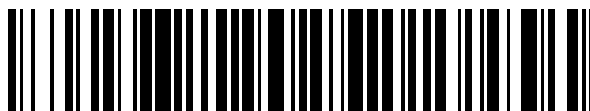


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 219**

51 Int. Cl.:
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04787131 .4**
96 Fecha de presentación: **13.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1663193**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Derivados de sulfonamida para el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:
12.09.2003 EP 03102742

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2012

73 Titular/es:
**MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:
**RUECKLE, Thomas;
VITTE, Pierre-Alain y
GOTTELAND, Jean-Pierre**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 219 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

Derivados de sulfonamida para el tratamiento de diabetes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida para el tratamiento de trastornos metabólicos mediados por la resistencia a la insulina o la hiperglucemia, que comprenden la diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica grave que se define por la presencia de niveles químicamente elevados de glucosa en la sangre (hiperglucemia). El término diabetes mellitus abarca varios estados hiperglucémicos diferentes. Estos estados incluyen la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente o DMID) y de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente o DMNID). La hiperglucemia presente en individuos con diabetes de tipo 1 está asociada con niveles deficientes, reducidos o no existentes de insulina, que son insuficientes para mantener los niveles de glucosa en la sangre dentro del intervalo fisiológico. Convencionalmente, la diabetes de tipo 1 se trata por administración de dosis de insulina de sustitución, en general por una vía parenteral.

15 La diabetes de tipo 2 es una enfermedad cada vez más prevalente en el envejecimiento. Se caracteriza inicialmente por la disminución de la sensibilidad a la insulina y un aumento compensatorio de las concentraciones de insulina en la circulación, lo cual es necesario para mantener niveles de glucosa en la sangre normales.

20 La prevalencia de la resistencia a la insulina en los sujetos con intolerancia a la glucosa es bien conocida. Reaven et al. (*American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976)) usaron una infusión continua de glucosa e insulina (técnica de la pinza de insulina/glucosa) y ensayos de tolerancia a la glucosa oral para demostrar que la resistencia a la insulina existe en un grupo diverso de sujetos no obesos, no cetónicos. Estos sujetos van desde la intolerancia a la glucosa a la clara hiperglucemia en ayunas. Los grupos diabéticos en estos estudios incluían tanto los sujetos insulino dependientes (DMID) como los no insulino dependientes (DMNID).

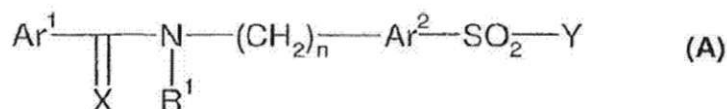
25 La resistencia a la insulina es simultánea a la hiperinsulinemia determinada más fácilmente, que se puede medir por la determinación precisa de la concentración de insulina plasmática en la circulación en el plasma de los sujetos. La hiperinsulinemia puede estar presente como resultado de la resistencia a la insulina, tal como en los sujetos obesos y/o diabéticos (DMNID) y/o sujetos intolerantes a la glucosa, o en sujetos con DMID, como consecuencia de la inyección excesiva de insulina comparado con la liberación fisiológica normal de la hormona por el páncreas endocrino.

30 La asociación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con la obesidad está bien establecida por numerosos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos (Stout, *Metabolism*, 34, 7 (1985)).

35 La asociación de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina con el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) también es bien conocida (Diamanti-Kandarakis et al.; "Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome"; *European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998), Andrea Dunaif; "Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome : Mechanism and Implications for Pathogenesis"; *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997)).

La diabetes mellitus de tipo II actualmente se trata con sulfonilureas, biguanidas, tales como metformina y tiazolidinodionas, tales como Troglitazona, Rosiglitazona o Pioglitazona, como agentes hipoglucémicos orales.

40 El compuesto de la presente invención se describe en el documento WO 02/26733 (Applied Research Systems ARS NV), en el que se describe que los derivados de sulfonamida de fórmula (A) se describen, en particular, para el tratamiento de trastornos neuronales, enfermedades autoinmunes, cáncer y enfermedades cardiovasculares:

**Resumen de la invención**

45 La invención se refiere al compuesto 4-cloro-N-[(5-{[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil}tien-2-il)metil]benzamida, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).

Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales del compuesto que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no están restringidas a las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y

similares), y las sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poligalacturónico. Dicho compuesto también se puede administrar en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por el experto en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternaria de fórmula $-NR_1R_2R_3^+ Z^-$, en la que R_1, R_2, R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquil(C_1-C_6)-arilo, alquil(C_1-C_6)-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato).

Ahora se ha encontrado que la 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonyl]tien-2-il)metil]benzamida es adecuada para el tratamiento de los trastornos metabólicos mediados por la resistencia a la insulina o la hiperglucemia, seleccionados de la tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).

El compuesto usado en la invención se puede obtener de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 02/26733.

Un aspecto adicional de la presente invención está relacionado con la 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonyl]tien-2-il)metil]benzamida y al menos un fármaco adicional (en particular un agente antidiabético), para usar en el tratamiento de la tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina o síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). En una realización los agentes diabéticos adicionales se seleccionan del grupo que comprende o consiste en insulina, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, agentes de sulfonilurea, biguanidas (p. ej., metformina), tiazolidinas (p. ej., pioglitazona, rosiglitazona, véase el documento WO 02/100396) o agonistas de PPZR o inhibidores de GSK-3.

Las insulinas útiles con el método de la presente invención incluyen las insulinas de acción rápida, insulinas de acción intermedia, insulinas de acción prolongada y combinaciones de insulinas de acción intermedia y rápida.

Los inhibidores de aldosa reductasa útiles en el método de esta invención incluyen los conocidos en la técnica. Estos incluyen la lista no limitante de:

a) Los compuestos de espiro-isoquinolina-pirrolidina-tetraona descritos en la patente de EE.UU. n° 4.927.831 (Malamas), que incluyen ARI-509, también conocido como minalrestat o espiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetraona, y análogos del mismo.

b) 2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoro- (9CI);

c) los compuestos de la patente de EE.UU. n° 4.439.617, que incluyen tolrestat, también conocido como glicina, N-[[6-metoxi-5-(trifluorometil)-1-naftalenil]tioxometil]-N-metil- (9CI) o AY- 27773 y análogos de los mismos.

d) Sorbinil (Registro N° 68367-52-2) también conocido como espiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolina]-2',5'-diona, 6-fluoro-2,3-dihidro-, (4S)-(9CI) o CP 45634;

e) Metosorbinil;

f) Zopolrestat, que es ácido 1-ftalazinacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]- (9CI) (Registro N° 110703-94-1);

g) Epalrestat, que es ácido 3-tiazolidinacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil-2-propeniliden]-4-oxo-2-tioxo-, (5Z)-(9CI) (Registro N° 82150-09-9);

h) Zenarestat (Registro N° 112733-40-6) o ácido 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)-metil]-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinacético;

i) Imirestat, también conocido como 2,7-difluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona;

j) Ponalrestat (Registro N° 72702-95-5), que es ácido 1-ftalazinacético, 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-3,4-dihidro-4-oxo- (9CI) también conocido como Stalil o Statil;

k) ONO-2235, que es el ácido 3-tiazolidinacético, 5-[(2E)-2-metil-3-fenil]-2-propeniliden-4-oxo-2-tioxo- (5Z)-(9CI);

l) GP-1447, que es el [ácido 3-[(4,5,7-trifluorobenzotiazol-2-il)metil]-5-metilfenilacético];

m) CT-112, que es la 5-(3-etoxi-4-pentiloxifenil)-2,4-tiazolidinadiona;

n) BAL-ARI 8, que es glicina, N-[(7-fluoro-9-oxo-9H-xanten-2-il)sulfonyl]-N-metil- (9CI), Reg. N° 124066-40-6);

o) AD-5467, que es la forma de sal de cloruro del ácido 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo-4H-1,4-benzoxazina-4-

acético (ácido 4H-1,4-benzoxazina-4-acético, 2,3-dihidro-2,8-bis(1-metiletil)-3-tioxo- (9CI));

p) ZD5522, que es (3',5'-dimetil-4-nitrometilsulfonil-2-(2-tolil)acetanilida);

q) ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético;

r) 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidinadiona (M-16209),

5 s) NZ-314, que es ácido 1-imidazolidinacético, 3-[(3-nitrofenil)metil]-2,4,5-trioxo- (9CI) (Registro nº 128043-99-2),

t) ácido 1-ftalazinacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]-metil];

u) M-79175, que es espiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidina]-2',5'-diona, 6-fluoro-2,3-dihidro-2-metil-, (2R,4S)- (9CI);

10 v) SPR-210, que es ácido 2H-1,4-benzotiazina-2-acético, 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzotiazolil)metil]- (9CI);

w) Espiro[pirrolidina-3,6'(5'H)-pirrolo[1,2,3-de][1,4]benzoxazina]-2,5,5'-triona, 8'-cloro-2',3'-dihidro- (9CI) también conocido como AND 138 o 8-cloro-2',3'-dihidroespiro[pirolizina-3,6'(5H)-pirrolo-[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazina]-2,5,5'-triona);

15 x) 6-fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-(2S-cis)-espiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (también conocido como SNK-860);

Entre los inhibidores de aldosa reductasa más preferidos de esta invención están minalrestat, tolrestat, sorbinil, metosorbinil, zopolrestat, epalrestat, zenarestat, imirestat y ponarestat, o las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los inhibidores de alfa-glucosidasa útiles para el método de la presente invención incluyen miglitol o acarbosa, o las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes de sulfonilureas útiles con el método de la presente invención incluyen glipizida, gliburida (glibenclamida), clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y glimepirida, o las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Preferiblemente, dicho agente farmacéuticamente activo complementario se selecciona del grupo que consiste en una insulina de acción rápida, una insulina de acción intermedia, una insulina de acción prolongada, una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida, minalrestat, tolrestat, sorbinil, metosorbinil, zopolrestat, epalrestat, zenarestat, imirestat, ponarestat, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138, o SNK-860, miglitol, acarbosa, glipizida, gliburida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, o glimepirida.

30 Los compuestos para usar de acuerdo con la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente usados convencionalmente, se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y se pueden usar en dichas formas como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas cargadas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas cargadas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo en proporción con el intervalo de dosificación diario pretendido que se va a usar.

40 Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos usados en esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto que se administra realmente, típicamente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto exacto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

45 Las composiciones farmacéuticas usadas en esta invención se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal e intranasal. Dependiendo de la vía de administración pretendida, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones inyectables, tópicas u orales. Las composiciones para la administración oral pueden tener formas de disoluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, de forma más común, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del

material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas previamente cargadas y previamente medidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de sulfonamida normalmente es un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diferentes vehículos o excipientes y ayudantes del procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y de dispensación, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato magnésico; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en disolución salina estéril o disolución salina tamponada con fosfato inyectables y otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado antes, el compuesto de sulfonamida en dichas composiciones típicamente es un componente minoritario, con frecuencia en el intervalo entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos antes para las composiciones administradas por vía oral o inyectables son solamente representativos. Se exponen materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos se puede encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

25 Ejemplo 1: Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de acuerdo con la presente invención, no estando restringidas a las mismas.

Formulación 1 - Comprimidos

El compuesto de sulfonamida se mezcla en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo de sulfonamida por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

El compuesto de sulfonamida se mezcla en forma de un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de sulfonamida por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

Se mezclan el compuesto de sulfonamida (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se pasan por un tamiz U.S. estándar n° de malla 10, y después se mezclan con una disolución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), agente aromatizante y colorante con agua, y se añaden con agitación. Después se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

El compuesto de sulfonamida se mezcla en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo de sulfonamida) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

El compuesto de sulfonamida se disuelve en un medio acuoso inyectable de disolución salina tamponada estéril hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 2: Ensayo biológico

Ensayo in vivo en ratones db/db

El siguiente ensayo tiene como objetivo determinar el efecto antidiabético de los compuestos de ensayo de fórmula (I) en un modelo de glucemia postprandial en ratones db/db in vivo.

El ensayo se llevó a cabo como sigue:

- 5 Un total de 18 ratones db/db (aproximadamente 8-9 semanas; obtenidos de IFFACREDO, l'Arbreste, Francia) se dejaron en ayunas durante 20 horas.

Se formaron 3 grupos, consistiendo cada uno en 6 animales.

- Grupo 1: Se administró a los animales (v.o.) una dosis de 10 mg/kg de vehículo.
- 10 - Grupo 2: Se administró a los animales (v.o.) una dosis de 30 mg/kg del compuesto de ensayo de acuerdo con la fórmula (I).
- Grupo 3: Se administró a los animales (v.o.) una dosis de 50 mg/kg del compuesto de ensayo de acuerdo con la fórmula (I).

- 15 Después de la administración oral de los compuestos de fórmula (I) solubilizados o suspendidos en carboximetilcelulosa (0,5%), Tween 20 (0,25%) y agua como vehículo, los animales tuvieron acceso a alimento comercial (D04, UAR, Villemoisson/Orge, Francia) a voluntad. El estado diabético del ratón se verificó determinando el nivel de glucosa en la sangre antes de la administración del fármaco. Después, se determinaron los niveles de glucosa en la sangre y de insulina en el suero 4 h después de la administración de fármaco.

La determinación del nivel de glucosa en la sangre se llevó a cabo usando un glucómetro (Precision Q.I.D., Medisense, Abbot, ref. 212.62.31).

- 20 La determinación del nivel de insulina se llevó a cabo usando un kit de ELISA (Crystal CHEM, Ref. INSK R020).

Los cambios de glucosa en la sangre y de insulina en el suero de los ratones tratados con fármaco se expresaron como un porcentaje del grupo de control (grupo 1: ratones tratados con vehículo).

- 25 Tras usar la 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida como compuesto de ensayo (50 mg/kg, v.o.) se determinó una disminución de 42% del nivel de glucosa en la sangre así como una disminución de 61% del nivel de insulina (comparado con los animales tratados con el vehículo (grupo 1)).

Lista de referencias

1. Reaven et al. (*American Journal of Medicine*, 60, 80 (1976));
2. Stout, *Metabolism*, 34, 7 (1985);
3. Diamanti-Kandarakis et al.; *European Journal of Endocrinology* 138, 269-274 (1998);
- 30 4. Andrea Dunaif; *Endocrine Reviews* 18(6), 774-800 (1997));
5. Documento WO 01/23378;
6. Documento WO 02/28856;
7. Documento WO 02/26733.

35

REIVINDICACIONES

- 1.- El compuesto 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome del ovario poliquístico.
- 5 2.- El compuesto 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende al menos un fármaco complementario seleccionado del grupo que consiste en insulina, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de alfa-glucosidasa, agentes de sulfonilurea, biguanidas, tiazolidinas, agonistas de PPAR, inhibidores de GSK-3.
- 10 3.- El compuesto 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho fármaco complementario se selecciona del grupo que consiste en una insulina de acción rápida, una insulina de acción intermedia, una insulina de acción prolongada, una combinación de insulinas de acción intermedia y rápida, minalrestat, tolrestat, sorbinil, metosorbinil, zopolrestat, epalrestat, zenarestat, imirestat, ponalrestat, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138, o SNK-860, miglitol, acarbosa, glipizida, gliburida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida o glimepirida.
- 15