (NovoNorm®);

• agentes que reducen la glucogénesis, representados por las biguanidas. Se pueden mencionar particularmente la metformina (Glucophage®, Stagid®);

• sensibilizadores de insulina, representados principalmente por las tiazolidindionas (TZD). Se pueden mencionar particularmente la pioglitazona (Actos®) y la rosiglitazona (Avandia®);

40 • inhibidores de la alfa-glucosidasa. Se pueden mencionar particularmente la acarbosa (Glucor®) y el miglitol (Diastabol®).

45 Sin embargo, con el tiempo la monoterapia puede ir perdiendo eficacia. A este fenómeno se lo denomina “deficiencia secundaria”. Puede representar hasta el 50% de respuestas insatisfactorias tras 10 años de tratamiento. Los estudios realizados han demostrado que es posible afrontar este problema combinando en la misma forma farmacéutica metformina con sulfonilureas o TZD (EP 869796 B1, EP 974365 B1, EP 861666 B1, WO 03/006004 A2), habiéndose comercializado una serie de estas combinaciones fijas:

- metformina + glibenclamida/gliburida (Glucovance®)
- metformina + glipizida (Metaglip®)
- metformina + rosiglitazona (Avandamet®).

50 En el documento de patente WO 01/55122 se han descrito derivados de triazina con un efecto antidiabético comparable al de la metformina.

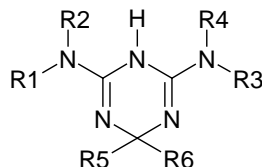
55 La firma solicitante ha demostrado, de forma totalmente inesperada, que la combinación de un agente antidiabético de tipo triazina, como los descritos en el documento WO 01/55122, con un agente estimulante de la secreción de insulina exhibe un efecto sinérgico y una fuerte disminución de los efectos secundarios en comparación con las combinaciones de metformina, especialmente respecto a las náuseas y la diarrea.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere por tanto a una nueva composición farmacéutica que comprende un agente antidiabético de tipo triazina (documento WO 01/55122) y un agente estimulante de la secreción de insulina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el agente estimulante de la secreción de insulina se elige de hormonas incretinas, inhibidores de DPP-IV y glinidas.

5

El derivado de la triazina se representa preferiblemente por la fórmula general (I):



en la cual:

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan en forma independiente entre los grupos siguientes:

10

-H,

-alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5) o cicloalquilo(C3-C8),

R5 y R6 se seleccionan en forma independiente entre los grupos siguientes:

-H,

15

-alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), alquiltio(C1-C5), alquilamino(C1-C5), ariloxi(C6-C14), aril(C6-C14)-alcoxi(C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

y también sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

Un grupo particular de la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en las cuales los derivados de triazina son compuestos de la fórmula (I) en donde R5 es hidrógeno.

Preferiblemente, R1=R2=H y R3=R4=alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), cicloalquilo(C3-C8) o viceversa.

25

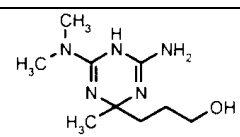

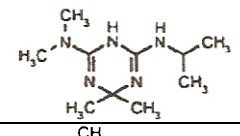
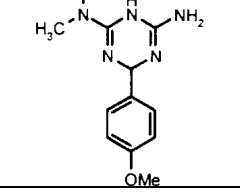
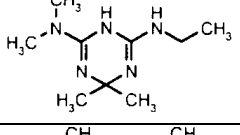
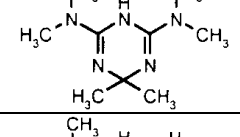
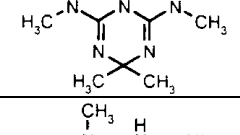
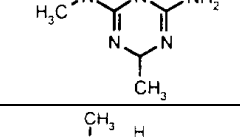
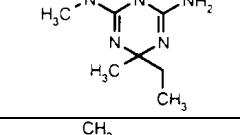
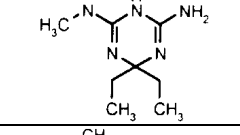
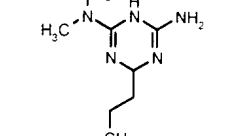
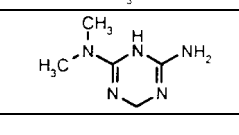
Preferiblemente, R5=H y R6=alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), alquiltio(C1-C5), alquilamino(C1-C5), ariloxi(C6-C14), aril(C6-C14)-alcoxi(C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo o viceversa.

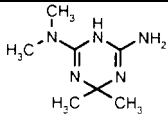
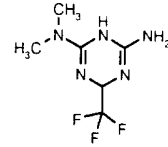
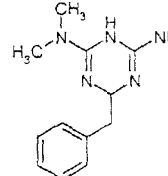
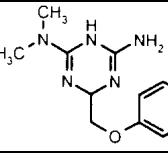
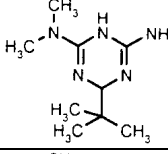
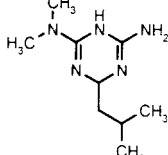
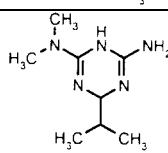
Un grupo más particular de la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en las cuales los derivados de triazina son compuestos de la fórmula (I) en donde R1 y R2 son un grupo metilo y R3 y R4 representan un hidrógeno.

30

Se pueden mencionar especialmente los siguientes compuestos de fórmula (I):

	Fórmula	Sal
1		HCl
2		HCl
3		
5		Metanosulfonato

6		
7		HCl
9		HCl
11		HCl
14		Fumarato
15		HCl
16		HCl
18		HCl
29		Carbonato
30		Carbonato
32		Carbonato
33		HCl

35		HCl
36		para-toluenosulfonato
37		para-toluenosulfonato
41		para-toluenosulfonato
42		HCl
43		HCl
44		HCl

y más preferiblemente el compuesto del Ejemplo 18.

La expresión “agente estimulante de la secreción de insulina” significa cualquier agente comúnmente usado en terapia humana o veterinaria para estimular la secreción de insulina en el caso de un paciente que lo necesita. Se prefieren especialmente, glinidas, hormonas incretinas, en particular péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) o agonistas de GLP-1, e inhibidores de DPP-IV.

El término “glinida” significa en particular repaglinida.

La expresión “agonista del receptor de glucagón” incluye en particular compuestos, tales como GLP-1(7-37), en el cual la amida terminal de Arg³⁶ es desplazada por Gly a la posición 37 de GLP-1(7-36)NH₂ y también variantes y análogos, tales como GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se prefiere particularmente al agonista de GLP conocido como exendina-4, descrito por Greig et al. en *Diabetologia*, 1999, 42, 45-50.

El término “inhibidor de DPP-IV” incluye en particular compuestos, tales como, sin carácter limitativo, los descritos en los documentos de patentes WO 97/40832, WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/47514 y WO 01/52825, WO 2005/033099, WO 2005/058849 y WO 2005/075426.

Los compuestos preferidos son dihidrocloruro de 1-(2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino)acetil-2(S)-cianopirrolidina (Ejemplo 3 de WO 98/19998), (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina (Ejemplo 1 de WO 0034241), LAF-237, MK-0431, PSN-9301, BMS-477118, GW-825964, T-6666, SYR-322, PHX-1149, LC-15-0133, FE-99901, GRC-8200, KF-81364, SSR-162369, CP-867534-01 y TP-8211.

Según otra realización preferida, la invención se refiere más particularmente a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13.

La invención también se refiere a las formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros, y sus mezclas, y también las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I).

5 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención según se ha definido anteriormente, que contienen una función suficientemente básica, o ambas, pueden incluir las sales correspondientes de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables.

10 Para los efectos de la presente invención, la expresión "sales correspondientes de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables" significa cualquier sal preparada a partir de cualquier ácido orgánico o inorgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable. Tales ácidos incluyen ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido nítrico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido para-toluenosulfónico. Resulta ventajoso usar ácido clorhídrico.

15 La invención también se refiere a las sales quirales de los compuestos de la fórmula (I) que se usan para la separación de racematos de los compuestos de la fórmula (I).

20 A modo de ejemplo, se utilizan los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilhidrogenofosfónico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico o una mezcla de dos o más de los mismos.

Los enantiómeros de los compuestos de acuerdo con la invención y el proceso para separarlos se describen especialmente en la solicitud de patente WO 2004/089917, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

25 La presente solicitud de patente también se refiere a las formas polimórficas de los compuestos, obtenidas de acuerdo con la solicitud de patente WO 2004/089917, tal como la forma polimórfica A1 de la sal hidrocioruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

La presente invención también se refiere a las otras formas polimórficas de los compuestos, tal como la forma polimórfica H1 de la sal hidrocioruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, que se puede preparar de la siguiente manera:

30 Aproximadamente 3 g de la forma A1 del Ejemplo 18 se disuelven en 50 ml de una solución 1 mol/l de HCl a temperatura ambiente. La solución límpida obtenida se deja evaporar a temperatura ambiente, en un vaso sin tapa, hasta que cristaliza un residuo sólido.

La caracterización se realiza por:

▪ Espectroscopía FT-IR:

35 - Vector Brüker 22
 - resolución espectral 2 cm⁻¹
 - 32 barridos
 - Discos KBr (análogos a los del método A AA21505)
 - Para evaluar la intensidad de las bandas IR, los espectros IR se normalizaron por vectorización en el intervalo espectral 4000-400 cm⁻¹ como un espectro de absorción.

40 Se realizó el siguiente preajuste:

- s: A > 0,05
 - m: 0,01 < A < 0,05
 - w: A < 0,01.

45 ▪ Espectroscopía FT-Raman:

- Brüker RFS-100
 - excitación: 1064 nm
 - resolución espectral: 1 cm⁻¹
 - 1000 mW
 - 1000 barridos
 50 - focalizado
 - crisol de aluminio (análogo al método RA AA21505)
 - Para evaluar la intensidad de las bandas Raman, los espectros Raman se normalizaron por vectorización en el intervalo espectral 3600-200 cm⁻¹. Se realizó el siguiente preajuste:

55 - s: A > 0,05
 - m: 0,01 < A < 0,05
 - w: A < 0,01

▪ Difracción de rayos X en polvo (XRD)

- difractómetro D5000 (Brüker AXS)
- radiación de CuK α 1 at 1,5406 Å (U=30 kV, A=40 mA)

- 5
 - Modo de transmisión
 - Detector en posición sensible
 - Monocromador primario
 - Intervalo de ángulos : 3-65°2θ
 - Ancho de etapa: 0,05 °2θ
 - Tiempo de medición/etapa: 1,4 s
 - El equipo de XRD se ajusta a 2θ ± 0,1°.

Resultados

- 10 Forma A1:
XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5,98	14,8	85
2	5,26	16,8	83
3	4,35	20,4	30
4	3,57	24,9	100
5	3,50	25,4	53
6	3,36	26,5	96
7	3,31	26,9	52
8	3,04	29,3	57
9	2,90	30,8	30
10	2,74	32,7	35

Bandas FT-IR (en cm⁻¹):

- 15 3384 +/- 1,5 (m), 3199 +/- 1,5 (m), 3163 +/- 1,5 (m), 3107 +/- 1,5 (m), 2993 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 1652 +/- 1,5 (s), 1606 +/- 1,5 (s), 1576 +/- 1,5 (s), 1557 +/- 1,5 (s), 1505 +/- 1,5 (s), 1449 +/- 1,5 (m), 1427 +/- 1,5 (m), 1405 +/- 1,5 (m), 1383 +/- 1,5 (m), 1348 +/- 1,5 (m), 1306 +/- 1,5 (m), 1263 +/- 1,5 (w), 1235 +/- 1,5 (w), 1185 +/- 1,5 (w), 1096 +/- 1,5 (w), 1068 +/- 1,5 (w), 980 +/- 1,5 (w), 946 +/- 1,5 (w), 868 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 687 +/- 1,5 (m), 655 +/- 1,5 (m), 558 +/- 1,5 (w), 521 +/- 1,5 (w), 478 +/- 1,5 (w).

Bandas FT-Raman (en cm⁻¹):

- 20 3217 +/- 1,5 (w), 2994 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 2936 +/- 1,5 (s), 2883 +/- 1,5 (m), 1645 +/- 1,5 (w), 1602 +/- 1,5 (m), 1554 +/- 1,5 (m), 1453 +/- 1,5 (m), 1428 +/- 1,5 (m), 1349 +/- 1,5 (w), 1308 +/- 1,5 (w), 979 +/- 1,5 (m), 866 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 686 +/- 1,5 (s), 583 +/- 1,5 (m), 555 +/- 1,5 (s), 525 +/- 1,5 (m), 479 +/- 1,5 (m), 410 +/- 1,5 (m), 401 +/- 1,5 (m), 307 +/- 1,5 (m).

- 25 Forma H1:
XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	8,03	11,0	69
2	7,27	12,2	25
3	6,11	14,5	24
4	4,01	22,1	86
5	3,64	24,5	100
6	3,26	27,3	51
7	3,08	29,0	29
8	3,04	29,4	34
9	2,82	31,7	61
10	2,66	33,6	26

Bandas FT-IR (en cm⁻¹):

- 30 3386 +/- 1,5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1,5 (s), 1691 +/- 1,5 (s), 1634 +/- 1,5 (m), 1513 +/- 1,5 (m), 1445 +/- 1,5 (w), 1241 +/- 1,5 (w), 1079 +/- 1,5 (w), 989 +/- 1,5 (w), 940 +/- 1,5 (w), 861 +/- 1,5 (w), 823 +/- 1,5 (w), 675 +/- 1,5 (w), 603 +/- 1,5 (w), 573 +/- 1,5 (w), 549 +/- 1,5 (w), 527 +/- 1,5 (w).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior también incluyen las profármacos de estos compuestos.

El término "profármacos" se refiere a compuestos que, cuando se administran al paciente, se convierten por procesos químicos o biológicos dentro del organismo vivo en compuestos de la fórmula (I).

En la presente memoria descriptiva, las expresiones utilizadas tienen, salvo indicación en contrario, los siguientes significados:

- 5 - la expresión "alquilo(C1-C20)" denota un radical alquilo, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Entre los radicales alquilo(C1-C20) que se pueden mencionar especialmente, sin carácter limitativo, se encuentran los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo;
- 10 - la expresión "alqueno(C1-C20)" denota un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene una o más insaturaciones en forma de enlaces dobles. Como radicales alqueno que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, se pueden mencionar, sin carácter limitativo, los radicales etenilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo y pent-4-enilo;
- 15 - la expresión "alquino(C1-C20)" denota un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene una o más insaturaciones en forma de enlaces triples. Como radicales alquino que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, se pueden mencionar, sin carácter limitativo, los radicales etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo y pent-4-inilo;
- el término "alcoxi" se refiere al término "alquil-oxi";
- el término "halógeno" se refiere, sin carácter limitativo, a flúor, cloro o bromo;
- 20 - la expresión "arilo(C6-C14)" se refiere a un grupo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el cual al menos uno de los anillos tiene un sistema de electrones pi conjugados, incluyendo bifenilos, que puede estar opcionalmente sustituido. Se pueden mencionar particularmente los radicales bifenilo, fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo;
- 25 - la expresión "heteroarilo(C6-C14)" se refiere a un heterociclo aromático de 6-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, siendo los átomos restantes átomos de carbono. Entre los heteroátomos, se pueden mencionar particularmente oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los radicales heteroarilo, se pueden mencionar en forma más particular los radicales furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinolilo y tiazolilo;
- 30 - la expresión "cicloalquilo(C3-C8)" se refiere a un anillo saturado hidrocarbonado e incluye radicales monocíclicos, bicíclicos y policíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono. Se pueden mencionar, sin carácter limitativo, los radicales ciclopropilo y ciclobutilo;
- la expresión "aril(C6-C14)-alquilo(C1-C20)" se refiere a los grupos alquilarilo correspondientes. Se pueden mencionar particularmente los grupos bencilo y fenetilo.

Se apreciará que los compuestos que son útiles de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden tener, independientemente, configuración R ó S. Los expertos en la técnica podrán apreciar claramente que determinados compuestos que son útiles de acuerdo con la invención también pueden exhibir isomería geométrica. Debe entenderse que la presente invención incluye isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Los isómeros de este tipo se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o la adaptación de procesos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas o técnicas de cristalización, o bien se pueden preparar por separado a partir de isómeros adecuados de sus productos intermedios.

Para los fines de este texto, se comprende que las formas tautómeras están incluidas en la mención de un grupo dado, por ejemplo tio/mercapto u oxo/hidroxi.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X).

45 La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción de la acción de la insulina (véase *Presse Médicale*, 1997, 26 (No. 14), 671-677) y está implicada en un gran número de estados patológicos, tal como la diabetes y más particularmente, en la diabetes no dependiente de insulina (diabetes de tipo II o NIDDM). La dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial, y también ciertas complicaciones microvasculares y macrovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, retinopatía y neuropatía, son también patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

50 A este respecto, se hace referencia, por ejemplo, a *Diabetes*, vol. 37, 1988, 1595-1607; *Journal of Diabetes and its Complications*, 1998, 12, 110-119 o *Horm. Res.*, 1992, 38, 28-32.

El objeto de la presente invención es proponer una composición farmacéutica para mejorar significativamente el estado de los diabéticos y, más particularmente, para optimizar el uso de glucosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención poseen especialmente actividad hipoglucemiante.

55 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de patologías asociadas a la hiperglucemia.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de triazina de la fórmula (I) en combinación con un agente estimulante de la secreción de insulina se puede preparar mezclando los diversos principios activos, bien todos a la vez o de forma independiente con un vehículo, un excipiente, un aglutinante, un diluyente, etc., fisiológicamente aceptables. Luego se administra por vía oral o no oral, por ejemplo por vía parenteral, intravenosa, cutánea, nasal o rectal. Si los principios activos se formulan en forma independiente, las formulaciones correspondientes se pueden mezclar entre sí de forma extemporánea usando un diluyente y administrándolos luego o bien se pueden administrar independientemente uno del otro, tanto en forma sucesiva como secuencial.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones tales como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas de gelatina, jarabes, emulsiones y suspensiones, y también formas usadas para la administración no oral, por ejemplo inyecciones, pulverizadores o supositorios.

Las formas farmacéuticas se pueden preparar por medio de las técnicas convencionales conocidas.

La preparación de una forma farmacéutica sólida para administración oral se llevará a cabo de acuerdo con el siguiente proceso: se añaden al o a los principios activos, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo lactosa, sacarosa, almidón, manitol, etc.), un disgregante (por ejemplo carbonato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón, etc.), un aglutinante (p.ej. alfa-almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, ácido algínico, carbómero, dextrina, etilcelulosa, alginato de sodio, maltodextrina, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma guar, etc.) y un lubricante (por ejemplo talco, estearato de magnesio, polietileno 6000, etc.), y la mezcla obtenida se prensa luego en comprimidos. En caso necesario, el comprimido se puede revestir por medio de técnicas conocidas con el fin de enmascarar el sabor (por ejemplo con cacao en polvo, menta, borneol, canela en polvo, etc.) o de permitir la disolución entérica o la liberación prolongada de los principios activos. Los productos que se pueden usar para el revestimiento son, por ejemplo, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polioxietilenglicol, aceto-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y Eudragit® (copolímero de ácido metacrílico con ácido acrílico), Opadry® (hidroxipropilmetilcelulosa + macrogol + óxido de titanio + monohidrato de lactosa). Se pueden añadir colorantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, laca de amarillo de quinolina, etc.). Para la administración oral se pueden usar formas farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, sobres y cápsulas de gelatina.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones acuosas se pueden obtener disolviendo los principios activos en agua, seguido por la adición de aromatizantes, colorantes, estabilizantes y espesantes, cuando sea necesario. Para aumentar la solubilidad, se puede añadir etanol, propilenglicol u otros disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden obtener dispersando los principios activos finamente divididos en agua con un producto viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica.

Las formas farmacéuticas para inyección se pueden obtener, por ejemplo, mediante el siguiente proceso. El o los principios activos se disuelven, se ponen en suspensión o se emulsionan en un medio acuoso (por ejemplo agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.) o en un medio oleoso (por ejemplo un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, etc., o propilenglicol), con un dispersante (por ejemplo Tween 80, HCO 60 (Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un agente conservante (p.ej. p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente de isotonicidad (por ejemplo cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, glucosa, etc.) y también otros aditivos, tales como, si se desea, un agente solubilizante (por ejemplo salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.) o un estabilizante (por ejemplo seroalbúmina humana).

Se puede obtener una forma farmacéutica para uso externo a partir de una composición sólida, semisólida o líquida que contiene el o los principios activos. Por ejemplo, para obtener una forma sólida, el o los principios activos se tratan, por separado o en mezclas, con excipientes (por ejemplo lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.) y un espesante (por ejemplo gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros acrílicos, etc.) con el fin de convertirlos en polvo. Las composiciones farmacéuticas líquidas se preparan sustancialmente de la misma manera que las formas para inyección, como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas semisólidas están preferiblemente en forma de geles acuosos u oleosos o en forma de una pomada. Opcionalmente, estas composiciones pueden contener un regulador del pH (por ejemplo, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.) y un agente conservante (por ejemplo, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etc.) y también otros aditivos.

La proporción relativa de los constituyentes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tiene en cuenta las dosis recomendadas de los respectivos principios activos. Por lo tanto, varían en consecuencia las relaciones entre las cantidades respectivas del agente estimulante de la secreción de insulina y del compuesto de la fórmula (I).

La relación en peso entre el agente estimulante de la secreción de insulina y el compuesto de la fórmula (I) preferiblemente está entre 1/1000 y particularmente desde 4/100 y especialmente desde 1/500 a 4/100 o, más preferiblemente, desde 1/300 a 4/100. Las dosis dependerán de las usadas habitualmente para los principios activos

Para el compuesto de la fórmula (I), las dosis diarias variarán desde 200 mg a 2000 mg. La frecuencia de

administración preferida de los compuestos de la invención es entre una y dos administraciones al día. En los casos en los que las dosis de los compuestos de la fórmula (I) requieran más de una administración diaria, las cantidades del agente estimulante de la secreción de insulina y la relación agente estimulante de la secreción de insulina/compuesto de la fórmula (I) se ajustarán en consecuencia.

- 5 También es un objeto de la presente invención proponer un método de tratamiento por medio de la co-administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y de un agente estimulante de la secreción de insulina elegido de hormonas incretinas, inhibidores de DPP-IV y glinidas y también de kits que permitan esta co-administración.

10 La presente invención también se refiere a kits que son adecuados para el tratamiento con los métodos antes descritos. Estos kits comprenden una composición que contiene el compuesto de la fórmula (I) en las dosis antes indicadas y una segunda composición que contiene el agente estimulante de la secreción de insulina en las dosis antes indicadas, para una administración simultánea, separada o secuencial, en cantidades eficaces de acuerdo con la invención.

15 El término "co-administración" significa la administración simultánea, separada o secuencial de uno o más compuestos al mismo paciente, durante un período que puede ser de hasta 2 horas o incluso de hasta 12 horas. Por ejemplo, la expresión co-administración incluye:

- 20 (1) una administración simultánea de los dos compuestos,
 (2) una administración del primero, seguida 2 horas después por la administración del segundo compuesto,
 (3) una administración del primero, seguida 12 horas después por la administración del segundo compuesto.

Los siguientes ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención se presentan a modo de ilustraciones no limitativas.

EJEMPLOS

Las cantidades se expresan sobre una base de peso.

25 **Ejemplo de formulación 1:** (Ejemplo de referencia):

Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 1000 mg
 Glibenclamida: 5 mg
 Celulosa microcristalina: 113 mg
 Croscarmelosa: 28 mg
 30 Polivinilpirrolidona: 40 mg
 Estereato de magnesio: 14 mg
 Opadry: 24 mg

Ejemplo de formulación 2: (Ejemplo de referencia):

35 Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 1000 mg
 Glibenclamida: 2,5 mg
 Celulosa microcristalina: 115,5 mg
 Croscarmelosa: 28 mg
 Polivinilpirrolidona: 40 mg
 Estereato de magnesio: 9 mg
 40 Opadry®: 24 mg

Ejemplo de formulación 3: (Ejemplo de referencia):

45 Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 750 mg
 Glibenclamida: 5 mg
 Celulosa microcristalina: 89 mg
 Croscarmelosa: 21 mg
 Polivinilpirrolidona: 30 mg
 Estereato de magnesio: 10,5 mg
 Opadry®: 18 mg

Ejemplo de formulación 4: (Ejemplo de referencia):

50 Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 1000 mg
 Gliclazida: 30 mg
 Celulosa microcristalina: 150 mg
 Croscarmelosa: 24 mg
 Polivinilpirrolidona: 44 mg
 55 Estereato de magnesio: 8 mg
 Eudragit®: 24 mg

Ejemplo de formulación 5: (Ejemplo de referencia):

Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 1000 mg
 Glimepirida: 1 mg

Dióxido de silicio: 4 mg
Croscarmelosa: 25 mg
Polivinilpirrolidona: 40 mg
Estereato de magnesio: 8 mg
Opadry®: 10 mg

5

Ensayo biológico: Modulación de los niveles de glucosa con las combinaciones de la invención con agentes estimulantes de secreción de insulina

La capacidad de los compuestos de la invención en combinación con compuestos antidiabéticos estimulantes de la secreción de insulina para modificar los niveles de glucosa en sangre se evalúa in vivo en ratas GK diabéticas.

10 Solos o en combinación, los agentes antidiabéticos se administran dos veces por día (bid) a las ratas GK durante 4 días. El ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se realiza después del último día de tratamiento.

El OGTT se realiza por la mañana, después de 3 horas de ayuno, administrando por vía oral una carga de glucosa de 2 g/kg de masa corporal. Las muestras de sangre se extraen de la vena caudal a los 0; 10; 20; 30; 45; 60; 90 y 120 minutos para determinar los niveles de glucosa.

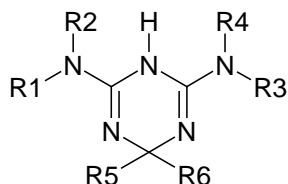
15

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo:

i) un agente estimulante de la secreción de insulina, elegido de hormonas incretinas, inhibidores de DDP-IV y glinidas

5 ii) un derivado de triazina de la fórmula (I)



(I)

en la cual:

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5) o cicloalquilo(C3-C8),

10 R5 y R6 se seleccionan independientemente de H, grupos alquilo(C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), alquiltio(C1-C5), alquilamino(C1-C5), ariloxi(C6-C14), aril(C6-C14)-alcoxi(C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

15 y también las formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y polimorfos, y mezclas de los mismos, y sus sales aceptables farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un compuesto de la fórmula (I) en la cual R5 es hidrógeno.

20 3. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un compuesto de la fórmula (I) en donde R1 y R2 son un grupo metilo y R3 y R4 representan un hidrógeno.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) es 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, o uno de sus tautómeros, enantiómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) es (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, o uno de sus tautómeros, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) es (-)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, o uno de sus tautómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de la fórmula (I) está en forma de hidrocloreuro.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la composición farmacéutica contiene entre 1 mg y 120 mg de agente estimulante de la secreción de insulina.

35 9. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque esta composición farmacéutica contiene entre 200 mg y 2000 mg de compuesto de la fórmula (I).

10. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la relación en peso entre el agente estimulante de la secreción de insulina y el compuesto de la fórmula (I) es entre 1/1000 y 1/100.

40 11. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la relación en peso entre el agente estimulante de la secreción de insulina y el compuesto de la fórmula (I) es entre 1/300 y 1/100.

45 12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el agente estimulante de la secreción de insulina es una hormona incretina y el compuesto de la fórmula (I) es (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, opcionalmente en forma de hidrocloreuro.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el agente estimulante de la secreción de insulina es glinida y el compuesto de la fórmula (I) es (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, ventajosamente en forma de hidrocloreuro.

14. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es adecuada para la administración oral, en la cual la composición farmacéutica es un polvo, un comprimido revestido, una cápsula de gelatina, un sobre, una solución, una suspensión o una emulsión.
- 5 15. El uso de un agente estimulante de la secreción de insulina en combinación con un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una combinación medicinal para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, para la preparación de una combinación medicinal para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes no dependiente de insulina.
- 10 17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizado porque la combinación es la que se define en las reivindicaciones 12 a 13.
18. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que la administración del compuesto (I) y la del agente estimulante de la secreción de insulina se hace en forma simultánea, separada o secuencial.
- 15 19. Un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un agente estimulante de la secreción de insulina como se define de acuerdo con reivindicación 1, para administración simultánea, separada o secuencial.