

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 936**

51 Int. Cl.:
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07010221 .5**
96 Fecha de presentación: **08.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1886683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54 Título: **NUEVOS LIGANDOS PPAR QUE NO CAUSAN RETENCIÓN DE LÍQUIDOS, EDEMA O INSUFICIENCIA CARDIACA.**

30 Prioridad:
10.08.2002 US 402425 P
15.03.2003 US 455211 P
24.07.2003 US 627372

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2012

73 Titular/es:
BETHESDA PHARMACEUTICALS, INC.
404 WINDSOR PARK DRIVE
BAKERSFIELD, CA 93311, US

72 Inventor/es:
Pershadsingh, Harrihar A.

74 Agente/Representante:
Urizar Anasagasti, José Antonio

ES 2 385 936 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 INVENCION**

Esta invención concierne al campo de prevención y tratamiento de dislipidemias. Específicamente, esta invención concierne al uso de un compuesto que aumentan tanto la actividad de receptores activados por proliferador peroxisomal (PPARs) como la actividad de bloqueo/antagonismo de los receptores de angiotensina II tipo 1 (en concreto, telmisartan). Más específicamente, esta invención concierne a usos clínicos nuevos de un bloqueador del receptor de angiotensina II tipo 1 (ARBs) los cuales pueden aumentar la actividad de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos. Tres subtipos de PPARs han sido clonados del ratón y el humano: es decir, PPAR α , PPAR γ , and PPAR δ . Los PPARs son importantes reguladores del metabolismo de carbohidratos y lípidos, del crecimiento y diferenciación de células, de la transición del fenotipo, apoptosis, neovascularización, inmunoregularización y la respuesta inflamatoria. Los compuestos que activan los PPARs son útiles en el tratamiento y prevención de una variedad de desórdenes clínicos incluyendo, pero no limitándose al síndrome metabólico, obesidad, prediabetes, diabetes tipo 2 y otros síndromes con resistencia a la insulina, hipertensión, aterosclerosis, dislipidemia, enfermedades inflamatorias de la piel como la psoriasis, enfermedad de inflamación del intestino y enfermedades de inflamación neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer. El síndrome metabólico al que nos referimos en la presente solicitud incluye el síndrome metabólico como se define ya sea por la Organización Mundial de Salud (OMS) o el Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP*) (Zimmet P, et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. (2001) 414:782-7; Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. (1998) 15:539-53; Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* (2001) 285:2486-97,).

Ejemplos de compuestos conocidos que pueden activar los PPARs incluyen las tiazolidinedionas (ej. rosiglitazona, pioglitazona, MK 767 (KRP-297), MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, netoglitazona, balaglitazona, rivoglitazona) que activan principalmente los PPAR γ o PPAR gamma y PPAR alfa y las no tiazolidinedionas que pueden activar cualquier combinación de PPAR gamma, PPAR alfa y PPAR delta (ej. JTT-501, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TY 51501, X 334), algunos derivados a base de tirosina (ej. GW1929, GW7845), derivados a base de ácido fenilacético, derivados a base de ácido fenoxazina fenil propanoico (ej. DRF 2725, DRF 2189) derivados a base de ácido cinámico y dihidrocinámico (ej. tesaglitazar (AZ 242) y 3 -Fenyl-7-propilbenzisoxazoles (Adams AD, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. (2003) 13:931-5), que pueden activar los PPAR gamma en combinación con PPAR alfa o PPAR delta, o ambos, PPAR alfa y PPAR delta. Aunque existen disponibles compuestos que pueden primariamente activar a los PPAR alfa solamente o a los PPAR delta solamente, es común que tales compuestos también causen al menos cierto grado de activación de los PPAR gamma.

Aunque fármacos que activan los PPAR gamma han demostrado ser útiles para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2 y una variedad de otros trastornos, los agentes actualmente disponibles causan efectos adversos o agravan ciertos trastornos que pueden limitar la utilidad clínica y la seguridad de estos ligandos. Algunos de los principales efectos secundarios limitantes o trastornos que pueden ser provocados o agravados tanto por los compuestos de tiazolidinediona como por los compuestos sin tiazolidinadiona que activan los PPARs gamma, ya sea solos o en combinación con otros PPARs son: retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva. Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona han recibido la aprobación reglamentaria para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en muchos países incluyendo a los Estados Unidos y en toda la Comunidad Europea. La vasta experiencia

acumulada con el uso de estos fármacos internacionalmente ha puesto de manifiesto que las tiazolidinedionas pueden causar retención de fluidos, lo cual exacerba o conduce al edema y/o a la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Los pacientes con edema en estado activo son propensos a efectos adversos cuando están bajo terapia con tiazolidinediona, y especialmente si está combinada con la administración de insulina, consistente en hasta un 16% de los pacientes del último grupo. Este es potencialmente un grave problema, considerando que entre los pacientes con diabetes tipo 2 con posibilidades de ser tratados con tiazolidinedionas u otros agonistas sin tiazolidinediona, un porcentaje significativo tiene ICC o tiene un alto riesgo de desarrollar ICC debido a sus altos perfiles de riesgo cardiovascular. La retención de fluidos causada por activadores de los PPARs, puede no sólo causar expansión de volumen y edema periférico, sino también puede inducir o agravar las enfermedades con peligro para la vida tales como la ICC y el edema pulmonar. Por lo tanto, hay un interés considerable en identificar y usar los activadores de los PPARs gamma que no causan una retención de fluidos sustancial y por consiguiente, no incrementan el riesgo de edema y/o de insuficiencia cardiaca congestiva.

La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que ciertos ARBs pueden aumentar la actividad de los PPAR gamma y pueden ser usados para tratar o prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y otros trastornos que responden a los activadores de los PPARs o a la activación de los PPARs, sin elevar el riesgo de retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva. Aunque estudios previos han mostrado que el riesgo para la diabetes tipo 2 en los pacientes a quienes se les administran ARBs es inferior a los de pacientes a los cuales se les suministra otras fármacos antihipertensivas, no se podía haber predicho que ciertos ARBs podían ser usados para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico u otros desórdenes susceptibles a los ligandos PPARs.

No ha estado claro si los ARBs realmente disminuyen el riesgo de diabetes o si las fármacos con los cuales ellos estaban siendo comparados incrementan el riesgo de diabetes. Por ejemplo, los niveles de riesgo de diabetes más bajos reportados en pacientes a los que se les administran los ARBs versus beta bloqueadores o diuréticos tiazidicos se debieron al hecho de que los beta bloqueadores y los diuréticos tiazidicos, agravan la resistencia a la insulina y por lo tanto, los resultados de los estudios clínicos al comparar los ARBs con otros agentes no pueden ser usados para predecir si los ARBs pueden ser utilizados para prevenir o tratar la diabetes u otros trastornos sensibles a los activadores de los PPARs gamma.

Varios estudios han investigado los efectos de los ARBs sobre la homeostasis de la glucosa, pero los resultados son incompatibles y controversiales (para revisar sobre este tema ver. Bemobich E, et al. *Drugs (Fármacos)* (2002) 62:1295-1314). No hay datos disponibles que demuestren de manera consistente que los ARBs aumentan la sensibilidad a la insulina, atenúan la resistencia a la insulina o que pueden ser usados para tratar o prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y otros síndromes de resistencia a la insulina. Opiniones de expertos expresadas en la literatura médica y científica mantienen que los fármacos que bloquean los receptores de angiotensina II tipo 1 (ABs) (también conocidas como "sartanes" son "metabólicamente neutrales" (Epstein M. *Antagonistas de los Receptores de Angiotensinas II Angiotensinas: Estado Actual*. En: *Antagonistas de Receptores de Angiotensina II* Epstein M and Brunner HR (eds), Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, (2002) pp 257-261). Por ejemplo el ARB losartán tienen un efecto neutral sobre el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de suero en pacientes con hipertensión moderada (Bernobich E, et al. *Drugs* (2002) 62:1295-1314) y en estudios clínicos con pacientes diabéticos, el candesartán no altera de manera apreciable su A1c de hemoglobina, la concentración de glucosa o el perfil lípido (Easthope SE, et al. *Drugs* 2002;62:1253-87).

En un estudio clínico reciente (estudio *IN VIVO*) donde el ARB losartán fue comparado con el Betabloqueador atenolol, la incidencia de nuevos casos de diabetes tipo 2 fue mayor en los pacientes tratados con atenolol que en aquellos tratados con losartán (Dahlof B, et al. *Lancet* (2002) 359:995-1003). Sin embargo, se conoce que los Beta-bloqueadores como el atenolol son clínicamente diabotogénicos y pueden provocar o empeorar la resistencia a la insulina y por lo tanto, estimular el desarrollo de la diabetes tipo 2 (Teuscher AU, et al. *J Hypertens Suppl.* (1997) 15:S67-75). De ahí que, la menor incidencia de nuevos casos de diabetes tipo 2 en el grupo de estudio al que se le administró losartán, realmente reflejó un incremento en la incidencia de nuevos debuts de diabetes tipo 2 en el grupo de estudio al que se le administró atenolol. Los

estudios que muestran una menor incidencia de nuevos debuts de diabetes en pacientes tratados con ARB candesartán no disminuyen el riesgo de diabetes, más bien, el diurético tiazida aumenta el riesgo de diabetes. Por consiguiente, la técnica anterior no podría ser utilizada para predecir que el losartán, telmisartán, irbesartán, o cualquier otro ARB podría ser usado para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico u otras formas de resistencia a la insulina. Lo que es más, debido a las diferencias químicas estructurales importantes que tienen los ARBs, cualquier resultado inusual o inesperado obtenido con uno de los ARBs no puede ser usado para predecir que se obtendrían resultados similares con otro ARB.

En la rata obesa Zucker, Henriksen et al. descubrieron que la administración oral de una dosis extremadamente alta de irbesartán mejoró la sensibilidad a la insulina pero aparentemente no pudo mejorar los niveles de lípidos (Henriksen EJ et al. El antagonismo de los receptores selectivos de angiotensina II reduce la resistencia a la insulina en las ratas obesas Zucker. Hipertensión. (2001) 38: 884-90). Sin embargo, la rata obesa Zucker es una forma inusual de obesidad y de resistencia a la insulina causada por mutaciones en el receptor leptina y además, las estudiadas por Henriksen no tenían diabetes tipo 2. Las mutaciones en los receptores de leptina en los humanos son extremadamente raras y casi nunca son responsables de la diabetes tipo 2, la obesidad, la resistencia a la insulina o del síndrome metabólico en los humanos. Por lo tanto, los estudios efectuados por Henriksen et al., en los cuales se encontró que una dosis extremadamente alta de irbesartán mejora la sensibilidad a la insulina en las ratas obesas Zucker, no pueden usarse para predecir o implicar que el irbesartán o ningún otro ARB podría usarse para activar los PPAR γ in vivo o ser usados para tratar o prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico u otros síndromes de resistencia a la insulina en los humanos.

En 2002, después de que fue hecho el presente descubrimiento, Sharma y sus colegas reportaron que concentraciones muy altas de angiotensina II pueden inhibir la diferenciación de los preadipocitos humanos y que altas concentraciones de irbesartán pueden intensificar la adipogénesis (Janke J, et al. Los adipocitos maduros inhiben in Vitro la diferenciación de los preadipocitos humanos mediante los receptores de angiotensina tipo 1. Diabetes. (2002) 51:1699-707). Basado en estos hallazgos y evidencia reciente que muestran que la falta de tejido adiposo puede provocar la diabetes al causar un almacenamiento excesivo de grasa en el músculo, hígado, y páncreas (Danforth E, Jr. ¿La deficiencia en la diferenciación de los adipocitos causa la diabetes mellitus tipo II? Nat Genet. (2000) 26:13), Sharma y colegas propusieron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina per se podría prevenir la diabetes al estimular el reclutamiento y diferenciación de adipocitos (Sharma AM, et al. El bloqueo de angiotensina previene la diabetes tipo 2 mediante la formación de células adiposas. Hipertensión, (2002) 40:609-11). En los estudios actuales, hemos hallado que las concentraciones moderadas de telmisartán y las concentraciones mayores de irbesartán pueden activar los PPAR γ lo que se conoce que favorece la adipogénesis. De ahí que, el bloqueo de los receptores de angiotensina per se no es suficiente para favorecer el aumento de la actividad de los PPARs γ o la adipogénesis y no es suficiente para prevenir o tratar la diabetes tipo 2 o ningún otro síndrome de resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome metabólico.

Teniendo en cuenta el número de estudios clínicos y experimentales que sugieren que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la incidencia de nuevos debuts de diabetes tipo 2 en pacientes con hipertensión, surge otra vez la pregunta de que si la interrupción farmacológica del sistema renina-angiotensina por otros medios, tales como con bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), podría también servir para predecir que son útiles en la prevención o tratamiento de la diabetes tipo 2 u otros síndromes de resistencia a la insulina (Yusuf S, et al. Ramipril y el desarrollo de la diabetes. JAMA 2001; 286:1882-5; Hansson L, et al. Efecto de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina comparado con la terapia convencional en la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en la hipertensión: Estudio aleatorio del Proyecto de Prevención con Captopril (CAPPP*). (1999) 353:611-6; Principales logros en pacientes aleatorios de alto riesgo de hipertensión tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con bloqueadores de los canales de calcio versus diuréticos: Estudio del tratamiento antihipertensivo y de disminución de lípidos para prevenir el infarto cardiaco (ALLHAT*). JAMA. (2002) 288: 2981-97; Bemobich E. et al. El papel del sistema angiotensina en la homeostasis cardiaca producida por la glucosa: implicaciones terapéuticas. Fármacos (2002

62: 1295-314). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los efectos de sensibilización a la insulina de los inhibidores ECA están relacionados con sus efectos en el metabolismo de la quinina más que con sus efectos en el sistema renina-angiotensina (Tomiyama H, et al. Las quininas contribuyen al mejoramiento de la sensibilidad a la insulina durante el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Hipertensión (1994) 23:450-5; Shiuchi T, et al. Los inhibidores ECA mejoran la resistencia a la insulina en los ratones diabéticos mediante la bradiquinina y NO. Hipertensión. (2002) 40:329-34; Bemobich E, et al. El papel del sistema angiotensina en la homeostasis de la glucosa cardiaca: implicaciones terapéuticas. Fármacos (2002) 62: 1295-314). De ahí que, basado en los resultados de los estudios que utilizan los inhibidores ACE, no se podía haber predicho que ninguno de los ARBs existentes activaría los PPAR γ y serían útiles para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico o cualquier otro síndrome de resistencia a la insulina.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán en la preparación de un medicamento para prevenir, retrasar, ralentizar, parar o tratar: dislipidemias asociadas con hiperlipemia, ácidos grasos libres elevados, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevado colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), elevado colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), elevado colesterol IDL (lipoproteína de densidad intermedia), o reducido colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad). En una realización, el medicamento es para administración oral. La dosis administrada oralmente total eficaz diaria puede seleccionarse en la gama de 20 mg a 1000 mg.

A pesar de que no queremos circunscribirnos a la teoría, los fármacos que activan los PPARs γ pueden causar retención de fluidos a través de un número de mecanismos. Una característica sorprendente de esta invención es que la retención de fluidos usualmente causada por fármacos que activan los PPARs γ puede ser prevenida o atenuada mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II, tipo 1. A causa de la existencia de múltiples mecanismos que pueden estar involucrados en la retención de fluidos causada por ligandos PPARs γ , no podía haberse predicho que el bloqueo de los receptores de angiotensina podía prevenir o atenuar la retención de fluidos causada por los ligandos PPARs γ en los humanos. Por lo tanto, no podía haberse predicho que los ARBs que activan los PPARs podrían ser usados para tratar o prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, u otros síndromes de resistencia a la insulina sin aumentar el riesgo de retención de fluidos, edema o la insuficiencia cardiaca congestiva.

Hasta el presente descubrimiento descrito en la presente solicitud, no se conocía que ciertos ARBs podían aumentar la actividad de los PPARs γ . De ahí que, tampoco podía haberse predicho que ciertos ARBs podían ser usados para tratar o prevenir los síndromes de resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico u otros estados que se conocen son tratables mediante fármacos que incrementen la actividad de los PPARs γ .

El descubrimiento actual permite también métodos mejorados para prevenir y tratar trastornos inflamatorios sin promover o agravar la retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar, o insuficiencia cardíaca congestiva administrando activadores de PPAR que también antagonizan el receptor de angiotensina II tipo 1. Aunque ha sido reconocido desde hace tiempo que los compuestos que activan PPAR o bloquean los receptores de angiotensina II tipo 1 tienen efectos antiinflamatorios, no podría haberse predicho que ciertos compuestos tendrían la capacidad para a la vez activar PPARs y bloquear receptores de angiotensina. A causa de que dichos compuestos ejercen efectos antiinflamatorios a través de múltiples vías (vía PPAR y vía receptor de angiotensina), proporcionan una capacidad superior para tratar o prevenir trastornos inflamatorios que los activadores de PPAR o ARBs solos. Tales compuestos que activan PPARs y bloquean receptores de angiotensina son también superiores a los activadores de PPAR porque al revés de los activadores de PPAR actualmente reconocidos, los compuestos de la presente invención no promueven o agravan la retención de fluido, el edema periférico, el edema pulmonar o el fallo cardíaco.

La presente invención surge del sorprendente hallazgo de que existen y pueden desarrollarse fármacos que bloqueen los receptores de angiotensina II Tipo 1 (bloqueadores de receptores de angiotensina o ARBs) y que también pueden incrementar la actividad de los PPARs γ . O

sea, existen algunos fármacos que pueden funcionar tanto como ARBs o como activadores de los PPARs. Tales agentes incluyen, aunque no se limitan sólo a éstos, el telmisartán y el irbesartán y pueden ser usados para prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y otros trastornos que responden a la activación de los PPARs gamma, incluyendo los inflamatorios, sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva. De ahí que los bloqueadores de los receptores de angiotensinas tales como el telmisartán y el irbesartán pueden sorprendentemente utilizarse para tratar estos estados que son conocidos por los expertos en la técnica como sensibles a los activadores de los PPARs gamma y pueden hacerlo sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva.

Debido a que los ARBs que aumentan la actividad de los PPARs gamma no causan una retención de fluidos sustancial y no aumentan el riesgo de edema y de ICC, representan una mejoría significativa con respecto a los medicamentos actualmente reconocidos que incrementan la actividad de los PPARs gamma. Se proporcionan ejemplos específicos de los ARBs que aumentan la actividad de los PPARs gamma conjuntamente con una descripción de usos clínicos novedosos de estos agentes y las instrucciones para el uso de los mismos. Esta invención también surge del hecho de que pueden desarrollarse nuevos ARBs que también aumenten la actividad de los PPARs gamma y PPARs alfa. Estos nuevos ARBs también serán útiles para prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, y otros trastornos que responden a la administración de fármacos que activan PPARs sin favorecer la retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva.

Debido a que los compuestos de esta invención también activan los PPARs además de bloquear el receptor de angiotensina II Tipo 1, dichos compuestos proporcionan medios más efectivos para prevenir los trastornos inflamatorios y metabólicos, incluyendo la aterosclerosis, que los compuestos que bloquean el receptor de angiotensina II Tipo 1 pero que no activan los PPARs. También sorprendentemente, al administrar un inhibidor de ARB o de ACE antes de o conjuntamente con compuestos que activan los PPARs gamma, ya sea como píldoras, tabletas o cápsulas separadas o mediante la administración de ambas fármacos formuladas en una píldora, tableta o cápsula única, también puede prevenirse la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo 2 y otros trastornos de sensibilidad a los PPARs sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva.

Se describen aquí métodos para tratar o prevenir profilácticamente un trastorno inflamatorio o metabólico en un mamífero (humano o no humano) sin causar, propiciar o agravar la retención de fluidos, el edema periférico, el edema pulmonar o la insuficiencia cardiaca congestiva, mediante la administración a un mamífero necesitado del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto suficiente para parcial o completamente activar los receptores activados por proliferadores peroximales (PPARs) y para, parcial o totalmente, inhibir, antagonizar o bloquear la actividad de los receptores de angiotensina II Tipo 1.

En una realización el mamífero es un humano, niño, adolescente o adulto y la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es usada para preparar un fármaco para el tratamiento del trastorno metabólico en el humano.

En una realización dicho compuesto se administra en una forma farmacológicamente aceptable y en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para prevenir profilácticamente, frenar, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica seleccionada entre el grupo que consta de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, deficiencias en la tolerancia a la glucosa, deficiencias de la glucosa en suero en ayunas, deficiencias de la glucosa en sangre en ayunas, hiperinsulinemia, prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión resistente a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de hipertensión metabólica, síndrome X (metabólico), síndrome dismetabólico, obesidad, obesidad visceral, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de ácidos grasos libres en el suero, concentraciones elevadas de la proteína reactiva C en el suero, concentraciones elevadas de lipoproteínas (a) en el suero, concentraciones elevadas de homocisteína en el suero, concentraciones elevadas de colesterol en el suero producidas por lipoproteínas pequeñas densas de baja densidad (LDL), concentraciones elevadas en suero de fosfolipasa asociada a lipoproteínas (A2), concentraciones reducidas de colesterol en el suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), concentraciones reducidas de colesterol en el suero de HDL (2b), y concentraciones reducidas de adiponectina en el suero.

En una realización, el compuesto es formulado para administración oral. En otra realización, el compuesto es formulado para administración por vía tópica.

En la presente invención, el compuesto es telmisartán. En algunas realizaciones, la dosis total eficaz diaria administrada oralmente se selecciona entre un intervalo aproximado de 20 mg a 1000 mg.

También se describen aquí métodos para examinar compuestos para tratar o prevenir profilácticamente un trastorno inflamatorio o metabólico en un mamífero mediante la selección de un compuesto que tenga las propiedades de (a) activar por lo menos parcialmente los receptores activados por los proliferadores peroxisomales (PPARs); y (b) por lo menos parcialmente inhibir, antagonizar o bloquear una actividad de los receptores de angiotensina II tipo 1. En algunas realizaciones el método también incluye la selección de un compuesto que no cause, promueva o agrave la retención de fluidos, el edema periférico, el edema pulmonar o la insuficiencia cardíaca congestiva en el mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán en la preparación de un medicamento para prevenir, retrasar, ralentizar, parar o tratar: dislipidemias asociadas con hiperlipemia, elevados ácidos grasos libres, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevado colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), elevado colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), elevado colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), concentraciones elevadas de fosfolipasa asociada a lipoproteínas (A2), reducido colesterol producido por lipoproteínas de alta densidad (HDL). En una realización, el medicamento es para administración oral. La dosis total diaria eficaz administrada oralmente puede seleccionarse del intervalo desde 20 mg a 1000 mg.

Se describe aquí un método para prevenir, retardar o tratar la resistencia a la insulina, pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, tolerancia deficiente a la glucosa, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 u otros síndromes de resistencia a la insulina sin causar retención de fluidos sistémica, o aumentar el riesgo de retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva administrando un compuesto que aumenta la actividad de los receptores activados por los proliferadores peroxisomales y bloquea/antagoniza la actividad de los receptores de angiotensina II tipo 1. También se describen aquí novedosos usos clínicos de ciertos bloqueadores de receptores de angiotensina II tipo 1 (ARBs) basados en el descubrimiento de que los compuestos mencionados pueden aumentar la actividad de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs), PPAR γ , PPAR α , o PPAR δ , o cualquier combinación de los mismos y pueden ser usados para tratar y prevenir las enfermedades reguladas por los PPARs y sus complicaciones incluyendo enfermedades metabólicas, inflamatorias, proliferativas y cardiovasculares que anteriormente no se consideraban objetivos terapéuticos de los ARBs o más específicamente de los ARBs que no activan los PPARs. Además se describen aquí métodos para desarrollar y usar fármacos que poseen la doble capacidad de bloquear o inhibir la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y para activar PPARs. Adicionalmente se describen aquí métodos para examinar bancos de datos de compuestos para determinar cuáles son probables candidatos para uso en la práctica de esta invención.

Definiciones

El índice de masa corporal de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado, de forma tal que el IMC tiene unidades de kg/m².

El sobrepeso se define como la condición donde el individuo tiene un IMC mayor o igual a 25 kg/m² y menor de 30 kg/m².

La obesidad se define como la condición donde el individuo tiene un IMC igual o mayor de 30 kg/m². En otro aspecto, el término obesidad se usa para significar obesidad visceral.

La obesidad visceral se define como una medida de de la cintura a la cadera de 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres, lo cual en otro aspecto define el riesgo de presentar resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

La euglicemia se define como la condición en la cual un sujeto tiene una concentración de

glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, mayor que 70 mg/dl (3,89 mmol/L) y menor que 110 mg/dl (6,11 mmol/L). La palabra en ayunas tiene el significado usual como término médico.

La deficiencia en la tolerancia a la glucosa (IGT) se define como la condición en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o concentración de glucosa en el suero en ayunas mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl (7,00 mmol/L) o una concentración de glucosa en sangre o glucosa en suero 2 horas después de ingerir alimentos mayor de 140 mg/dl (7,78 mmol/L) y menor de 200 mg/dl (11,11 mmol/L). Se pretende que el término deficiencia en la tolerancia a la glucosa también denomine a la condición de déficit de glucosa en ayunas.

La hiperinsulinemia se define como la condición en la cual un sujeto con resistencia a la insulina, con o sin euglicemia, en el cual la concentración de glucosa en suero o de insulina en plasma en ayunas o después de ingerir alimentos, está elevada por encima de lo normal, causa que los individuos magros sin resistencia a la insulina, tengan una medida de cintura a cadera < 1,0 (para los hombres) o < 0,8 (para las mujeres).

Los términos “sensibilización a la insulina”, “mejoramiento de la resistencia a la insulina” o “descenso de la resistencia a la insulina” son sinónimos y se usan indistintamente.

La resistencia a la insulina se define como un estado en que los niveles de insulina circulante en exceso a la respuesta normal a una carga de glucosa tienen que mantener el estado euglicémico (Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287: 356-9). El índice de resistencia a la insulina y la respuesta a la terapia de un paciente con resistencia a la insulina, pueden cuantificarse al evaluar los resultados del modelo de la valoración de homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), un indicador confiable de la resistencia a la insulina. (Katsuki A, et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). El valor estimado de resistencia a la insulina a través de los resultados de la valoración modelo (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P, et al. Diabet Med 1992; 9: 921-8):

HOMA-IR = [insulina en suero en ayunas (μU/mL)] x [glucosa en plasma en ayunas (mmol/L)/22,5]

Los pacientes con predisposición para desarrollar IGT o diabetes de tipo 2 son aquellos que presentan euglicemia con hiperinsulinemia y son por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina sufre usualmente sobrepeso u obesidad.

El término prediabetes es la condición en la cual un individuo está predispuesto al desarrollo de la diabetes tipo 2. Prediabetes extiende la definición de deficiencia en la tolerancia a la glucosa con el fin de incluir individuos con niveles de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo alto normal ≥ 100 mg/dL (J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) e hiperinsulinemia (concentraciones elevadas de insulina en plasma). Las bases científicas y médicas para identificar la prediabetes como una amenaza seria para la salud se establecen en una Declaración de Posición titulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" (La prevención o retraso de la diabetes tipo 2) publicada conjuntamente por la Asociación Americana de la Diabetes y el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades digestivas y nefrológicas (Diabetes Care 2002; 25: 742-749).

Los individuos propensos a ser insulino resistentes son aquellos que presentan dos o más de las siguientes características: 1) sobrepeso u obesidad, 2) presión arterial alta, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más diagnóstico de primer grado de IGT o diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos al calcular los resultados del HOMA-IR. A los efectos de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la condición clínica en la cual un individuo tiene un resultado de HOMA-IR > 4,0 o un resultado de HOMA-IR por encima del límite superior normal según defina el laboratorio que efectúe las pruebas de glucosa e insulina.

La diabetes tipo 2 se define como la enfermedad en la cual un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de seroglucosa en ayunas mayor que 125 mg/dl (6,94 mmol/L).

El síndrome metabólico, también llamado síndrome X (cuando se usa en el contexto de desórdenes metabólicos), también llamado síndrome dismetabólico, es un síndrome complejo cuya característica fundamental es la resistencia a la insulina (Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002; 156:1070-7). Según la directriz ATP III NCEP (Resumen Ejecutivo del Tercer Informe del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP*) Panel III) Panel de expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de altas concentraciones de colesterol en sangre (Tratamiento de Adultos Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association

(Revista de la Asociación Médica Norteamericana) (2001) 285:2486-2497), el diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando están presentes 3 o más de los siguientes factores de riesgo:

1. Obesidad abdominal, definida como circunferencia de la cintura > 40 pulgadas o 102 cm en hombres y > 35 pulgadas o 94 cm en mujeres.
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
3. HDL-colesterol < 40 mg/dL en hombres
4. Presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 o DBP ≥ 85)
5. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 110 mg/dL

Las definiciones del NCEP han sido validadas (Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7).

El término insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) incluye insuficiencia cardíaca de cualquier etiología, incluyendo pero no limitándose a la insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, insuficiencia cardíaca asociada a hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca que se desarrolla como resultado de la miocarditis infecciosa, miocarditis inflamatoria, miocarditis química, cardiopatía de cualquier etiología, cardiopatía hipertrófica, cardiopatía congénita y cardiopatía asociada a cardiopatía isquémica o infarto del miocardio.

El término PPAR se refiere a una o a cualquier combinación de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta.

El término PPAR gamma se refiere a una o a cualquier combinación de PPARgamma1, PPARgamma2, PPARgamma3.

Los términos activador de PPARs o activador de PPAR gamma se refieren a cualquier compuesto que, **por medio de cualquier mecanismo**, aumenta o causa un aumento en la actividad de los PPARs gamma o de los heterodímeros de PPARs gamma con los receptores retinoideos X (RXR), ya sea por enlace directo con PPARs gamma o RXR, o indirectamente a través de cualquier otro mecanismo que afecte la capacidad del PPAR gamma o del heterodímero PPARgamma-RXR para influenciar la expresión genética. Estos activadores de PPARs pueden afectar la actividad del PPARs gamma ya sea solo o en combinación con la activación de otros PPARs incluyendo el PPAR alfa o el PPAR delta o ambos, el PPAR alfa y el PPAR delta.

Una enfermedad dependiente de un PPAR es una enfermedad en la cual 1) la administración de un ligando PPAR ralentiza, mejora, detiene o revierte el proceso patológico y/o 2) dicha enfermedad está asociada con un deterioro en la transducción de señales ascendentes desde un PPAR y su interacción con la maquinaria de transcripción de genes, y/o 3) activación, activación parcial o antagonismo por un ligando PPAR (PPAR α , PPAR γ , PPAR β) conduce a la prevención, mejoramiento, cura o detención de la mencionada enfermedad o proceso patológico.

Una enfermedad dependiente de la angiotensina II es una enfermedad en la cual: 1) la administración de un antagonista del receptor AT1 lentifica, mejora, detiene o revierte el proceso patológico y/o 2) la mencionada enfermedad está asociada con un deterioro en la transducción de señales dentro del sistema de RASS y/o 3) la mencionada enfermedad se facilita o exacerba por la activación del receptor de AT1 por medio de la angiotensina II, siendo el paso inicial el enlace resultante de la angiotensina II y el receptor AT1. Debido a que la angiotensina II es un mediador pro-inflamatorio, se supone que las enfermedades dependientes de la angiotensina II sean de naturaleza inflamatoria (Phillips MI, Kagiyama S. Curr Opin Investig Drugs 2002;3:569-77). Los ARBs tienen el potencial de mejorar las enfermedades inflamatorias, y como los ligandos PPARs también funcionan como agentes antiinflamatorios con distintos mecanismos de acción, los ligandos dobles ARBs/PPARs tendrán efectos sinérgicos novedosos y más potentes sobre las enfermedades inflamatorias (Tham DM, et al. Physiol Genomics 2002;11:21-30).

Una enfermedad inflamatoria es una enfermedad asociada a una disfunción del sistema inmunológico, ejemplificada como pero no limitada a: 1) producción elevada de las citoquinas inflamatorias (interleuquina (IL)-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, factor- α de necrosis de tumor, interferón- γ , proteína-1 quimioatrayente de monolitos), 2) conversión aumentada de los linfocitos Th2 al fenotipo Th1 o proporción aumentada de Th1/Th2, 3) funcionamiento inadecuado de los linfocitos NK (killer:asesinos) T resultando en auto-anticuerpos y falta de "auto" reconocimiento

resultando en una enfermedad autoinmune, 4) expresión o activación aumentada de los factores de transcripción nuclear inflamatoria (NFAT, NF- κ B, AP-1, JNK/STAT), 5) expresiones aumentadas de INOS.

5 Una enfermedad proliferativa es una enfermedad asociada con: 1) proliferación patológica de células normalmente quiescentes, 2) migración patológica de células de su ubicación normal (por ejemplo metástasis de células neoplásicas), 3) expresión patológica de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas de la matriz celular (colagenasas, gelatinasas, elastasas), 4) angiogénesis patológica como la de la retinopatía proliferativa y metástasis de tumor.

10 La angiogénesis es el proceso por el cual el endotelio normalmente quiescente responde a estímulos fisiológicos o patológicos (como el endometrio proliferativo, lesión, crecimiento de tumor o retinopatía diabética) que provoca una proliferación patológica de los vasos sanguíneos (neovascularización). La angiogénesis patológica (neovascularización) es un proceso sin regulación e irrefrenado que trae como resultado una proliferación vascular inapropiada tal como el tumor de neovascularización, la linfangiogénesis y la metástasis de tumor.

15 Una enfermedad degenerativa es una enfermedad asociada al deterioro o destrucción del tejido normal como resultado de una desregulación del sistema inmunológico causando una regulación aumentada de uno o más factores inflamatorios de transcripción nuclear, citoquinas inflamatorias y otras moléculas inflamatorias como las proteasas (ejemplo MMP-9) e INOS, causando la degeneración patológica de la respectiva célula, tejido u órgano objeto de la terapia.

20 El término insuficiencia cardíaca incluye la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, insuficiencia cardíaca asociada a la hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca que se desarrolla como resultado de la cardiopatía inducida químicamente, cardiomiopatía congénita y cardiomiopatía asociada a enfermedades isquémicas o infarto del miocardio.

25 La presente invención surge del sorprendente descubrimiento de que ciertos ARBs también pueden actuar como activadores de los PPARs gamma y pueden usarse para prevenir, retrasar, ralentizar, detener o tratar la resistencia a la insulina, pre-diabetes, intolerancia a la glucosa, tolerancia deficiente a la glucosa, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 u otros síndromes de resistencia a la insulina, así como otros trastornos sensibles a los activadores de los PPARs
30 sin aumentar el riesgo de retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. De ahí que la presente invención proporciona usos novedosos para ciertos ARBs para el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas como sensibles a los fármacos que aumentan la actividad de los PPARs gamma, incluyendo las enfermedades metabólicas, endocrinas, proliferativas, autoinmunes, inmunomoduladoras e inflamatorias y
35 ciertas enfermedades infecciosas. Por consiguiente, se describe aquí el descubrimiento de cómo producir, identificar y usar fármacos que activen los PPARs gamma y que no aumenten el riesgo de retención de fluidos, edema o insuficiencia cardíaca congestiva como los fármacos existentes que activan los PPARs gamma. También se describe aquí el descubrimiento de que es posible producir y usar compuestos que tienen la doble capacidad de bloquear o inhibir el sistema
40 renina-angiotensina-aldosterona y la capacidad de activar los PPARs gamma. En consecuencia se describen aquí ejemplos específicos de tales compuestos que no habían sido reconocidos previamente como poseedores de esta doble capacidad y muestra que estos compuestos pueden ser usados para tratar trastornos de las cuales no se conocía previamente que fueran sensibles a tales compuestos. La invención proviene del sorprendente descubrimiento de que
45 uno puede usar ciertas fármacos para tratar trastornos sensibles al tratamiento con activadores de PPARs.

Se describen aquí usos novedosos para los ARBs que también activan los PPARs para el tratamiento o prevención de enfermedades que se conocen como sensibles a los ligandos PPARs, en particular a los agonistas parciales de los PPARs gamma o los agonistas totales de
50 los PPARs gamma. Las enfermedades objeto de tratamiento incluyen las enfermedades metabólicas, endocrinas, proliferativas, autoinmunes, atópicas e inflamatorias. También se describe aquí la identificación de ARBs novedosos o previamente desconocidos que también pueden activar los PPARs gamma y tienen una propensión reducida a causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardíaca congestiva comparada a otros activadores de los PPARs
55 gamma. Por lo tanto se describe aquí el descubrimiento de cómo identificar los compuestos que bloquean el sistema renina-angiotensina y, al mismo tiempo, activan los PPARs gamma pero

poseen un riesgo significativamente menor de causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva. También se describen ejemplos específicos de ARBs que no habían sido reconocidos previamente como teniendo esta doble capacidad y revela por qué pueden usarse estos compuestos para tratar trastornos que previamente no eran conocidos como sensibles a dichos compuestos. Por lo tanto, esta invención surge del sorprendente descubrimiento de que se pueden usar ciertos ARBs con el propósito de tratar o prevenir trastornos sensibles al tratamiento con ligandos de los PPARs, teniendo dichos ligandos un aumento de la inocuidad y eficacia terapéutica.

Esta invención se refiere al impredecible y sorprendente descubrimiento de que ciertos compuestos pueden bloquear el sistema renina-angiotensina antagonizando los receptores AT1 mientras que activan los PPARs, en particular los PPARgamma.

En otro aspecto la invención trata sobre novedosos usos clínicos de los ARBs en la prevención y tratamiento de los trastornos o enfermedades sensibles a los PPARs, específicamente dislipidemias.

Además se describen aquí usos clínicos novedosos de los ARBs en la prevención y tratamiento de las enfermedades y trastornos en los que interviene la regulación dependiente de los PPARs de o la interacción con los receptores nucleares relacionados que incluyen el receptor retinoide X (RXR), receptores huérfanos retinoides (ROR), el receptor X del hígado (LXR), el receptor X farnesoide (FXR) el receptor de la vitamina D (RVD), los receptores de estrógeno (ER-alfa y ER-beta), los receptores de glucocorticoides (GR), los receptores tiroideos (TR), y el receptor andrógeno (AR).

Se describe aquí adicionalmente el diseño e identificación de aquellos ARBs que modulan la actividad de los PPARs, proporcionando, por lo tanto, mayor eficacia y seguridad terapéutica para prevenir o tratar las enfermedades o trastornos en los que intervienen los PPARs o las complicaciones de los órganos terminales de estas enfermedades.

También se describe aquí la identificación de ligandos PPARs de baja toxicidad que son inhibidores efectivos de las ARBs o de las ECAs mediante la discriminación a través de ensayos de enlace con el receptor AT1.

Adicionalmente se describen aquí métodos para identificar los ARBs o derivados de los mismos, que pueden estar hechos para aumentar aún más su capacidad para activar los PPARs y para tratar las enfermedades, trastornos o situaciones sensibles a los PPARs o mediadas por PPARs de forma más eficaz.

Los compuestos descritos en la presente soaquílicitud poseen efectos renoprotectores y son más efectivos para el tratamiento de las enfermedades renales o para limitar la velocidad de la progresión de las enfermedades renales (por ejemplo, la nefritis glomerular, la glomerulosclerosis, el síndrome nefrótico, la nefrosclerosis hipertensiva, las enfermedades poliquísticas de los riñones y la nefropatía diabética) comparadas con los compuestos que no poseen esta doble capacidad para inhibir la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y para activar los PPARs.

Los ARBs descritos aquí pueden ser usados como monoterapia, o en combinación con uno o más agentes farmacológicoas, o como terapia adyuvante para prevenir, retardar, ralentizar, parar o tratar:

Dislipidemias asociadas con hiperlipemia, ácidos grasos libres elevados, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevado colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), elevado colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), elevado colesterol IDL (lipoproteína de densidad intermedia), o reducido colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad).

Un compuesto o composición farmacéutica según se describe aquí es un activador de PPARgamma que tiene menos toxicidad que otros activadores de PPAR de la técnica actual. Menos toxicidad se refiere principalmente a potencial sustancialmente reducido de retención de fluidos, edema o fallo cardíaco.

Un compuesto o composición farmacéutica según se describe aquí, tiene un efecto de reducir el nivel de azúcar en sangre, el efecto de reducir los lípidos en sangre, el efecto de reducir la insulina en sangre, el efecto de aumentar la sensibilidad a la insulina, el efecto de mejorar la resistencia a la insulina, el efecto de reducir el peso corporal, el efecto de disminuir la circunferencia central del cuerpo (medida de proporción cadera-cintura), el efecto de reducir la masa corporal grasa mediante los efectos de la actividad de los PPARs gamma, los

PPARgamma-RXR o mediante efectos sobre receptores nucleares relacionados, incluyendo los FXR, LXR, ROR, la proteína fijadora del elemento de respuesta cAMP (CREB*), la proteína fijadora CREB (CBP), la CBP/p300, las proteínas fijadoras reguladoras del colesterol (SREBPs*), el coactivador -1 del receptor esteroideo (SRC-1), el coactivador-1 de los PPARs gamma (PGC-1alfa), el coactivador-1beta de los PPARs gamma (PGC-1beta) y la proteína fijadora de los PPARs (PBP*).

Mientras la dosis de un compuesto o composición farmacéutica como aquí se describe varía en dependencia de varios factores tales como el sujeto que será tratado, la vía de administración, la enfermedad o trastorno que se va a tratar, un compuesto según la presente invención como ingrediente activo puede, por ejemplo, ser administrado a un humano oralmente en una dosis diaria de alrededor de 0,05 hasta 100mg/kg de peso corporal, preferentemente alrededor de 0,1 hasta 10mg/kg de peso corporal, preferentemente de una a tres veces al día, prefiriéndose una dosis única que proporcione eficacia terapéutica durante al menos 24 horas. También se contempla que las terapias aquí descritas son aplicables a niños y adultos.

Un compuesto según lo descrito aquí tiene el efecto de reducir el nivel de azúcar en sangre, el efecto de reducir los lípidos en sangre, el efecto de reducir la insulina en sangre, el efecto de aumentar la sensibilidad a la insulina, el efecto de mejorar la resistencia a la insulina, el efecto de reducir el peso corporal, el efecto de reducir la circunferencia central del cuerpo (medida como proporción cintura-cadera), el efecto de reducir la masa lípida del cuerpo mediante la actividad de los PPARs dependientes de los ligandos o de las actividades de la función del receptor nuclear relacionado con los PPARs. Un PPAR es un factor de transcripción nuclear, y el término es usado aquí para abarcar los receptores nucleares de los PPAR γ , PPAR α , PPAR β que funcionan como factores de transcripción de enlaces del ADN, que tienen como ligando modulador secundario para un receptor nuclear dimérico asociado, tal como una vitamina liposoluble (vitamina A, vitamina D), un retinoide u hormona esteroide, y tal vez cualquier receptor monomérico, receptor homodimérico y receptor heterodimérico. Un receptor homodimérico es ejemplificado a través del receptor retinoide α (de ahora en lo adelante abreviado ocasionalmente como ROR α (GenBank Accession No.L14611) RORB (GenBank Accession No.L14160), ROR γ (GenBank Accession No.U16997); Rev-erb α (GenBank Accession No.M24898), Rev-erb β . (GenBank Accession .L31785); ERR α . (GenBank Accession No.X51416), ERR β (GenBank Accession No.X51417); Ftz-FI β . (GenBank Accession No.S65876), Ftz-FI α . (GenBank Accession No.M81385); Tlx (GenBank Accession No.S77482); GCNF (GenBank Accession No.U14666) y otros similares. Un receptor homodimérico puede, por ejemplo ser un homodimérico formado a partir de un receptor retinoide X (de ahora en lo adelante abreviado ocasionalmente como RXR α) (GenBank Accession No. X52773), RXR γ . (GenBank Accession No.M84820), RXR β (GenBank Accession No.U38480); COUP α (GenBank Accession No.X12795), COUP β (GenBank Accession No.M64497), COUP γ (GenBank Accession No.X12794); TR2 α (GenBank Accession No.M29960), TR2 β (GenBank Accession No.L27586); or, HNF4 α (GenBank Accession No.X76930), HNF4 γ . (GenBank Accession No.Z49S26) y otros por el estilo. Un receptor heterodimérico puede por ejemplo, ser un heterodimérico formado a partir de un receptor retinoide X (RXR α , RXR β or RXR γ) descrito anteriormente conjuntamente con un receptor seleccionado entre un grupo compuesto por un receptor retinoide A (de ahora en lo adelante abreviado ocasionalmente como RAR α (GenBank Accession No.X06614), RAR β (GenBank Accession No.Y00291), RAR γ (GenBank Accession No.M24857); un receptor de la hormona tiroidea (de ahora en lo adelante abreviado ocasionalmente como TR α (GenBank Accession No.M24748), TR β (GenBank Accession No.M26747); un receptor de vitamina D (VDR) (GenBank Accession No.J03258); un receptor activado por proliferadores de peroxisomas (de ahora en lo adelante abreviado ocasionalmente como PPAR α (GenBank Accession No.L02932), PPAR β (PPARdelta) (GenBank Accession No.U10375), PPAR γ (GenBank Accession No.L40904); LXR α (GenBank Accession No.U22662), LXR β (GenBank Accession No.U14534); FXR (GenBank Accession No.U18374); MB67 (GenBank Accession No.L29263); ONR (GenBank Accession No.X75163; and NUR α . (GenBank Accession No.L13740), NUR. β . (GenBank Accession No.X75918), NUR. γ . (GenBank Accession No.U12767).

La presente invención se origina del sorprendente descubrimiento de que ciertos ARBs pueden activar los PPAR γ , propiciar la adipogénesis, disminuir la resistencia a la insulina y pueden usarse para tratar o prevenir el síndrome metabólico y los componentes de éste (ver definiciones)

y la diabetes tipo 2. Entre los ARBs aprobados actualmente para el consumo humano se encuentran el "telmisartán" y el "irbesartán" como ejemplos específicos de compuestos de esta invención y pueden sorprendentemente ser usados para tratar o prevenir la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (por ejemplo, para disminuir la hiperinsulinemia y/o la hiperglicemia), el bajo nivel de triglicéridos, y el elevado nivel de colesterol HDL. También se describe aquí el diseño predictivo de derivados de ARBs existentes para mejorar su actividad de disminución de resistencia a la insulina mediante el aumento de EC50 para la activación de PPAR γ .

Se ha demostrado anteriormente que el riesgo de diabetes en pacientes a los que se le administra ARBs es más bajo que el de los pacientes a quienes se le administran otros fármacos antihipertensivos. Sin embargo, hasta el presente descubrimiento descrito aquí, no se conocía que estas fármacos pudieran activar los PPAR γ y no se podía haber predicho que estos fármacos podrían usarse para tratar los síndromes de resistencia a la insulina, tales como la diabetes tipo 2 u otros trastornos que se conoce son tratables por los ligandos PPARs. Por ejemplo, el menor riesgo de diabetes reportado en pacientes a los que se les administró ARBs versus β -bloqueadores (Dahlof B, et al. Lancet 2002; 359: 995-1003) podría haberse debido al hecho de que los β -bloqueadores agravan la resistencia a la insulina y por lo tanto, los resultados de los estudios clínicos comparando los ARBs con otros agentes no pueden ser usados para predecir si los ARBs pueden utilizarse para tratar la diabetes u otros trastornos sensibles a los ligandos PPAR γ .

Debido a que los ARBs no causan retención de fluidos sustancial y no aumentan el riesgo de edema ni de insuficiencia cardíaca, ellos representan una mejoría significativa con respecto a los ligandos PPARs que se reconocen actualmente. Se brindan ejemplos específicos de ARBs que activan los PPAR γ conjuntamente con una descripción de usos clínicos novedosos de estos agentes e instrucciones para el uso de los mismos. También se describe aquí el novedoso descubrimiento de que se pueden derivar nuevos ARBs con mayor capacidad para activar los PPARs que los ARBs existentes, y que dichos ARBs que poseen un aumento de la capacidad de activar a los PPARs pueden usarse para prevenir o tratar trastornos clínicos conocidos como sensibles a los ligandos PPARs sin causar el grado o extensión de efectos secundarios de retención de fluidos, edema o insuficiencia cardíaca congestiva causada por los ligandos PPARs que se comercian actualmente. Sorprendentemente se pueden hacer modificaciones a los ARBs disponibles actualmente que aumentan significativamente la capacidad de éstos de activar los PPARs y por lo tanto, aumentar la capacidad de los mismos para tratar trastornos conocidos como sensibles a los ligandos PPARs. Tales compuestos también representan una mejoría con respecto a los ARBs existentes ya que tienen mayor capacidad de activar los PPARs y por consiguiente, tienen los beneficios adicionales de mejorar los trastornos clínicos que son sensibles al tratamiento con los activadores de los PPARs. Al usar los métodos descritos aquí, se pueden identificar, desarrollar y usar los ligandos PPAR que tienen la capacidad de inhibir la actividad de los IECA o de los bloqueadores de los receptores de angiotensina. Tales compuestos representan un enfoque novedoso para tratar los desórdenes conocidos como sensibles a los ligandos PPARs debido a que ellos no propician la retención de fluidos, el edema o la insuficiencia cardíaca congestiva hasta el extremo que se conoce que lo hacen los actuales ligandos PPAR disponibles.

Se proporcionan ejemplos específicos de los ARBs que activan los PPAR γ conjuntamente con una descripción de usos clínicos novedosos de estos agentes e instrucciones para el uso de los mismos. También se describe aquí el descubrimiento novedoso de que se pueden derivar nuevos ARBs con mayor capacidad para activar los PPARs que los ARBs existentes y de que tales ARBs, al poseer una mayor capacidad de activar los PPARs, pueden utilizarse para prevenir o tratar trastornos clínicos que se conocen como sensibles a los ligandos PPARs sin causar el grado o extensión de efectos secundarios de retención de fluidos, edema o insuficiencia cardíaca congestiva que causan los ligandos PPAR γ que se encuentran actualmente en el mercado. Sorprendentemente, se pueden modificar estructuralmente los ARBs disponibles actualmente en el mercado para aumentar significativamente la capacidad de éstos para tratar trastornos que se conocen son sensibles a los ligandos PPARs. Tales compuestos también representan una mejoría con respecto a los ARBs existentes al activar los PPARs más eficazmente y por lo tanto, tienen los beneficios adicionales de mejorar los

trastornos clínicos que son sensibles al tratamiento con los activadores de los PPARs. Al usar los métodos descritos aquí, se pueden identificar, desarrollar y usar los ligandos PPARs que tienen la capacidad para antagonizar los receptores AT1. Tales compuestos representan un enfoque novedoso para tratar los trastornos que se conocen son sensibles a los ligandos PPARs ya que no propician la retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva en la medida en que se conoce lo hacen los ligandos PPARs disponibles actualmente. Aunque no deseamos constreñirnos a la teoría, los ligandos PPAR γ causan retención de fluidos mediante un número de mecanismos. Una característica sorprendente es que la retención de fluidos usualmente causada por los ligandos PPAR γ puede ser prevenida o atenuada por el bloqueo de los receptores AT1. Debido a que el bloqueo del receptor AT1 no siempre atenúa o previene la retención de fluidos en algunos animales modelos tratados con los ligandos PPAR γ y debido a que múltiples mecanismos pueden ser involucrados en la retención de fluidos causada por los ligandos PPAR γ , no se podía predecir que el bloqueo de los receptores de AT1 podrían prevenir o atenuar la retención de fluidos causada por los ligandos PPAR γ en humanos. También sorprendentemente, al administrar un ARB antes o simultáneamente con compuestos que activan los PPAR γ ya sea en forma de píldoras o tabletas separadas o mediante la administración de ambos fármacos formulados en una píldora o tableta única, también se puede tratar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo 2 y otros trastornos sensibles a los PPARs sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva.

Debido a que no se reconoce el PPAR γ como estructuralmente relacionado con el receptor AT1, no se esperaría que los ARBs activaran los PPAR γ . De ahí que, no podía haberse predicho que se pudiera usar ningún ARB existente para activar el PPAR γ . Por lo tanto, no se podía predecir que los ARBs serían útiles para tratar desórdenes sensibles a los ligandos PPAR γ o que se podrían desarrollar fármacos que tienen la capacidad de bloquear el receptor AT1 y que tienen a su vez la capacidad de activar a PPAR γ . También se describe aquí el sorprendente descubrimiento de que los compuestos pueden desarrollarse para antagonizar al receptor AT1 mientras que también tienen la capacidad de activar los PPAR γ , y sobre el descubrimiento de que tales compuestos pueden ser sorprendentemente útiles para tratar trastornos que se conocen son sensibles a los ligandos PPAR γ sin propiciar la retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca. También sorprendentemente, al administrar un ARB que también active los PPAR γ , se puede tratar la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la intolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, el síndrome de ovario poliquístico, así como otros trastornos sensibles a los PPAR γ sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardiaca congestiva. Estos hallazgos sugirieron que, al igual que los agonistas de la tiazolidinediona antidiabética PPAR γ , el telmisartán también puede aumentar la resistencia a la insulina. Determinamos que la administración de telmisartán a un paciente con el síndrome metabólico aumenta la resistencia a la insulina según lo determina la reducción del índice HOMAIR (ver definiciones). Al administrar el telmisartán a un paciente con diabetes tipo 2, descendió la hiperglicemia, descendieron los triglicéridos del plasma, y se elevaron los niveles de colesterol HDL en sangre. Estos hallazgos condujeron al sorprendente descubrimiento de que los ARBs que también activan los PPAR γ son útiles para prevenir y tratar el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, y aumentar el metabolismo lípido mediante la disminución de los triglicéridos y elevando el colesterol HDL. Estos efectos antidiabéticos y sensibilizantes a la insulina se limitan a ciertos ARBs, tales como el telmisartán y el irbesartán. Los ARBs tales como el valsartán y el eprosartán, los cuales no activan los PPAR γ en dosis razonablemente obtenibles en dosis terapéuticas, no propiciaron la adipogénesis, una propiedad del telmisartán y de los agonistas de las tiazolidinedonas PPAR γ que sensibilizan a la insulina. Por lo tanto, la propiedad de reducir la resistencia a la insulina se restringe a la clase de los ARBs no péptidos conocidos como "sartanes" y son sorprendentemente impredecibles y no obvios. También se describen aquí métodos para determinar cuales "sartanes" u otros antagonistas del receptor AT1 pueden funcionar como agentes sensibilizantes a la insulina, mejoradores de la resistencia a la insulina o antidiabéticos.

Los estados resistentes a la insulina predisponen a las enfermedades, proliferativas y degenerativas tales como la aterosclerosis, aterogénesis, la estenosis vascular o la restenosis posterior a procedimientos intravasculares invasivos, cardiomiopatía y fibrosis miocárdica. Lo

que es más, el uso excesivo de glucocorticoides y/o agentes inmunosupresores, como los usados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas y complicaciones de inmunosupresión en el rechazo a los aloinjertos, tales como la osteoporosis, enfermedad de Cushing, lipodistrofia, resistencia a insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión asociada a los trasplantes, aterosclerosis, enfermedad renal, arteritis y endarteritis. Esta invención predice que la administración de un ARB que también active los PPAR γ traería como resultado un mejoramiento clínico de estos trastornos.

Usos de la invención

Los métodos de tratamiento aquí descritos se practican mediante la administración a un humano o un vertebrado animal que lo necesite de una dosis de un compuesto, o una sal, éster, solvato o tautómero de los mismos, aceptable farmacéuticamente, que bloquee o antagonice al receptor de angiotensina II tipo 1 y active, ya sea al PPAR γ solamente o en combinación con PPAR α , o PPAR δ tanto al PPAR α como al PPAR γ . En otro aspecto, los compuestos novedosos usados para practicar esta invención están descritos anteriormente.

La vía de administración oral es el modo preferido para tratar o prevenir la mayoría de trastornos crónicos. Adicionalmente, los agentes pueden ser administrados de forma parenteral. La terapia parenteral es normalmente oral, intraocular transcutánea, intradérmica, intratecal, intramuscular, vía articular, por inhalación, intravascular, sublingual, por supositorio (por ejemplo, por el recto o mediante aplicación vaginal), por inhalación o por otra vía parenteral.

Se emplea una cantidad eficaz del compuesto en el tratamiento de interés. La dosis de los compuestos usados según la invención varía en dependencia del compuesto y del trastorno que se está tratando. Por ejemplo, la edad, el peso y estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y evaluación del clínico o médico práctico que administra la terapia se encuentran entre los factores que intervienen en la dosis seleccionada. Otros factores incluyen: la vía de administración, el paciente, la historia clínica del paciente, la gravedad del proceso de su enfermedad, y la potencia del compuesto en particular. La dosis debe ser suficiente para mejorar los síntomas o signos de la enfermedad tratada sin producir una toxicidad inaceptable al paciente.

En general, una cantidad eficaz del compuesto es la cantidad que proporciona ya sea un alivio subjetivo de los síntomas o una mejoría objetiva que pueda identificarse por el clínico u otro observador calificado. La dosis oral típica está entre 1 mg diario hasta 1000 mg diarios, a criterio del médico. Típicamente, la dosis diaria de los compuestos de esta invención dependerá de la capacidad de éstos para activar los PPARs γ y su capacidad para bloquear el receptor de angiotensina II tipo 1. Las dosis de estos compuestos fluctuarán generalmente entre 0,1 mg hasta 1000 mg diarios, siendo la dosis común de 5 mg diarios hasta 300 mg diarios. Típicamente, mientras mayor es la capacidad de activar los PPARs γ y de bloquear el receptor de angiotensina II, más efectivo es el compuesto, y menor es la dosis que se considera una cantidad eficaz.

Una dosis oral programada es típicamente una dosis única una vez al día. Sin embargo, se puede administrar más de una dosis por día. Debido a la baja incidencia de efectos secundarios no deseados, los compuestos de esta invención pueden administrarse hasta que se observe un mejoramiento en el trastorno de interés, y puede ser mantenida según lo requerido para mantener dicha mejoría del estado clínico. Los compuestos pueden ser o no administrados con alimentos o con otros agentes en dependencia de cómo afecten los alimentos o los otros agentes la absorción de los mismos por el cuerpo y en dependencia de la valoración de los expertos en la técnica terapéutica.

La dosis puede ser administrada una o dos veces al día, pero el clínico puede recomendar dosis más o menos frecuentes. Una vez que se ha obtenido un resultado terapéutico, la administración del compuesto puede ser ajustada, continuada o discontinuada según la recomendación del médico. Ocasionalmente, efectos secundarios justifican la discontinuación de la terapia.

En el tratamiento se emplea una cantidad eficaz del compuesto de interés. La dosis de los compuestos usados según la invención, varía en dependencia del compuesto y del trastorno que se está tratando. La edad, el peso magro del cuerpo, el peso total, el área de superficie del cuerpo, el estado clínico del paciente receptor y la experiencia y valoración del clínico o médico práctico que administra la terapia están entre los factores que influyen en la dosis seleccionada. Otros factores incluyen la vía de administración, el paciente, la historia clínica del paciente, la

gravedad del proceso de la enfermedad, y la potencia del compuesto en particular. La dosis debería ser suficiente para mejorar los síntomas o signos de la enfermedad tratada sin producir una toxicidad inaceptable al paciente.

De forma amplia, la dosis programada oral fluctúa desde 0,1 mg hasta 1000 mg una o dos veces al día. Al usar el telmisartán como agente prototipo para los propósitos de esta invención, la dosis oral conveniente para un paciente adulto es de aproximadamente 80 mg hasta 160 mg diarios pero podría ser menor o mayor en dependencia de la prescripción. El intervalo de dosificación para el tratamiento tópico es de aproximadamente 0,1% hasta el 1% (peso/volumen), en un gel, crema o ungüento, aplicado dos veces al día. La dosis usual para la inyección intramuscular o intraocular es de 0,25 hasta 2,5 mg, en dependencia del compartimiento del ojo que va a ser tratado y de la masa corporal magra del paciente. La dosis típica para la administración intradérmica en un paciente adulto estaría entre los 50 y 250 mg diarios, administrados en una dosis única o fraccionada en varias dosis en dependencia del criterio del médico practicante.

Compuestos y Formulaciones

Los compuestos útiles para la aplicación de los métodos descritos aquí incluyen todos los agentes existentes sintéticos o naturales que no sólo aumentan la actividad de los PPARs gamma, sino que también bloquean o antagonizan la actividad del receptor de angiotensina II tipo 1, así como aquellos aún por descubrir que tengan dicha capacidad doble. Sin embargo la presente invención utiliza telmisartán (Micardis®).

Para la administración oral, se pueden preparar tanto formas de dosificación de unidades sólidas como líquidas. Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el compuesto de interés se mezcla con las formulaciones de ingredientes convencionales tales como el talco, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, silicato de aluminio y magnesio, sulfato de calcio, almidón, lactosa, acacia, metilcelulosa, y materiales funcionalmente similares como diluyentes farmacéuticos o portadores. Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto de interés con un diluyente farmacéutico inerte y llenando con la mezcla una cápsula de gelatina dura de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda son preparadas por encapsulación mecanizada de una suspensión del compuesto de interés con un aceite vegetal adecuado, petrolato líquido ligero u otro aceite inerte. Se pueden preparar formas de dosificación de unidades de fluido para la administración oral, tales como los jarabes, elixires y suspensiones. Las formas solubles en agua pueden disolverse en un vehículo acuoso conjuntamente con azúcar, agentes saborizantes aromáticos y conservadores para formar un jarabe. Se puede preparar un elixir mediante el uso de un vehículo hidroalcohólico (por ejemplo, etanol) con edulcorantes adecuados tales como el azúcar y la sacarina, conjuntamente con un agente saborizante aromático. Las suspensiones pueden prepararse con un vehículo acuoso con la ayuda de un agente en suspensión tal como acacia, tragacanto, metilcelulosa y otros por el estilo. Las formulaciones apropiadas para el uso parenteral son obvias para el médico práctico con una capacidad ordinaria. Usualmente, el compuesto terapéutico es preparado en una solución acuosa (discutida más adelante) en una concentración desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/ml. Más comúnmente, la concentración fluctúa desde aproximadamente 10 hasta 60 mg/ml o aproximadamente 20 mg/ml. Las concentraciones por debajo de 1mg/ml pueden ser necesarias en algunos casos en dependencia de la solubilidad y potencia del compuesto escogido para ser utilizado. La formulación, que es estéril, es adecuada para varias vías tópicas o parenterales, incluyendo la sublingual, mediante supositorio (por ejemplo, aplicación rectal o vaginal), oral, intravascular, intradérmica, por inhalación, intramuscular, vía articular, intravenosa u otra ruta parenteral.

Además del compuesto terapéutico, las composiciones pueden incluir, en dependencia de la formulación y el modo de administración deseado, farmacéuticamente aceptable, portadores no tóxicos o diluyentes, los cuales incluyen vehículos comúnmente usados para formar composiciones farmacéuticas para la administración animal o humana. El diluyente es seleccionado de manera que no afecte indebidamente la actividad biológica de la combinación. Ejemplos de tales diluyentes los cuales son especialmente útiles para formulaciones inyectables son: agua, diferentes soluciones salinas orgánicas o inorgánicas, solución de Ringer, solución de dextrosa, y solución de Hank. Además, la composición o formulación farmacéutica puede incluir aditivos tales como otros portadores, adyuvantes o estabilizadores farmacéuticos, no terapéuticos, no inmunogénicos y otros similares.

Además, se pueden incluir excipientes en la formulación. Los ejemplos incluyen cosolventes, surfactantes, aceites, humectantes, emolientes, agentes de conservación, estabilizadores y antioxidantes. Se puede usar cualquier buffer farmacológicamente aceptable, por ejemplo, buffers de tris o fosfatos. Se consideran cantidades eficaces de diluyentes, aditivos y excipientes a aquellas cantidades que son eficaces para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en términos de solubilidad, actividad biológica, etc.

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a dosificaciones unitarias físicamente discretas para humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto farmacéutico deseado en asociación con el requerido diluyente portador o vehículo farmacéutico. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria en esta invención están dictadas por y dependen de: (a) las características singulares del material activo y el efecto particular que se debe alcanzar (b) las limitaciones inherentes a la técnica de la mezcla de compuestos tales como un material activo para ser usado en humanos y animales. Ejemplos de formas de dosificación de unidades son: tabletas, cápsulas, píldoras, papelillos, obleas, supositorios, granulados, cápsulas, cucharaditas, cucharadas, goteros, ampulas, frascos, aerosoles dosificados, segregados múltiples de cualquiera de las formas anteriores y otras formas según lo descrito aquí.

De ahí que, una composición aquí descrita incluye un compuesto terapéutico que puede ser formulado con vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables para la administración tópica, oral o parenteral. Las formulaciones también pueden incluir pequeñas cantidades de adyuvantes tales como los buffers y agentes de conservación para mantener la isotonicidad, la estabilidad fisiológica y del pH. Los medios de preparación, formulación y administración son conocidos por los expertos en la técnica. Ver de forma general Ciencias Farmacéuticas, de Remington 15th ed, Mack Publishing Col, Easton, Pa. (1980). El médico emplea la preparación apropiada conteniendo la concentración apropiada del compuesto terapéutico y selecciona la cantidad de formulación administrada, dependiendo de la experiencia clínica con el paciente en cuestión o pacientes similares.

El compuesto terapéutico se administra tópicamente de manera opcional mediante el uso de un sistema terapéutico transdérmico (ver Barry, Formulaciones Dermatológicas (1983), p. 181 y literatura citada en la presente solicitud). Mientras que tales sistemas de administración tópica han sido diseñados mayormente para la administración transdérmica de fármacos de bajo peso molecular, por definición, estos pueden ser administrados por vía percutánea. Pueden adaptarse prontamente a la administración de los compuestos terapéuticos de la invención mediante la selección apropiada de la membrana microporosa controladora de velocidad

La concentración del compuesto terapéutico usado depende del modo de administración. Pueden usarse tanto dispersiones sólidas como preparados solubilizados del compuesto terapéutico. De esta manera, la concentración precisa está sujeta a una manipulación experimental, modesta pero no indebida y completamente dentro de las capacidades del médico practicante común, con el propósito de optimizar la respuesta terapéutica. Los vehículos apropiados incluyen emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite para la preparación de pomadas usando aceites minerales, petrolato, lanolina, glicerina y similares así como geles como hidrogel. Una realización preferida de la presente invención conlleva la administración de implantes semisólidos o sólidos que contienen antagonistas de los PPARs gamma.

Se pueden utilizar, junto a las composiciones descritas aquí, sistemas de administración de liberación prolongada o lenta, que incluyen cualquiera de los diversos biopolímeros (sistemas de base biológica), sistemas que emplean liposomas, coloides, resinas y otros sistemas de aplicación polimérica o reservorios compartimentados con el objetivo de proporcionar una fuente del compuesto terapéutico continua o a largo plazo. Estos sistemas de liberación lenta son aplicables a las formulaciones para la aplicación por vía tópica, intraocular, oral y vías parenterales.

Como se menciona anteriormente, la administración intravascular, vía articular, intramuscular, intradérmica u otra vía parenteral puede llevarse a cabo a través de inyección, cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades medidas de forma precisa de una formulación en un compartimento o tejido particular. Por ejemplo, la aplicación en ciertas áreas del ojo, in situ, puede hacerse a través de inyección, cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades medidas de forma precisa, directamente o contenidas en un reservorio

para liberación lenta in situ, de una formulación deseada en un compartimento o tejido dentro del ojo (ej. cámara anterior o posterior, úvea o retina). Preferentemente, un implante sólido o semisólido puede administrarse subretinalmente usando la instrumentación y los métodos que se describen en E.E.U.U. Patente 5. 817.075 and E.E.U.U. Patente 5. 868.728.

5 **Uso combinado de los fármacos**

- Un compuesto según se describe aquí puede usarse en combinación con un agente para tratar la diabetes mellitus, un agente para tratar las complicaciones diabéticas, un agente antihiperlipémico, un agente hipotensivo o antihipertensivo, un agente antiobesidad, un diurético, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico y un agente inmunosupresivo y sus similares (a los cuales nos referiremos en lo adelante como agente concomitante). En este caso, los períodos de tratamientos con un compuesto y con un agente concomitante no están limitados de forma particular, y tales agentes se pueden suministrar a un paciente simultáneamente o cada cierto intervalo de tiempo. La dosis del fármaco concomitante puede ser determinada adecuadamente basándose en la dosis clínica habitual. La proporción, entre el compuesto según la presente invención y un agente concomitante puede ser determinada adecuadamente basándose en varios factores como el sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad o trastorno a tratar y la combinación de los fármacos. Por ejemplo, cuando se trata un humano, las partes por peso de un compuesto según la presente invención se combinan con 0,01 a 100 partes por peso de un agente concomitante.
- 10 Ejemplos de un agente para tratar la diabetes mellitus son una formulación de insulina (ej. formulaciones de insulina animal extraída del páncreas de una res o un cerdo; una formulación de insulina humana sintetizada por medio de tecnologías de ingeniería genética usando microorganismos o métodos), un agente mejorador de la insulino sensibilidad (ej. clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona y similares), un inhibidor de alfa-glucosidasa (ej. voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo y sus similares) una bioguanida (ej. fenformin, metformin, buformin y sus similares) o una sulfonilurea (ej. tolbutamida, glibenclamida, gliolazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopiramida, glimepirida y similares) así como otros agentes estimulantes de la secreción de la insulina. (ej. repaglinida, senaglinida, nateglinida, GPL-1 y similares) antagonistas del amirin (ej. pramlintida y sus similares), inhibidor de la fosfotirosinfosfatasa (ej. ácido vanádico y similares) y similares.
- 15 Ejemplos de agentes para tratar las complicaciones diabéticas son un inhibidor de aldosa reductasa (ej. tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidareat, SK- 860, CT-112 y sus similares) un factor neurotrófico (ej. NGF, NT-3, BDNF y sus similares) inhibidor del PKC (ej. LY-333531 y sus similares), inhibidor de AGE (ej. ALT946, pimagedina, piradoxamina, bromuro de fenaciltiazolio (ALT766) y sus similares) un agente supresor de oxígeno activo (ej. ácido tiótico o derivado del mismo, un bioflavonoide incluyendo las flavonas, isoflavonas, flavanonas, procianidinas, antocianidinas, picnogenol, xantofila, licopeno, vitaminas E, coenzimas Q y sus similares) un agente dilatador cerebrovascular (ej. tiaprida, mexiletano y sus similares).
- 20 Un agente antihiperlipidémico puede ser, por ejemplo, un compuesto a base de estatina, el cual es un inhibidor de la síntesis del colesterol (ej. pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y sus similares) un inhibidor de síntesis de escualeno o un compuesto de fibrilación que tiene efecto reductor de los triglicéridos. (ej. genfibrozil, bezafibrato, clofibrato, sinfibrato, clinofibrato y sus similares).
- 25 Un agente hipotensor puede ser, por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ej. captopril, enalapril, delapril, benazepril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, rammipril, trandolapril y sus semejantes) o un antagonista de angiotensina II (ej. losartán, cilexetil candesartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán y sus similares).
- 30 Un agente antiobesidad puede, por ejemplo ser un agente antiobesidad central (ej. dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexafetamina, mazindol, fenilporpanolamina, clobenzorex y sus similares) un inhibidor de lipasa pancreática (ej. orlistat y sus similares) antagonista de β 3 (ej. CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB- 226552, AJ-9677, BMS-196085 y sus similares) un agente supresor del apetito a base de péptidos (ej. leptina, CNTF y sus similares) un agonista de la colecistoquinina (ej. lintitript, FPL-15849 y sus similares) y otros por el estilo.

Un diurético puede ser, por ejemplo un derivado de la xantina (ej. salicilato sódico de teobromina, salicilato de calcio de teobromina y sus similares.) Una formulación de tiamina (ej. etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bentilhidrocloreotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida y sus similares), formulación antialdosterona (ej. 5
espironolactona, triamtereno y sus similares), un inhibidor de dextran sulfatasa (ej. acetazolamida y sus similares) una formulación de clorobenzenosulfonamida (ej. clortalidona, mefrusida, endapamida y sus similares) azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemina y sus similares.

Un agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, alquilante (ej. ciclofosfamida, ifosfamida y sus similares), un antagonista del metabolismo (ej., metotrexato, 5-fluorouracil y sus similares), 10
un antibiótico anticancerígeno (ej. mitomicina, adriamicina y sus similares) un agente anticancerígeno derivado vegetal (ej. vincristina, vindesina, taxol y sus similares) cisplatino, carboplatino, etoposida y sus similares. Entre estas sustancias, los derivados de fluoruracilo-5 como el furtulon y el neofurtulon son preferentes.

Un agente inmunoterapéutico puede ser, por ejemplo, un microorganismo o un componente 15
bacterial (ej. derivado de dipéptido muramilo, picibanil o sus semejantes), un polisacárido que tenga actividad potenciadora inmune (ej. lentinano, sizofilano, krestina y sus similares), una citoquina obtenida por medio de ingeniería genética (ej. interferón, interleuquina (IL) y sus similares), un factor estimulante del crecimiento de las colonias (ej. factor estimulante de colonias 20
de granulocitos, eritropoetinas y sus similares), y similares, entre estas sustancias, aquellas preferentes son IL-1, IL-2, IL-12 y sus similares.

Un agente inmunosupresivo puede ser por ejemplo un inhibidor de la calcineurina/modulador 25
de inmunofilina como la ciclosporina (Sandimmune, Gengraf, Neoral), tacrolimus (Prograf, FK506), ASM 981, sirolimus (RAPA, rapamicina, Rapamune), o su derivado SDZ-RAD*, un glucocorticoide (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona y similares), un inhibidor de la síntesis de la purina (micofenolato mofetil, MMF, CellCept (R), azatioprina, ciclofosfamida) un antagonista interleuquino (basiliximab, daclizumab, deoxispergualina), un agente de vaciado de linfocitos como la globulina antimocitos (timoglobulina, linfoglobulina), anticuerpo antiCD3 (OKT3*) y semejantes.

Además, un agente cuyo efecto de mejoramiento de la caquexia ha sido establecido en un 30
modelo animal o en fase clínica, como un inhibidor de ciclooxigenasa (ej. indometacina y sus similares) [Cancer Research, Vol. 49, page 5935-5939, 1989] (Investigación sobre el cáncer Vol. 49, pág. 5935-5939, 1989), un derivado de la progesterona (ej. acetato de megestrol) Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, page 213-225, 1994] (Revista de Oncología Clínica, Vol. 12, pág. 35
213-225, 1994), un glucoesteroide (ej. dexametasona y semejantes), un agente a base de metoclopramida, un agente a base de tetrahidrocanabinol (supra), un agente mejorador del metabolismo de los lípidos (ej. ácido eicosapentanoico y sus semejantes) [British Journal of Cancer, Vol. 68, page 314-318, 1993] (Revista Británica del cáncer, Vol. 68, pág. 314-318, 1993), una hormona de crecimiento, IGF-1, o un anticuerpo contra TNF-alfa., LIF, IL-6, oncostatin M los 40
que son factores inductores de la caquexia también pueden emplearse concomitantemente con un compuesto según la presente invención.

Las posibles combinaciones preferentes de los agentes para la prevención de la diabetes son, un activador de PPARgamma con actividad ARB, y:

1. una formulación de insulina y una biguanida;
- 45 2. un agente sulfonilurea y una biguanida
3. un agente sulfonilurea y un inhibidor de alfa-glucosidasa
4. una biguanida y un inhibidor de alfa-glucosidasa
5. un agente reductor del azúcar en sangre y los otros tipos de agentes para tratar las complicaciones diabéticas.
- 50 6. Un inhibidor de reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA)
7. Cualquier otro de los dos tipos de agentes mencionados anteriormente
8. Un agente que inhibe la actividad de la coenzima convertidora de angiotensina

En caso de que el compuesto o la composición como se describe aquí se usen en combinación con el otro agente, una cantidad de cada uno de ellos puede ser reducida en un intervalo que sea

seguro en vista a sus efectos adversos. Especialmente, un agente que aumenta la sensibilidad a la insulina, una biguanida o un agente sulfonilurea pueden usarse en dosis menores a la dosis regular para que los efectos adversos que pueden ocasionar estos agentes se eviten de forma segura. Además, un agente para tratar las complicaciones diabéticas, un agente antiperlipémico y un agente hipotensivo pueden también ser usados en dosis menores para que el efecto adverso que pueda ser ocasionado por ellos se evite de forma segura.

Como se señala anteriormente, al administrar tanto un ARB y un activador de PPAR formulados juntos en una sola pastilla o tableta, se puede tratar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo 2 y otros trastornos sensibles a los PPARs sin causar retención de fluidos, edema o insuficiencia cardíaca congestiva. Con este propósito, se puede preparar y usar una composición farmacéutica que conste de (i) un activador de PPAR en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para profilácticamente prevenir, ralentizar, retrasar o tratar trastornos metabólicos, inflamatorios, atópicos, autoinmunes, proliferativos, o cardiovasculares en humanos; (ii) un antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva; y (iii) un portador farmacéuticamente aceptable. Para este propósito, el activador del PPAR en la composición farmacéutica puede ser una tiazolidinediona seleccionada entre un grupo de compuestos consistentes en rosiglitazona, KRP 297, MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, netoglitazona, rivoglitazona y balaglitazona, o un análogo de los mismos, o una forma tautomérica de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el activador de PPAR en la composición farmacéutica puede ser una no tiazolidinediona seleccionada entre el grupo de compuestos consistentes en tesaglitazar, farglitazar, ragaglitazar, LY818, T131, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TY 51501, X 334, o un análogo de los mismos, una forma tautomérica de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. También pueden emplearse otros activadores de PPAR tiazolidinediona o no tiazolidinediona que son conocidos de los expertos en la técnica. Con el propósito de hacer la composición farmacéutica, el antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 puede ser un compuesto seleccionado entre el grupo que consta de telmisartán, irbesartán, valsartán, osartán, candesartán cilexetilo, olmesartán, olmesartán medoximil, losartán, valsartán, eprosartán, irbesartán, tasosartán, pomisartán, ripsisartán y fozartán, o un análogo de los mismos, una forma tautomérica de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos como se describen aquí también pueden administrarse oralmente en combinación con compuestos naturales o sintéticos que se combinan a o modifican la actividad del receptor de vitamina D u otro receptor de hormona nuclear o en combinación con compuestos que se combinan a o modifican la actividad del receptor de retinoide X para proporcionar un efecto sinérgico en el tratamiento o prevención de los trastornos mencionados en las tablas I a X. Los ejemplos de tales compuestos que proporcionan un efecto sinérgico cuando se administran en combinación con los fármacos comprendidos en la presente invención incluyen análogos de la vitamina D, varios derivados del ácido retinoico y otros ligandos para receptores de retinoide X o receptores de ácido retinoico incluyendo pero no limitándose a los compuestos tales como LG100268, tazaroteno, TTNPB, AGN 190121, adapaleno o LGD1069 (Targretin).

Se pueden alcanzar efectos terapéuticos sinérgicos mediante la administración oral o tópica de los fármacos aquí descritos junto a la administración por vía oral, tópica o intravenosa de fármacos que se enlazan y modifican la actividad ya sea de los receptores de vitamina D, los receptores glucocorticoides, la enzima intracelular calcineurina, los receptores retinoideos X, los receptores de ácido retinoico u otros PPARs como los PPAR α o PPAR δ . Un intervalo de dosis de administración preferente de un derivado del ácido retinoico o retinoide sería típicamente de 0,1 a 100 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal, dependiendo de la capacidad del fármaco para combinarse o modificar la actividad de su receptor nuclear cognado, suministrado en dosis únicas o fraccionada oralmente o por infusión continua, dos o tres veces al día. Para tratamiento sinérgicos, las dosis, vías y frecuencia de administración preferidas en la administración de los análogos de la vitamina D o compuestos de retinoide pueden ser similares a las dosis, vías y frecuencia de administración de estos agentes cuando

se administran sin activadores de PPAR. Ejemplos de retinoides efectivos son 9-cis ácido retinoico, 13-cis ácido retinoico, todos los ácidos transretinoicos (at- RA). Los retinoides preferentes para este propósito incluirían 13-cis ácido retinoico, tazaroteno o Targretin. Un intervalo de dosificación preferente para la administración sistémica de un análogo de la vitamina D oscilaría típicamente de 0,1 a 100 mg por metro cuadrado de área de superficie total del cuerpo, dependiendo de la capacidad del fármaco para combinarse y/o activar su receptor de vitamina D cognado, suministrado en dosis única o fraccionada, oral o por infusión continua, dos o tres veces al día. Ejemplos de análogos de la vitamina D efectivos son 1,25-dihidroxi vitamina D, calcipotrieno y calcipotriol. El intervalo de la dosis y vías y frecuencia de administración de los activadores de PPARs requeridos para obtener efectos sinérgicos cuando se administran con vitamina D o derivados de retinoide son los mismos que aquellos descritos en otras partes del presente documento. El modo preferente de administración de estos fármacos con propósitos terapéuticos sinérgicos sería el oral aunque alternativamente se pueden usar vías de administraciones tópicas o parenterales. Las dosis y los modos y frecuencia de administración de la vitamina D o compuestos relacionados con retinoide en terapias tópicas sinérgicas serán similares a aquellos que ordinariamente se recomiendan para estos agentes cuando se administran sin activadores de PPARs. El intervalo de la dosis y los modos y frecuencia requeridos para la administración tópica de los derivados de flavonoide de tiazolidina administrados en combinación con vitamina D o compuestos relacionados con retinoide son los mismos que aquellos descritos en otras partes en este documento.

Se pueden alcanzar efectos terapéuticos sinérgicos mediante la administración oral o tópica de fármacos comprendidos en la presente invención junto con antioxidantes sintéticos o naturales administrados por vía oral, por vía tópica o por vía intravenosa. Estos incluyen al ácido ascórbico y sus derivados (ej. Vitamina C) los tocoferoles (ej. Vitamina E, succinato de vitamina E), carotenos y carotenoides (ej. β -caroteno), ácido alfa-lipoico, probucoles, flavonas, isoflavonas y flavonoles (ej. quercetina, genisteína, catequina, apigenina, luteína, luteolina) licopeno, picnogenol, glutatión y sus derivados (ej. acetilcisteína y ditiotreitól) y fitoestrógenos y antocianidina fenólica y derivados de la procianidina (ej. resveratrol, cianidina, ácido cinámico). Los compuestos que se describen aquí son también útiles para suprimir los mediadores de la inflamación neurogénica (ejemplo sustancia P o las taquiquininas) y pueden usarse en el tratamiento de la artritis reumatoidea; psoriasis; inflamaciones tópicas como las asociadas con quemaduras solares, eczema u otras fuentes de prurito y alergias, incluyendo el asma. Los compuestos también pueden funcionar como neuromoduladores del sistema nervioso central, con aplicaciones útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, dolor (como analgésico espinal), y dolores de cabeza. Además, en trastornos que incluyen fibrosis miocárdica, isquemia miocárdica, condiciones patológicas secundarias a la respuesta autoinmune a los trasplantes de homoinjertos, sangramiento esplénico, incluyendo fibrosis hepática, cirrosis y várices esofágicas, los compuestos de la invención pueden proporcionar citoprotección.

Los siguientes Ejemplos y Métodos no pretenden restringir la presente invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se brindan para proporcionar a aquellos expertos de la técnica con conocimientos comunes una completa exposición y descripción de cómo hacer y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores estiman como su invención ni pretenden representar que los experimentos siguientes son todos ni los únicos experimentos llevados a cabo. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (ejemplo: cantidades, temperatura, ect.) pero algunos errores y desviaciones deben tenerse en cuenta. Al menos que se indique de otra manera, las partes son partes por peso, el peso molecular es peso promedio del peso molecular, la temperatura es en grados Celsius, y la presión es atmosférica o casi atmosférica.

EJEMPLO 1: IDENTIFICACIÓN DE BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II TIPO1 QUE ACTIVAN LOS PPARs GAMMA.

La actividad de los PPAR γ se determinó a través de ensayos en células CV-1 (CCL-70 línea de ATCC; Bethesda, Maryland) transducidas usando el reactivo de transducción GenePorter (Sistemas de Terapia con genes, San Diego, California) para llevar 200 ng de plásmidos de

expresión de PPAR γ y 1 μ g de plásmidos reportadores de luciferasa y 400 ng de pCMVSPORT β -al (Gibco, Grand Island, New Jersey) como control interno. 24 horas posteriores a la transfección, las células fueron tratadas con diversas concentraciones de compuestos prueba (telmisartán, irbesartán, valsartán, losartán, metabolitos activos de losartán, formas activas de candesartán and olmesartán, rosiglitazona, o pioglitazona) y se incubaron durante 24 horas adicionales. Fragmentos de células fueron analizados para buscar luciferasa y actividad de β -galactosidasa usando sistemas de ensayo Promega (Madison, Wisconsin). Todos los tratamientos se efectuaron tres veces y fueron normalizados para la actividad de β -galactosidasa. Concentraciones antagónicas que reportaron la mitad de la activación máxima (valores de EC50) fueron calculadas usando el GraphPad Prism version 3,03 (GraphPad Software, nc., San Diego, California).

El telmisartán activó significativamente el PPAR γ (5-8 veces) cuando se probó en concentraciones (1-5 μ M) que pueden ser alcanzadas con dosificaciones orales convencionales [Stangier, 2000 #14424]. El telmisartán funcionó como un antagonista del PPAR α moderadamente potente (EC50= 5,6 μ M), activando el receptor a un 25%-30% del nivel máximo de actividad alcanzado por los antagonistas totales pioglitazona y rosiglitazona. El irbesartán activó el PPAR γ .(activación 2 -3 veces) cuando se probó a 10 μ M. Ninguno de los otros ARBs probados causaron ninguna activación significativa de los PPARs incluso cuando se probaron a mayores concentraciones (más de 10 μ M). Estos experimentos demuestran que dos receptores bloqueadores de angiotensina conocidos, telmisartán e irbesartán, son también activadores de los PPARs gamma. Como los activadores de los PPARs gamma pueden usarse para tratar y prevenir la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y otros trastornos clínicos sensibles al tratamiento con activadores de los PPARs, estos experimentos demuestran la utilidad del telmisartán y del irbesartán para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y otros trastornos conocidos por su sensibilidad al tratamiento con activadores de PPARs.

EJEMPLO 2: MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE DIFERENCIACIÓN DE ADIPOCITOS IN VITRO

Los siguientes ejemplos 2 y 3 proporcionan un medio genérico de medir la diferenciación de los adipocitos para determinar si alguno tiene un agente insulino sensibilizador. Una línea de células de preadipocitos (3T3-L1) de ratón obtenida de la colección de cultivo tipo americano, y las células son cultivadas en un medio Dulbecco Águila modificado (Dulbecco's modified Eagle médium) (DMEM*) que contiene 4,5 g/L de glucosa, 50 mg/L de sulfato de estreptomina, 100,000 unidades/L de penicilina-G, 0,584 g/L de glutamina-L, 4 mg/L de pantotenato, 8mg/L de biotina-D, y 10 mM de HEPES (pH 7,2)] complementado con un 10% de plasma fetal bovino (PFB). La células entonces se colocan en placas de 1,5 x 10⁴/cm² en una placa 96 de cultivo de tejido apropiado (placa de observación, blanco 96, Pachard) cubierta con colágeno tipo1. Después que las células alcanzaron confluencia, las células fueron además cultivadas en un medio de diferenciación DMEM complementado con un 5% de PFB, 100ng/mL de insulina, 0,1 nM de isobutilmetilxantina (IBMX) y 1nM de dexametasona y conteniendo varias concentraciones de los compuestos durante 4 días. Los compuestos adicionados de una solución almacenada de dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración final de DMSO en el medio de diferenciación no excede el 0,1% (v/v). El DMSO (0,1%) se adicionó a los cultivos de control. El medio fue sustituido con un medio de mantenimiento (DMEM complementado con 5% de PFB y 100mg/mL de insulina), y las células fueron cultivadas durante 2 días más. La actividad de estimulación de la adipogénesis fué determinada mediante la exposición de las células a ácido acético [¹⁴-C] (7,4 kBq/mL) y una absorción de ácido acético [¹⁴- C] monitoreado 1 hora después de la incubación. El medio es desechado y las células son lavadas dos veces con una solución salina buffer a base de fosfato. Las células se secan al aire y se adicionan 200 mL de cóctel centelleante (Microscint- 20, Packard) a las células, y se cuentan con un contador de centelleo de microplaca Packard Topcount. La estimulación de la adipogénesis se expresa como concentraciones equivalentes a los valores de absorción marcados [¹⁴-C] en el tratamiento con 10 μ M de telmisartán.

EJEMPLO 3: MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD INSULINA-SENSIBILIZADORA IN VIVO.

La actividad hipoglucémica de los compuestos de prueba en ratas insulino resistentes adiposas obesas (fa/fa*) del tipo Zucker. (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME). Estas ratas son enormemente insulina- resistentes con concentraciones de insulina en sangre extremadamente

altas. Se usan compañeros de camada magros como controles. Cada compuesto de prueba se administra a tres ratas Zucker a razón de 10 mg/kg diarios durante cinco días después de los cuales se toman muestras de sangre en estado de no ayuno. Las muestras de sangre se recogen, se colocan en una centrífuga con tubos de hematocritos y son centrifugadas para obtener plasma. La insulina en el plasma recogido se mide a través de un equipo de radioinmunoensayo (Linco Research, Inc, St Charles, MO). La actividad insulina-sensibilizadora de los compuestos de prueba se calcula como se describe a continuación:

$$\text{Actividad insulino sensibilizadora (\%)} = \left[\frac{\text{PI en C} - \text{PI en T}}{\text{PI en C}} \right] \times 100$$

Donde "PI en C" es insulina en plasma en las ratas de control y "PI en T" es insulina en plasma en las ratas tratadas con los compuestos de prueba.

EJEMPLO 4: ENSAYO CLÍNICO DONDE SE USA UN ACTIVADOR DE PPAR GAMMA PARA TRATAR LA DIABETES TIPO 2 SIN CAUSAR RETENCIÓN DE FLUIDOS, EDEMA O INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Se selecciona para el tratamiento a una mujer de 49 años con hipertensión, hipertrigliceridemia y diabetes tipo 2. Antes de comenzar a administrar el telmisartán, la paciente tenía una presión arterial de 160/90 mmHg, glucosa en suero en ayunas de 183 mg/dl, nivel de triglicéridos en suero en ayunas de 264 mg/dl y un nivel de colesterol HDL de 48 mg/dl. La paciente está tomando otro fármaco para la diabetes tipo 2 pero la dosis de este fármaco se mantiene constante durante este estudio. Se le administra a la paciente telmisartán (Micardis®) en una dosis oral de 80 mg al día. Después de 3 semanas de tratamiento con telmisartán, la presión arterial se reduce a 143/91 mmHg con poca o ninguna mejoría en la glucosa en ayunas (1888 mg/dl), triglicéridos (281 mg/dl) o niveles de colesterol HDL (50 mg/dl). Entonces, la dosis oral de telmisartán (Micardis®) es aumentada a 160 mg al día. Después de 7 semanas de tratamiento con 160 mg diarios de telmisartán (Micardis®), la presión arterial de la paciente se reduce a 131/81 mmHg y hay una mejoría de la diabetes con el nivel de glucosa reducido a 145 mg/dl, el nivel de triglicéridos se reduce a 178 mg/dl y el colesterol HDL aumentó a 60mg/dl. El examen clínico no revela ninguna evidencia de aumento en la retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. Se continúa el tratamiento con telmisartán (Micardis®) según el criterio del clínico con el objetivo de mantener el mejoramiento en el control de la presión arterial de la paciente y su diabetes de tipo 2.

EJEMPLO 5: ENSAYO CLÍNICO EN EL QUE SE USA UN ACTIVADOR DE LOS PPARS GAMMA PARA TRATAR EL SÍNDROME METABÓLICO SIN CAUSAR RETENCIÓN DE FLUIDOS, EDEMA O INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Se selecciona para tratamiento una mujer de 59 años con el síndrome metabólico. Antes de comenzar a administrar el telmisartán, la paciente tenía una presión arterial de 160/79 mmHg, glucosa en suero en ayunas de 118mg/dl, nivel de insulina en ayunas de 15 microunidades/ml, triglicéridos en ayunas de 129 mg/dl y una circunferencia de la cintura de 120 cm. La paciente tiene el síndrome metabólico según la definición provista por el Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol. El síndrome metabólico se asocia con un aumento del riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 de 5 -9 veces y un aumento del riesgo de mortalidad cardíaca de 2 -3 veces. A la paciente se le administra telmisartán (Micardis®) en una dosis oral de 80mg diarios para tratar el síndrome metabólico. Después de 2 semanas de tratamiento con telmisartán, la paciente ya no cumple con los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico y su presión arterial se reduce a 130/69 mmHg, la glucosa en ayunas se normaliza a 105 mg/dl y el nivel de triglicéridos en ayunas se reduce a 115 mg/dl. El examen clínico no revela evidencia de ningún aumento en la retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento con telmisartán (Micardis®) se continúa según el criterio del clínico con el objetivo de prevenir la recurrencia del síndrome metabólico y prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2.

EJEMPLO 6: ENSAYO CLÍNICO EN EL QUE SE USAN ACTIVADORES PPAR GAMMA PARA TRATAR INFLAMACIÓN SIN CAUSAR RETENCIÓN DE FLUIDOS, EDEMA O INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Se selecciona para tratamiento una mujer de 57 años con osteoartritis e inflamación diagnosticada a partir de niveles elevados de la proteína reactiva C (PRC) Antes de administrar

5 telmisartán, la paciente tenía un aumento notable del nivel de PRC en suero de 7,9 mg/L indicador de inflamación activa. A la paciente se le administra telmisartán (Micardis®) en una dosis oral de 80 mg diarios. Después de 6 semanas de tratamiento con telmisartán, el nivel PRC se reduce a 4,1 mg/L. Después de 9 semanas de tratamiento el nivel de PRC permanece reducido a 3,9 mg/L y los síntomas de inflamación y osteoartritis se estabilizan. El examen clínico no revela evidencia de aumento en la retención de fluidos, edema periférico, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva. El tratamiento con telmisartán (Micardis®) se continúa según el criterio del médico clínico con el objetivo de mantener el mejoramiento en el control de la inflamación.

10

REFERENCIAS

Ejemplos de ARBs

1. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:68-76.
2. Almansa C, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of a new series of potent AT1 selective angiotensin II receptor antagonists: 5-(biphenyl-4-ylmethyl)pyrazoles. *J Med Chem.* 1997;40:547-58.
3. Almansa C, *et al.* Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39:2197-206.
4. Le Bourdonnec B, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of new pyrazolidine-3, 5-diones as AT1 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2000;43:2685-97.
5. Almansa C, *et al.* Diphenylpropionic acids as new AT 1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39:2197-206.
6. Norman NH, *et al.* 4-(Heteroarylthio)-2-biphenyltetrazoles as nonpeptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1995;38:4670-8.
7. Mederski WW, *et al.* Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis and biological activity of a series of novel 4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine derivatives. *J Med Chem.* 1994;37:1632-45.
8. Dhanoa DS, *et al.* (Dipropylphenoxy)phenylacetic acids: a new generation of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993;36:3738-42.

9. Bernhart CA, *et al.* A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993;36:33.71-80.
10. Atwal KS, *et al.* Dihydropyrimidine angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1992;35:4751-63.
11. Lin HS, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthetic and computational chemistry of N-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-1-cycloalken-1-yl]phenyl]methyl]imidazole derivatives and their in vitro activity. *J Med Chem.* 1992;35:2658-67.
12. Blankley CJ, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem.* 1991;34:3248-60.
13. Buhlmyer P, *et al.* Nonpeptidic angiotensin II antagonists: synthesis and in vitro activity of a series of novel naphthalene and tetrahydronaphthalene derivatives. *J Med Chem.* 1991;34:3105-14.
14. Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. *Clinical Implications of Active Metabolites.* *J Med Chem.* 2003;46:2261-70.
15. Le Bourdonnec B, *et al.* Comparison of 3D structures and AT(1) binding properties of pyrazolidine-3,5-diones and tetrahydropyridazine-3,6-diones with parent antihypertensive drug irbesartan. *J Med Chem.* 2002;45:4794-8.
16. Ellingboe JW, *et al.* Metabolites of the angiotensin II antagonist tasosartan: the importance of a second acidic group. *J Med Chem.* 1998;41:4251-60.
17. Ashton WH, *et al.* Triazolinone biphenylsulfonamide derivatives as orally active angiotensin II antagonists with potent AT1 receptor affinity and enhanced AT2 affinity. *J Med Chem.* 1994;37:2808-24.
18. Kubo K, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles. *J Med Chem.* 1993;36:1772-84.
19. De B, *et al.* Discovery of a novel class of orally active, non-peptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1992;35:3714-7.
20. Carini DJ, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylmethyl) imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem.* 1991;34:2525-47.

Ejemplos de agentes insulino sensibilizadores con funcionamientos que pueden ser usados para derivar ARBs

5

21. Brooks DA, Etgen GJ, Rito CJ, *et al.* Design and synthesis of 2-methyl-2-[4-(2-[5-methyl-2-aryloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy]propionic acids: a new class of dual PPARalpha/gamma agonists. *J Med Chem.* 2001;44:2061-4.
22. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, *et al.* N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARγ agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem.* 1998;41:5020-36.
23. Cronet P, Petersen JF, Folmer R, *et al.* Structure of the PPARα and-γ ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure (Camb).* 2001;9:699-706.

Métodos descritos aquí, en parte, se aplican a los ligandos o activadores PPARs sintéticos o naturales descritos en detalle en las siguientes solicitudes de patentes publicadas, autorizadas, pendientes o provisionales:

10

90. US Pat. No. 5,864,043 Benzimidazoles, medicaments...
91. US Pat. No. 5,684,029 Benzimidazoles, pharmaceutical compositions...
92. US Pat. No. 5,614,519 (1-(2,3 or
- 15 4-N-morpholinoalkyl)-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists
93. US Pat. No. 5,602,127 (Alkanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-1-yl)-methyl-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists

94. US Pat. No. 5,594,003 Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-(benzimidazol-1-yl)-methyl-biph enyls useful as
angiotensin-II antagonists
- 5 95. US Pat. No. 5,591,762 Benzimidazoles useful as angiotensin-11 antagonists
96. US Pat. No. 5,587,393 Benzimidazoles, pharmaceutical compositions...
97. US Pat. No. 5,565,469 Benzimidazoles and pharmaceutical compositions
98. US Pat. No. 5,541,229 Benzimidazoles and medicaments
99. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
- 10 100. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use
101. US Pat. No. 6,004,989 Benzimidazole derivatives, their production and use
102. US Pat. No. 5,962,491 Benzimidazole derivatives and use thereof
103. US Pat. No. 5,883,111 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
104. US Pat. No. 5,736,555 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
- 15 105. US Pat. No. 5,705,517 Benzimidazole derivatives and use thereof
106. US Pat. No. 5,703,110 Benzimidazole derivatives, their production and use
107. US Pat. No. 5,583,141 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
108. US Pat. No. 5,500,427 Cyclic compounds and their use
109. US Pat. No. 5,496,835 Heterocyclic compounds having angiotensin II...
- 20 110. US Pat. No. 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids
111. US Pat. No. 6,113,907 Pharmaceutical grade St. John's Wort
112. US Pat. No. 6,090,839 Antidiabetic agents
113. US Pat. No. 6,090,836 Benzisoxazole-derived antidiabetic compounds
114. US Pat. No. 6,020,382 Method of treating diabetes and related disease states
- 25 115. US Pat. No. 5,958,942 Tricyclic nitrogen ring compounds, their production and use
116. US Pat. No. 5,859,051 Antidiabetic agents
117. US Pat. No. 5,847,008 Method of treating diabetes and related disease states
118. US Pat. No. 5,843,172 Porous medicated stent
119. US Pat. No. 5,663,187 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
- 30 120. US Pat. No. 5,663,186 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
121. US Pat. No. 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids\
122. US Pat. No. 6,479,524 Substituted aryl and heteroaryl derivatives...
123. US Pat. No. 6,476,023 Aromatic heterocyclic compounds as anti-inflammatory agents
124. US Pat. No. 6,469,039 Disubstituted bicyclic heterocycles...
- 35 125. US Pat. No. 6,451,832 Benzimidazoles with antithrombotic activity
126. US Pat. No. 6,414,008 Disubstituted bicyclic heterocycles...
127. US Pat. No. 6,372,773 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
128. US Pat. No. 6,358,945 Compounds useful as anti-inflammatory agents
129. US Pat. No. 6,333,325 Method of treating cytokine mediated diseases or conditions
- 40 130. US Pat. No. 6,329,415 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
131. US Pat No. 6,150,371 Method for preventing and for treating autoimmune disease
132. US Pat. No. 6,117,893 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
133. US Pat. No. 6,414,002 Substituted acid derivatives useful as antidiabetic and antiobesity agents...
134. US Pat No. 6,432,996 Pharmaceutical composition
- 45 135. US Pat No. US Pat. No. 6,432,993 Substituted fused heterocyclic compound (rivoglitazone)...
136. US Pat No. US Pat No. 6,486,188 Method of treatment for cardiovascular complications
137. US Pat No. 6,420,405 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated...
138. US Pat. No. 6,468,996 Substituted hetero-polycyclic compounds as PPAR/(PPAR©)...
139. US Pat. No. 6,432,996 Pharmaceutical composition
- 50 140. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
141. US Pat. No. 6,348,481 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated
142. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use
143. US Pat. No. 6,228,874 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated...
144. US Pat. No. 6,100,252 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin antagonists
- 55 145. US Pat. No. 5,958,961 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated diseases
146. US Pat. No. 5,639,773 Ocular hypotensive agent
147. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
148. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use
149. US Pat. No. 5,463,073 Thienoimidazole derivatives, their production and use
- 60 150. US Pat. No. 5,401,764 Benzimidazole derivative compositions and medical use thereof
151. US Pat. No. 5,389,641 Fused heterocyclic compounds, having angiotensin II antagonistic activity
152. US Pat. No. 5,354,766 Compound and salts thereof which antagonize angiotensin II
153. US Pat. No. 5,328,919 Pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] benzimidazole-7-carboxylate or a pharmaceutically acceptable salt thereof ...
- 65 154. US Pat. No. 5,284,66 Fused thiophene derivatives, their production and use
155. US Pat. No. 5,250,554 Benzimidazole derivatives useful as angiotensin II inhibitors
156. US Pat. No. 5,243,054 Compound which is angiotensin II antagonist
157. US Pat. No. 5,196,444 1-(cyclohexyloxycarbonyloay)ethyl 2-sihoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl] benzimidazole-7-c arboxylate...

159. US Pat No. 5,128,356 Benzimidazole derivatives and their use

163. US Prov. Pat. No. 60/402,425 Identification and uses of novel PPAR ligands that do not cause fluid retention

Las patentes mencionadas anteriormente contienen las descripciones de compuestos que pueden ser usados en la práctica de esta invención.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán en la preparación de un medicamento para prevenir, retardar, ralentizar, parar o tratar: dislipidemias asociadas con ácidos grasos libres elevados, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevado colesterol (LDL) lipoproteína de baja densidad, elevado colesterol (VLDL) lipoproteína de muy baja densidad, elevado colesterol (IDL) lipoproteína de densidad intermedia, o reducido colesterol (HDL) lipoproteína de alta densidad.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, donde el medicamento es para administración oral.
3. El uso según la reivindicación 2, donde la dosis total eficaz diaria administra oralmente se selecciona del intervalo desde 20 mg hasta 1000 mg.
- 15 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la dislipidemia está asociada con elevado colesterol LDL.
- 20 5. Telmisartán para uso en medicina para prevenir, retardar, ralentizar, parar o tratar: dislipidemias asociadas con ácidos grasos libres elevados, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevado colesterol (LDL) lipoproteína de baja densidad, elevado colesterol (VLDL) lipoproteína de muy baja densidad, elevado colesterol (IDL) lipoproteína de densidad intermedia, o reducido colesterol (HDL) lipoproteína de alta densidad, en donde el telmisartán está en una cantidad terapéuticamente eficaz.