

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 016**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10747209 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2470552**

54 Título: **Nuevos hidratos cristalinos de fluoroglicósidos heteroaromáticos, productos farmacéuticos que comprenden estos compuestos, y su empleo**

30 Prioridad:

26.08.2009 EP 09290650

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.02.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**RIGAL, DAVID;
FISCHER, FRANCESKA;
BECKER, BERND;
FETH, MARTIN;
NAGEL, NORBERT;
BAUMGARTNER, BRUNO y
BRÖCKELMANN, MARTIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 443 016 T3

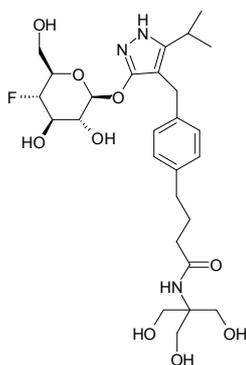
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos hidratos cristalinos de fluoroglicósidos heteroaromáticos, productos farmacéuticos que comprenden estos compuestos, y su empleo

La invención se refiere a los hidratos cristalinos de un fluoroglicósido heteroaromático.

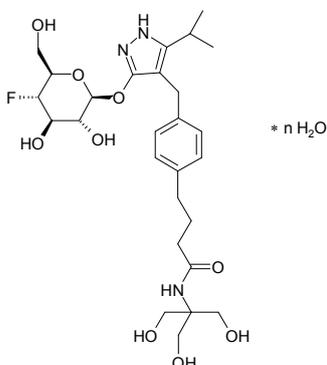
- 5 Ya se han descrito fluoroglicósidos heteroaromáticos amorfos en el documento EP1758914 A1. Uno de estos fluoroglicósidos heteroaromáticos es el compuesto de fórmula II;



II

- 10 En ese momento no se conocían hidratos cristalinos de estos fluoroglicósidos. Era un objeto de la invención proporcionar un fluoroglicósido aromático que, comparado con los descritos en el documento EP1758914 A1, tuviese propiedades mejoradas. Otro objeto era incrementar la estabilidad durante el almacenamiento del fluoroglicósido heteroaromático amorfo del documento EP1758914 A1, que constituye un parámetro crucial para formular productos farmacéuticos.

El objeto se alcanza proporcionando un hidrato cristalino de la fórmula I



I

en la cual n tiene un valor de 2,1 a 2,5.

Se da preferencia al hidrato cristalino del compuesto de la fórmula I, en el cual n tiene un valor de 2.25.

Al proporcionar los hidratos cristalinos de la fórmula I de acuerdo con la invención, el ingrediente activo

- 20
- es más fácil de purificar (por ejemplo por recristalización)
 - puede tener una pureza definida requerida para la aprobación de un producto farmacéutico
 - se puede detectar e identificar fácilmente por métodos habituales, tales como XRPD (difracción en polvo de rayos X - siglas en inglés), espectro Raman, IR (espectro infrarrojo), y posee
 - una calidad física reproducible

- tiene mayor estabilidad química durante el almacenamiento a 40°C en condiciones de sequedad (viales cerrados) y 75% HR (humedad relativa).
- es menos higroscópico a 80% HR (25°C) que la forma amorfa.

5 Los ingredientes activos cristalinos son generalmente más estables que los ingredientes activos amorfos. Esto evita problemas con la degradación de los ingredientes activos y se evitan por tanto los productos de degradación que se forman.

La forma amorfa de un ingrediente activo puede comprender, además, un contenido indeseado de disolventes. Éstos son generalmente difíciles de eliminar, ya que no es posible la recristalización.

10 La forma amorfa contiene más energía que la forma cristalina. Esto puede conducir a un modelo aleatorio de distribución de las moléculas de la forma amorfa que se puede reorganizar espontáneamente con liberación de energía y disipación parcial de la energía. Esto puede conducir a cambios en la actividad del ingrediente activo, sin que ello sea directamente evidente en un parámetro medible del ingrediente activo. La consecuencia es un efecto significativo sobre la fiabilidad del ingrediente activo y, por tanto, un riesgo para el paciente.

Es difícil demostrar que lotes diferentes del ingrediente activo amorfo sean idénticos.

15 Una realización adicional de la invención comprende un hidrato cristalino de la fórmula I, en donde la XRPD, medida con radiación CuK α , tiene un pico principal de 5,8 grados 2 theta \pm 0,2 grados 2 θ .

Una realización adicional de la invención comprende un hidrato cristalino de la fórmula I, en donde la XRPD medida con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:

5,8, 10,3, 14,2 \pm 0,2 grados 2 theta.

20 Una realización adicional de la invención comprende un hidrato cristalino de la fórmula I, en donde la XRPD medida con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:

5,8, 7,1, 10,3, 14,2, 19,7 \pm 0,2 grados 2 theta.

Una realización adicional de la invención comprende un hidrato cristalino de la fórmula I, en donde la XRPD medida con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:

25 5,8, 7,1, 10,3, 14,2, 19,9, 19,7, 21,8 \pm 0,2 grados 2 theta.

Formulaciones

30 La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso que se tenga como fin, el modo de administración y la afección clínica del paciente. Generalmente, la dosis diaria se sitúa en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg (típicamente de 0,05 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,05 -10 mg/kg/día.

35 Las formulaciones de dosis única que pueden ser administradas por vía oral tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente se encuentran en forma de una composición farmacéutica junto con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una sola dosis, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Se prefiere el vehículo en estado sólido. A su vez, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, entre ellas compuestos adicionales de la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas adecuadas para la administración oral y peroral. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

50 Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden adoptar la forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de la fórmula I; como polvos o gránulos; o como una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o

sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración por vía oral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de la fórmula I con un saborífero, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

10 **Combinación con otros ingredientes activos**

El compuesto o los compuestos de la invención (I) también se pueden administrar en combinación con principios activos adicionales.

Otros ingredientes activos adecuados para los productos de combinación son:

15 Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2.007, capítulo 12, todos los agentes reductores de peso/supresores del apetito que se mencionan en la Rote Liste 2005, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos que se mencionan en la Rote Liste 2007, capítulo 58. Pueden combinarse con el compuesto de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La combinación del ingrediente activo puede administrarse bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente o en la forma de productos combinados, donde está presente una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los ingredientes activos listados en lo sucesivo se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

25 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o Levemir® (insulina detemir) o los descritos en la publicación internacional WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase US 6,221,633), insulinas inhalables tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) o Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 y agonistas de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatida, liraglutida o los que se han descrito en la publicación internacional WO98/08871 o WO2005027978, WO20066037811, WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, en WO01/04156 de Zealand o en WO00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC:exendin-4 (un análogo de exendin-4 unido covalentemente a albúmina humana recombinante), agonistas tales como los descritos, por ejemplo, en D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, los que se describen en el documento WO2006124529, e ingredientes hipoglucemiantes eficaces por vía oral.

Los antidiabéticos también incluyen agonistas de los receptores de polipéptidos insulino-trópicos dependientes de glucosa (GIP), como se describe, por ejemplo, en el documento WO2006121860.

35 Los ingredientes activos hipoglucemiantes oralmente eficaces preferiblemente incluyen

sulfonilureas,

biguanidinas,

meglitinidas,

oxadiazolidindionas,

40 tiazolidindionas,

inhibidores de glucosidasa,

inhibidores de glucógeno fosforilasa,

antagonistas de glucagón,

activadores de la glucocinasa,

45 inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa,

moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),

inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT, por sus siglas en inglés),

agonistas de GLP-1,

agentes que abren el canal de potasio, por ejemplo pinacidilo, cromakalim, diazóxido, o los descritos en R. D. Carr et al., Diabetes 52, 2003, 2513-2518, en J. B. Hansen et al, Current Medicinal Chemistry 11, 2004, 1595-1615, en T. M. Tagmose et al., J. Med. Chem. 47, 2004, 3202-3211 o en M. J. Coghlan et al., J. Med. Chem. 44, 2001, 1627-1653, o aquellos que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,

5 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),

sensibilizantes de insulina,

inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenolisis,

moduladores de la captación de glucosa, del transporte de glucosa y de la reabsorción de glucosa,

inhibidores de la 11 β -HSD1,

10 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1 B),

moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),

compuestos que alteran el metabolismo de lípidos tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos y ingredientes activos antilipidémicos,

compuestos que reducen la ingesta de alimentos,

15 compuestos que aumentan la termogénesis,

moduladores de PPAR y RXR, e

principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de HMGCoA reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol tal como, por ejemplo, ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) o con los compuestos descritos en los documentos WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), o WO2005044256 o WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB), y WO2006017257 (Phenomix) o WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) o según lo descrito en los documentos WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con VytorinTM, una combinación fija de ezetimiba con simvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de ezetimiba con atorvastatina.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de ezetimiba con fenofibrato.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con una combinación fija de fenofibrato con rosuvastatina.

40 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Synordia (R), una combinación fija de fenofibrato con metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ISIS-301012, un oligonucleótido antisentido capaz de regular el gen de la apolipoproteína B.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un agonista de PPAR gamma tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, G1 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con CompetactTM, una combinación fija de hidrocloreto de pioglitazona e hidrocloreto de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con TandemactTM,

una combinación fija de pioglitazona con glimeprida.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de hidrocloruro de pioglitazona con un agonista de angiotensina II, por ejemplo TAK-536.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, o aquellos descritos en los documentos WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 o CKD-501 (sulfato de lobeplitazona), o los descritos en los documentos de patente internacional WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269 o en J. P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta, por ejemplo GW-501516, o los descritos en los documentos WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con metaglidasen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, o los descritos en los documentos WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705, o los que se describen en los documentos WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169 y WO2007041494.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897 o WO00/61568) tales como, por ejemplo, HMR 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9-56, WO2007009655-56.

30 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6,342,512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586, o los descritos en el documento WO2005097738.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un potenciador de la expresión de ABCA1 tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2006072393.

En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agente terapéutico de ARNi dirigido contra PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos de ácido eicosapentanoico y de ácido docosahexanoico muy concentrados).

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimiba o SMP-797.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β-caroteno o selenio.

45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la lipoproteína lipasa tal como, por ejemplo, ibrolipim (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de ATP citrato liasa, como por ejemplo SB-204990.

50 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de

escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494, TAK-475 o los descritos en los documentos WO2005077907 y JP2007022943.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), como por ejemplo gemcabeno (CI-1027).

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR109A (agonista del receptor de HM74A; agonistas de NAR (agonistas del receptor de ácido nicotínico) tales como, por ejemplo, ácido nicotínico o niacina de liberación prolongada junto con MK-0524A o los compuestos descritos en los documentos WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532.

10 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR116 tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2006067531 y WO2006067532.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sustancia que potencia la secreción de insulina, por ejemplo KCP-265 (documento de patente internacional WO 2003097064), o las descritas en el documento de patente internacional WO 2007026761.

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor insulínico dependiente de glucosa (GDIR) tales como, por ejemplo, APD-668.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

25 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida, nateglinida o mitiglinida.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con una glitazona, por ejemplo, hidrocloreto de pioglitazona.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con un inhibidor de alfa-glucosidasa.

30 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidinadiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un ingrediente activo que actúa sobre el canal dependiente de ATP de las células beta, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

40 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

45 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900, o los que se describen en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 y WO2005067932.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón tales como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504 o los descritos en los documentos WO2004100875 o WO2005065680.

50 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa tales como, por ejemplo, LY-2121260 (documento WO2004063179), PSN105, PSN-105, GKA-110 o los que se describen,

por ejemplo, en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765 y WO2007051847.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de gluconeogenia tal como, por ejemplo, FR-225654.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa) tales como, por ejemplo, CS-917 (MB-06322) o MB-07803 o los que se describen en los documentos WO2006023515, WO2006104030 y WO2007014619.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador 4 de glucosa (GLUT4) tales como, por ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 54 (12), 835 (2004)).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), fosfato de sitagliptina, saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 u otra sal de los mismos o los compuestos que se describen en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, WO2007024993 y WO2007029086.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Janumet™, una combinación fija de fosfato de sitagliptina con hidrocloreuro de metformina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1) tales como, por ejemplo, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145 y WO2007081755.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1 o SGLT2) tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 y sergliflozina, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, PCT/EP2005/005959, WO 2005085237, JP2004359630, WO 2005121161, WO 2006018150, WO 2006035796, WO 2006062224, WO 2006058597, WO 2006073197, WO 2006080577, WO 2006087997, WO 2006108842, WO 2007000445, WO 2007014895 y WO 2007080170 o por A. L. Handlon en *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR40 tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007013689 y WO2007033002.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119b tales como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2004041274.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119, tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005061489 (PSN-632408), WO2004065380, WO2007003960-62 y WO2007003964.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR120.

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de lipasa sensible a hormonas (HSL) y/o fosfolipasas tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321 y WO2007042178.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como, por ejemplo, los que se describen en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811 y WO2007013691.

10 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de xantina oxidoreductasa (XOR).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) tales como, por ejemplo, los que se describen en el documento WO2004074288.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK-3 beta), tal como los que se describen, por ejemplo, en el documento de patente de los Estados Unidos US 2005222220, documentos de patente internacional WO 2005085230, WO 2005111018, WO 2003078403, WO 2004022544, WO 2003106410, WO 2005058908, documento de patente de Estados Unidos US 2005038023, documento de patente internacional WO 2005009997, documento de patente de Estados Unidos US 2005026984, documentos de patente internacional WO 2005000836, WO 2004106343, documento de patente
20 europea EP 1460075, documentos de patente internacional WO 2004014910, WO 2003076442, WO 2005087727 o WO 2004046117.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la cinasa regulada por suero/glucocorticoides (SGK) tal como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2006072354.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor RUP3, tal como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2007035355.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de proteína quinasa C beta (PKC beta), tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

30 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador del gen que codifica la proteína cinasa mutada de ataxia telangiectasia (ATM) tal como, por ejemplo, cloroquina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A tal como, por ejemplo, avosentano (SPP-301).

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la "I-kappaB cinasa" (inhibidores IKK) tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 o WO2005097129.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides (GR) tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005090336, WO2006071609 y WO2006135826.

40 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

Antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A);

45 antagonistas del receptor NPY-5 tales como L-152804, o tales como se describen, por ejemplo, en el documento WO2006001318;

antagonistas del receptor NPY-4 tales como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007038942;

50 antagonistas del receptor NPY-2 tales como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2007038943; péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano vía Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga *in vivo* a la albúmina del suero) o los descritos en los documentos WO 2005080424 y WO 2006095166;

derivados del péptido obestatina, tales como los que se describen en el documento WO2006096847; antagonistas

de CB1R (receptor de cannabinoides 1) (tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 o sales de los mismos o compuestos tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO200411103308728-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737, WO2007084319 y WO2007084450);

compuestos moduladores del receptor de cannabinoides 1/receptor de cannabinoides 2 (CB1/CB2) tales como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737; agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 or THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen en los documentos de patente WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052;

antagonistas del receptor de orexina (p. ej., hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224);

agonistas del receptor H3 de histamina (por ejemplo, sal del ácido oxálico con 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (documento WO 00/63208) o los que se describen en los documentos WO200064884, WO2005082893, WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496 y WO2007020213);

moduladores de H1/ H3 de histamina, por ejemplo betahistina o su dihidrocloreto;

antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafloren-4-il]dipropilamina (documento de patente internacional WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas del adrenergico receptor beta-3 tales como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (WO 01/83451) o solabegron (GW-427353) o N-5984 (KRP-204), o los descritos en los documentos JP2006111553, WO2002038543, WO2007048840-843;

agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);

antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tal como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o compuestos tales como los descritos en los documentos de patente WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649);

agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoi]-5,7-dimetilindol-1-il}ácido acético (WO 99/15525) o SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180), o los descritos en el documento WO2005116034;

inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);

inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina/dopamina (por ejemplo, bupropión) o combinaciones fijas de bupropión con naltrexona;

compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (véase, por ejemplo, el documento WO 00/71549);

5 agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (documento WO 01/09111);

10 inhibidores mixtos de la recaptación de dopamina/norepinefrina/acetilcolina (por ejemplo, tesofensina); agonistas del receptor 5-HT_{2C} (por ejemplo hidrocloreuro de lorcaserina (APD-356) o BVT-933 o los descritos en los documentos WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025, WO2006103511);

moduladores del receptor 5-HT₆ tales como, por ejemplo, E-6837 o BVT-74316, o los que se describen en los documentos WO2005058858, WO2007054257;

agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);

antagonistas del receptor de galanina;

15 hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana o AOD-9604);

compuestos que liberan la hormona del crecimiento humana (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO01/85695)); antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o los que se describen en el documento WO2005030734;

20 agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3;

agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881); agonistas de DA (bromocriptina o Dorexin);

25 inhibidores de lipasa/amilasa (véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 00/40569);

Inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como, por ejemplo, BAY-74-4113 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos US 2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP 2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317 y WO2007016538;

30 Inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o los que se describen en el documento WO2004005277;

inhibidores de esteroil-CoA delta9 desaturasa (SCD1) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868 o WO20070501124;

oxintomodulina;

35 oleoil-estrona

o agonistas o agonistas parciales del receptor de hormonas tiroideas tales como, por ejemplo: KB-2115 o los que se describen en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913 y WO2007039125.

40 En una realización, el ingrediente activo adicional es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico alfa 4-beta 2 de acetilcolina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es trodusquemina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de la enzima SIRT1.

45 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1,615-1,622.

En una realización, el principio activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

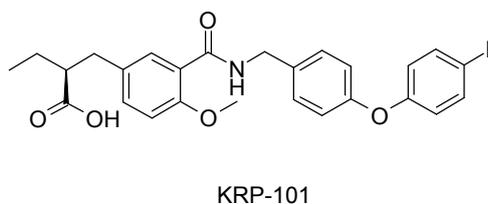
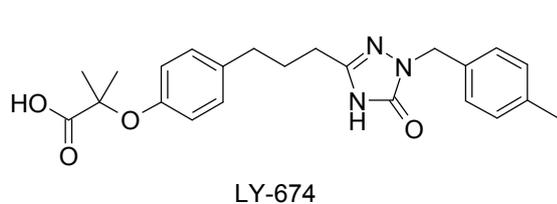
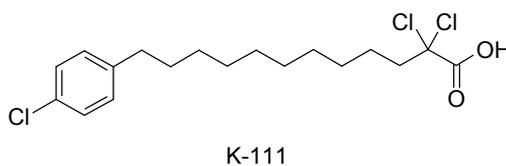
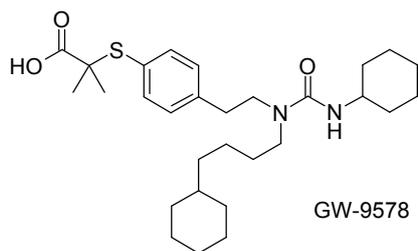
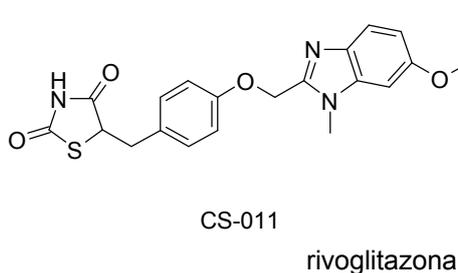
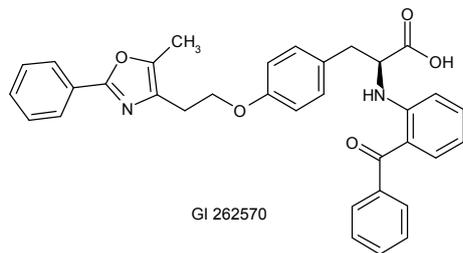
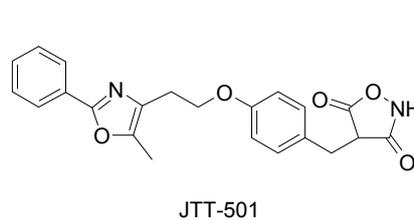
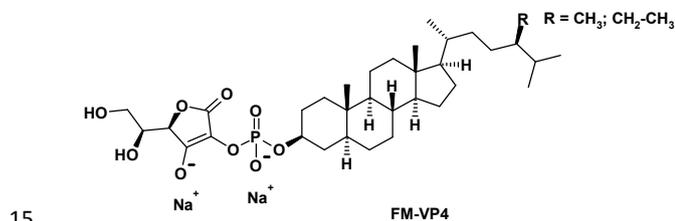
En una realización, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

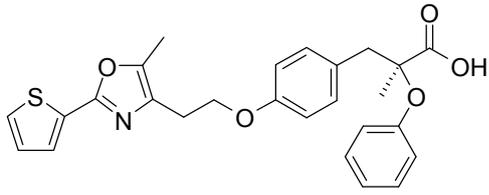
En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.

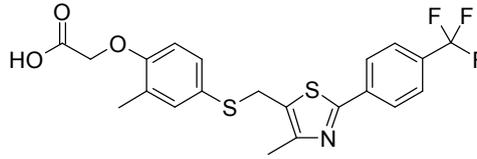
5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agentes que proporcionan volumen, preferiblemente agentes que proporcionan volumen insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (Sep.-Oct. 2001), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food
 10 Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Meno)). Es posible la combinación con Caromax® en una preparación o mediante administración por separado de compuestos de la fórmula I y Caromax®. El Caromax® también puede administrarse en este sentido en forma de productos alimentarios tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

Se entenderá que cada combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más de las sustancias farmacológicamente activas se considerará incluida dentro de la protección otorgada por la presente invención.

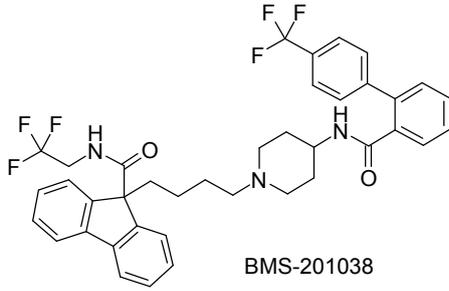




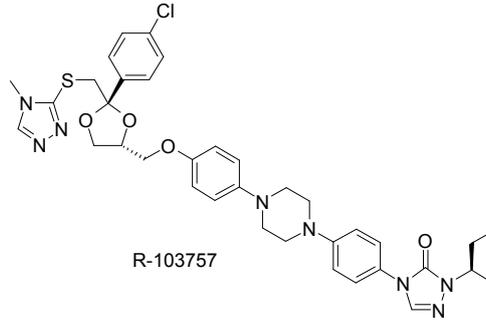
LY-510929



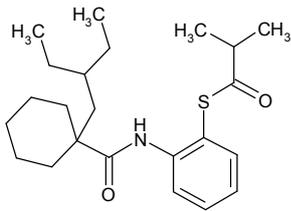
GW-501516



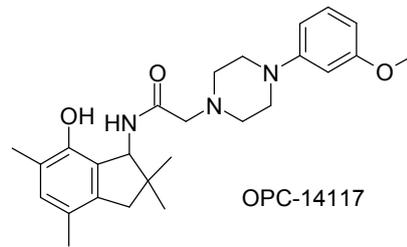
BMS-201038



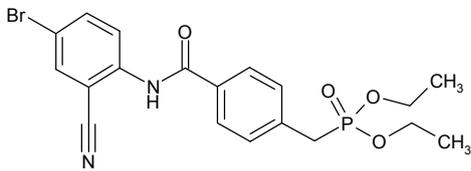
R-103757



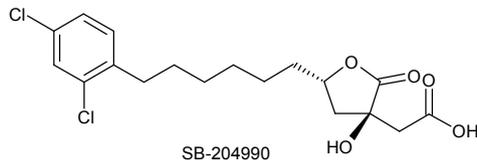
JTT-705



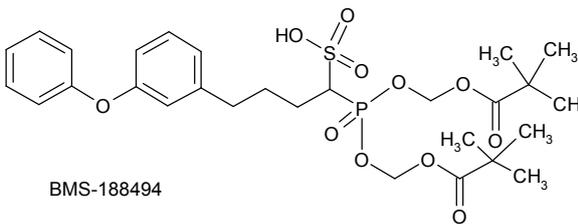
OPC-14117



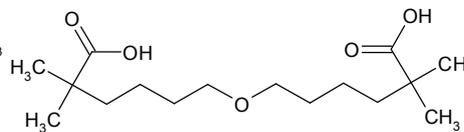
NO-1886



SB-204990

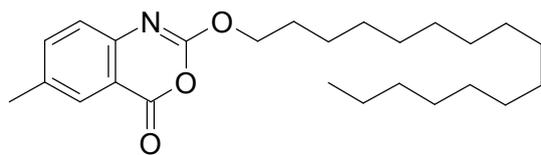


BMS-188494

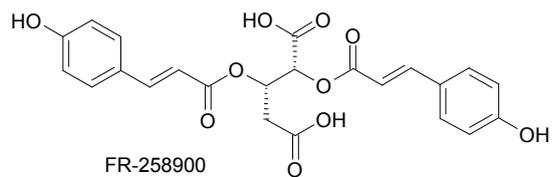


CI-1027

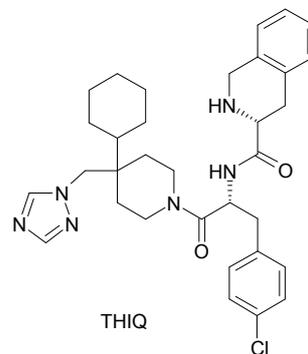
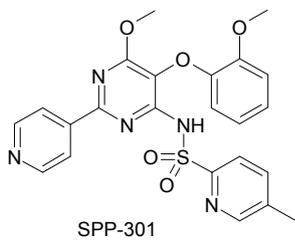
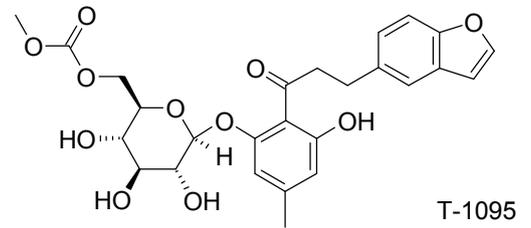
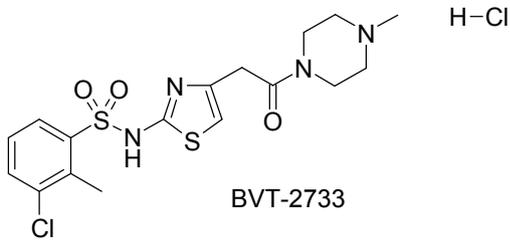
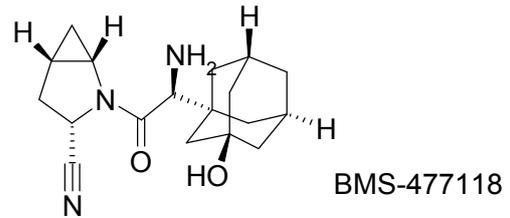
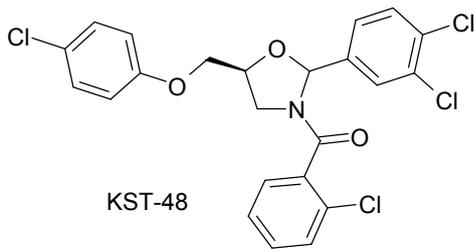
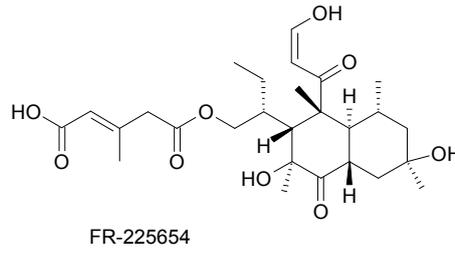
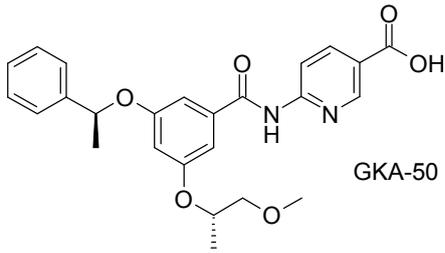
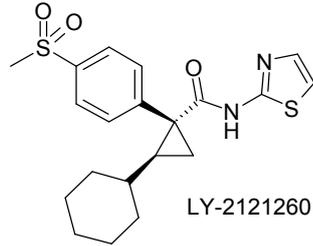
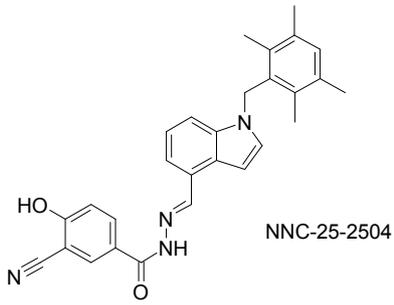
5

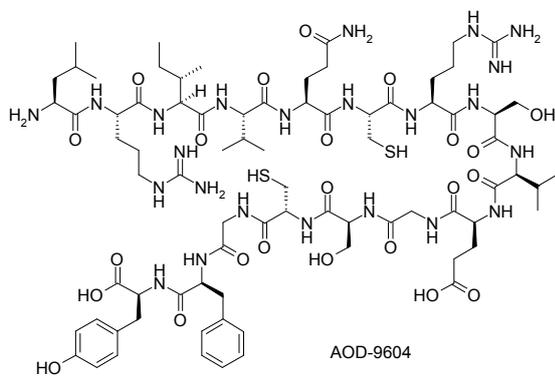
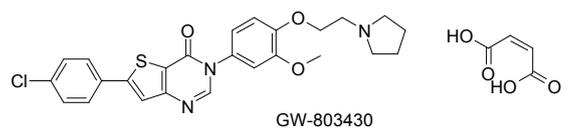
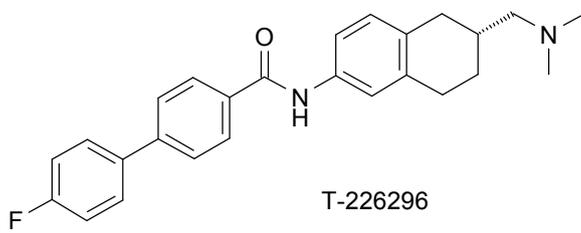
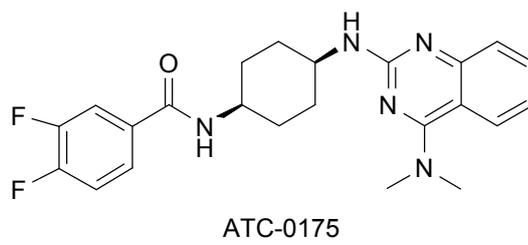
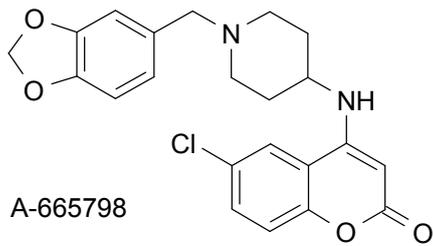
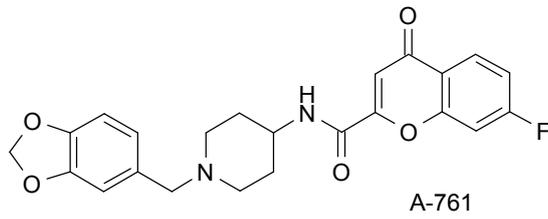
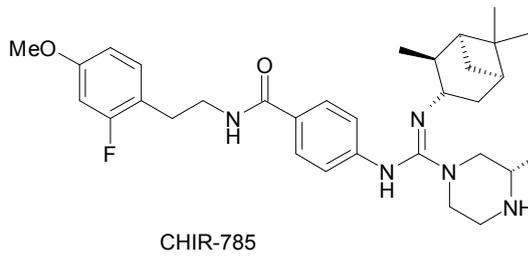
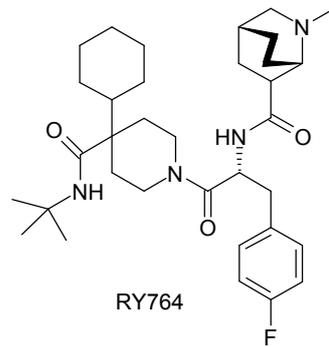
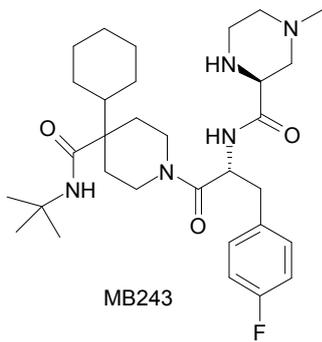


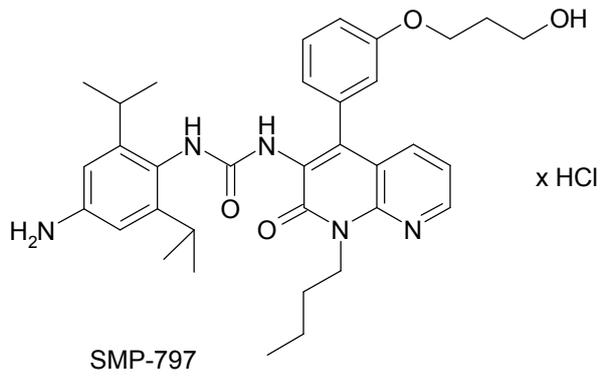
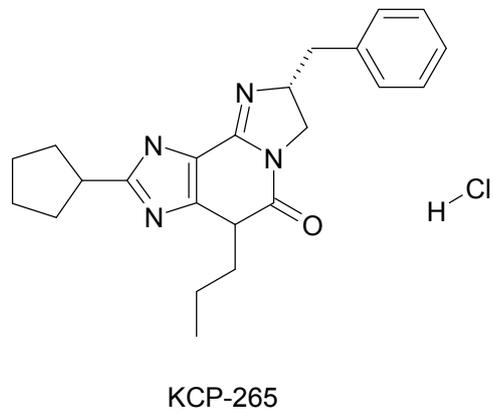
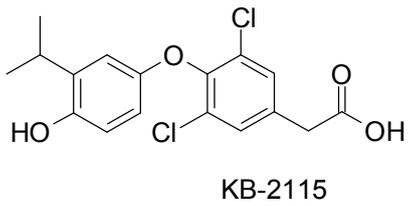
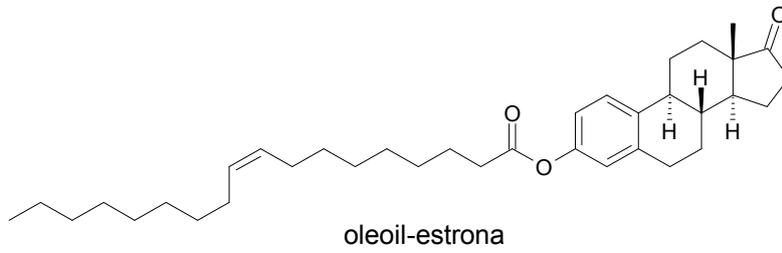
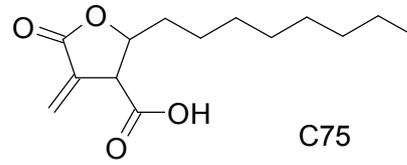
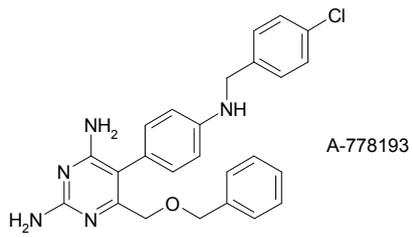
ATL-962



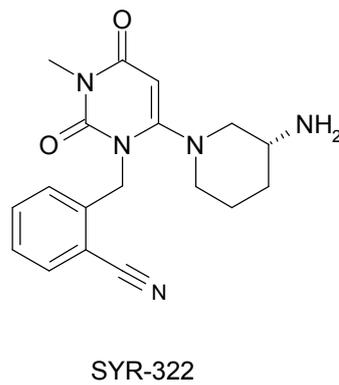
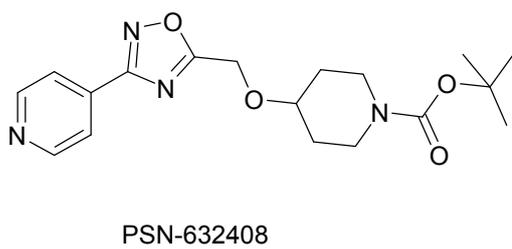
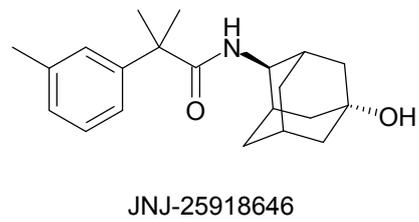
FR-258900

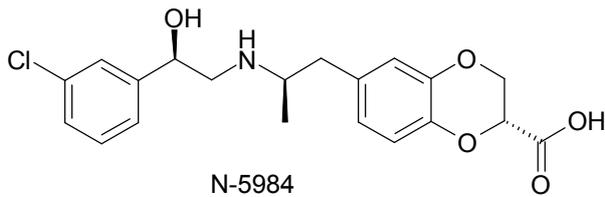
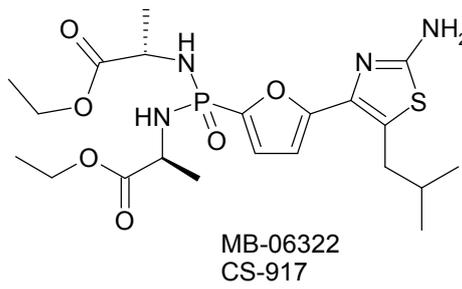
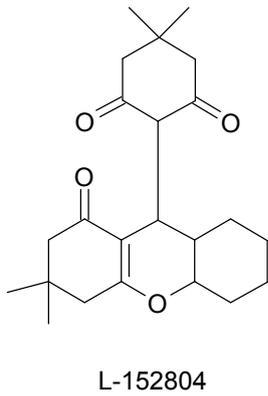
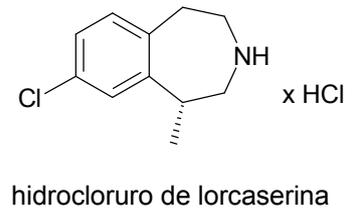
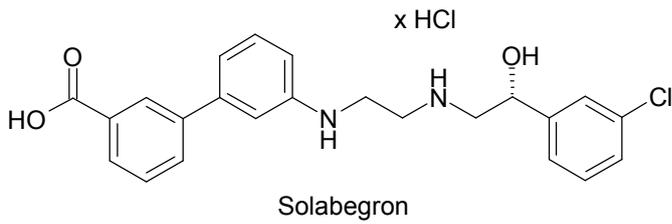
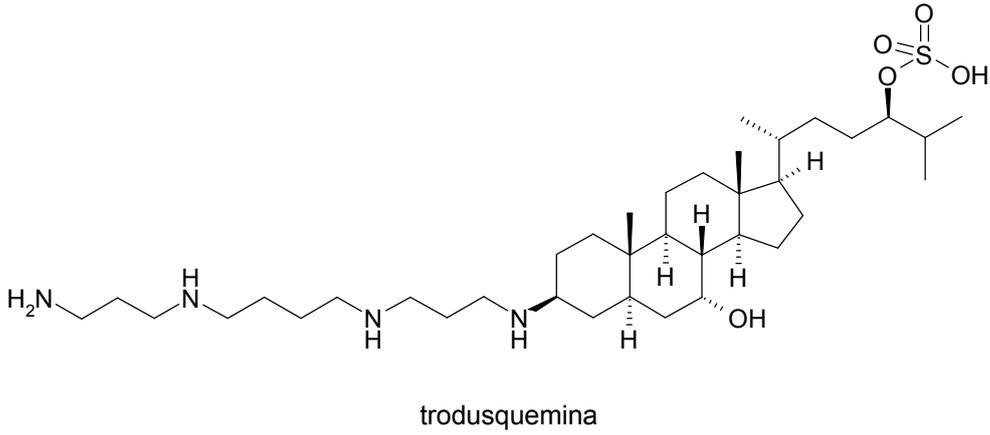
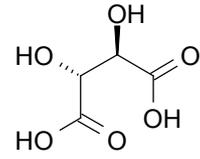
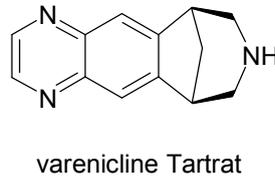
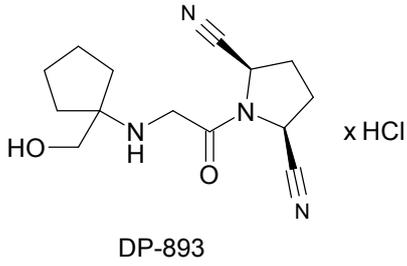


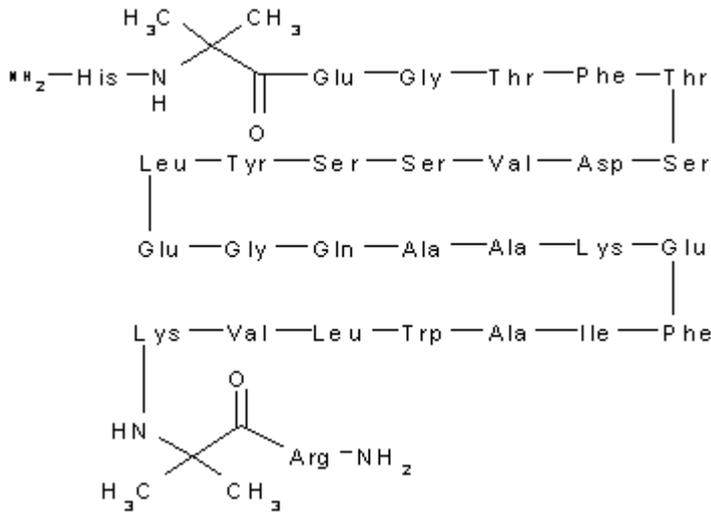




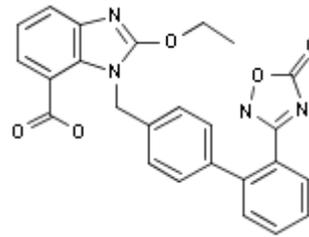
x HCl



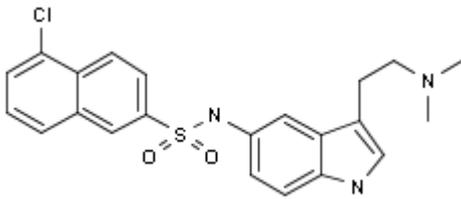




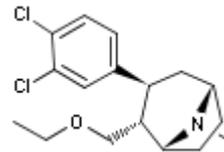
BIM-51077



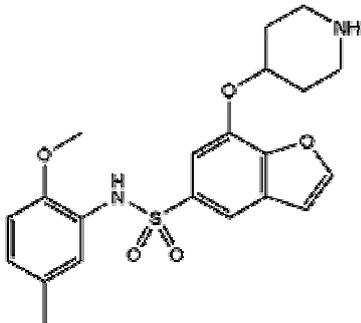
TAK-536



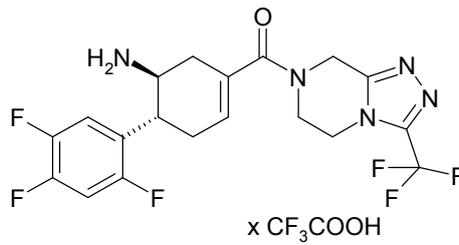
E-6837



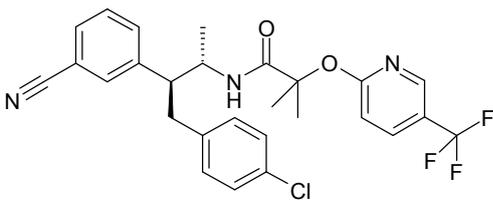
tesofensina



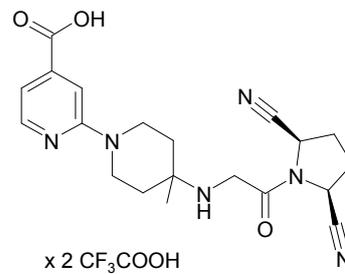
BVT-74316



ABT-341

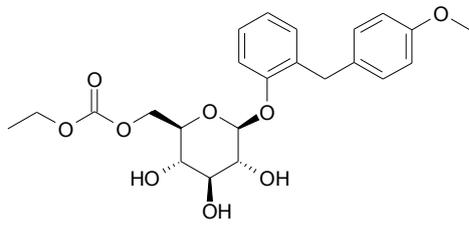


MK-0364

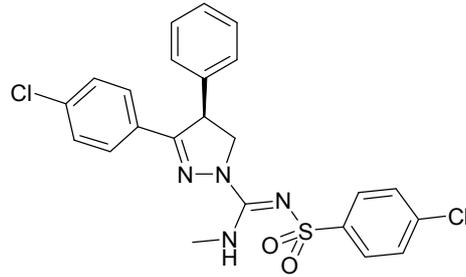


ABT-279

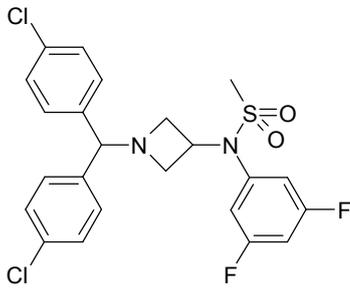
5



sergliflozina

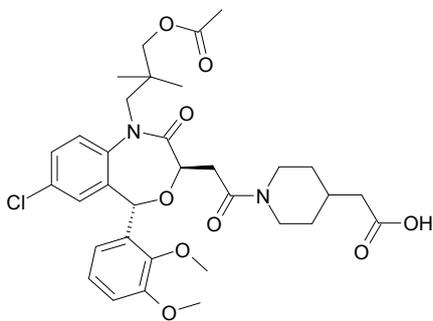


SLV-319

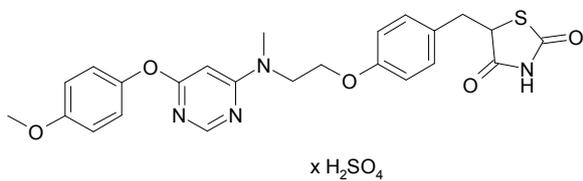
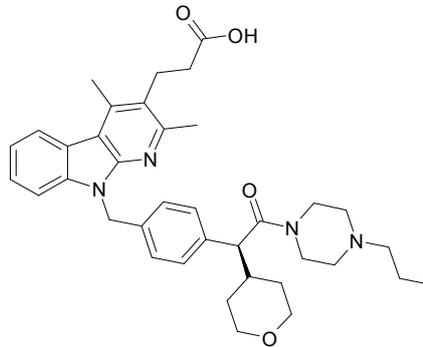


AVE 1625

5



TAK-475 AS-1552133



CKD-501 (sulfato de lobeglitazona)

10 Procedimiento de preparación

La invención se refiere, además, a procedimientos para preparar el compuesto de la fórmula I.

Ejemplo 1a

Cristalización por enfriamiento lento y siembra de una solución acuosa

Soluciones concentradas de compuesto de fórmula II en agua se enfriaron de 33°C a 27°C en 1 hora y se sembraron

a 27°C con 0,1 % p/p de la forma hidrato del compuesto de fórmula I. Después la solución siembra se enfrió a 19°C durante 4 horas. El producto blanco se aisló por filtración y se lavó con agua purificada enfriada con hielo. El producto húmedo se secó en reposo a 24°C bajo vacío y humedad creciente (en presencia de una corriente de N₂ gaseoso) en un desecador de bandeja en vacío.

- 5 Salvo indicación en contrario, los experimentos de cristalización se realizaron con 4-{4-[3-((2S,3R,4R,5S,6R)-5-Fluoro-3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-butiramida (pureza por HPLC >= 80%)

Origen de los cristales de siembra

- 10 El hidrato cristalino de fórmula I se obtuvo primero durante un experimento de liofilización de una solución acuosa de compuesto de fórmula II.

La forma hidrato cristalina se obtuvo alternativamente por cristalización espontánea de una solución acuosa de compuesto de fórmula II.

Los productos cristalinos de estos experimentos se usaron consecutivamente como cristales de siembra para la cristalización por siembra del hidrato cristalino en agua como se describe en el ejemplo 1a.

- 15 El hidrato cristalino de fórmula I se puede moler mecánicamente manteniendo su forma de hidrato cristalino por aplicación de condiciones criogénicas durante el proceso.

El compuesto cristalino de la fórmula I fue caracterizado por los métodos siguientes

El compuesto de la fórmula I obtenido presenta el XRPD que se muestra en el diagrama 1. El XRPD se midió en el modo de transmisión, con radiación Cu-Kalpha1 a temperatura ambiente.

- 20 Los valores 2 theta más importantes están recopilados en la Tabla 1.

Tabla 1:

2 theta (+/- 0,2 grados 2 theta)
5,8
7,1
10,3
14,2
19,7
19,9
21,8

Debido a las desviaciones naturales en las muestras o en el método de medida, los valores 2 theta de los picos se pueden indicar con una precisión de +/- 0,2 grados theta.

- 25 El diagrama 2 muestra el espectro IR del compuesto cristalino de la fórmula I

El diagrama 3 muestra el espectro Raman del compuesto cristalino de la fórmula I

El diagrama 4 muestra la curva TGA del compuesto cristalino de la fórmula I

El diagrama 5 muestra las isotermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS del compuesto cristalino de la fórmula I

- 30 El diagrama 6 muestra las isotermas de sorción y desorción de vapor de agua DVS del compuesto de la fórmula II, amorfo por rayos X

El diagrama 7 muestra el termograma DSC del compuesto cristalino de la fórmula I

El diagrama 8 muestra el análisis XRPD del compuesto amorfo de la fórmula II

El diagrama 9 muestra el espectro Raman del compuesto amorfo de la fórmula II

El diagrama 10 muestra la curva TGA del compuesto amorfo de la fórmula II

El diagrama 11 muestra los diagramas XRPD en función de la humedad relativa a 25°C para el hidrato cristalino de fórmula I

5 El diagrama 12 muestra el empaquetamiento cristalino del solvato con acetonitrilo

Métodos analíticos y condiciones operativas

Difracción de rayos X en polvo (XRPD, siglas por su denominación en inglés)

10 Todas las difracciones de rayos X en polvo se hicieron con difractómetros Stoe Stadi-P usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. Se utilizaron detectores lineales sensibles a la posición, y a menos que se indique lo contrario, la difracción de rayos X en polvo se realizó a temperatura ambiente. Se analizaron las muestras, en una preparación plana. Los datos medidos se evaluaron y representaron con el programa informático WinXPOW V1.1.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

15 Las medidas DSC se tomaron con un instrumento Mettler DSC822e (módulo DSC822e/700/109/414935/0025) y se usaron crisoles de Al de 40 μl con tapa sellada y orificio. Todas las mediciones se realizaron en un flujo de gas nitrógeno de 50 mL/minuto. El ritmo de calentamiento fue 10 °C/minuto. La temperatura y el flujo calorífico se calibraron vía el pico de fusión de una referencia de indio. Los datos medidos se evaluaron con el programa informático STARe V6.1.

Espectroscopía FT-IR

20 Los espectros de absorción infrarroja se han registrado en un espectrómetro FT-IR (Nexus 470, NICOLET) en modo ATR. Los espectros son visualizados y evaluados por el programa informático Omnic V. 6.1A.

Los espectros Raman se registraron con un espectrómetro Raman de dispersión (estación de trabajo RXN1 equipada con una sonda de estado sólido PⁿAT, tamaño de punto 6 mm, Kaiser Optical Systems Ltd.) equipado con un diodo-Láser de 400 mW (longitud de onda: 785 nm) y un detector CCD con refrigeración Peltier. Los espectros se evalúan y representan con el programa informático Opus V. 4.2 de Bruker Optics.

25 Los análisis termogravimétricos se hicieron con un TGA Q500 V6.4 Build 193 (Instruments Thermal Analysis). Se usaron bandejas abiertas de platino y las mediciones se realizaron en un flujo de gas nitrógeno de 50mL/min. Las muestras se midieron isotérmicamente a 25°C durante 60 min y después se calentaron a 250°C usando un ritmo de calentamiento de 10K/min. Los datos medidos se evaluaron vía el software Universal V4.2E.

30 Los experimentos de sorción de agua se hicieron con un SPS11-10 μ (Projekt Messtechnik). Se usaron bandejas abiertas de aluminio y las mediciones se hicieron a 25°C. Los datos medidos se evaluaron con el software Excel (Microsoft).

Estabilidad a largo plazo

35 Las tablas 2 y 3 siguientes muestran datos de estabilidad durante el almacenamiento del compuesto cristalino de fórmula I en comparación con el material amorfo de fórmula II. Las muestras de los compuestos de fórmula I y II se envasaron en viales de vidrio. Se realizó el seguimiento de la estabilidad química durante un período de hasta 28 días en diversas condiciones, según indica cada tabla.

Tabla 2

Condiciones de almacenamiento:

Envase: viales de vidrio cerrados

40 Temperatura: +40° C

Tiempo	Hidrato cristalino I		Muestra amorfa	
	Pureza (% de área)	Incremento total (% de área)	Pureza (% de área)	Incremento total (% de área)
Inicial	97,5	-	97,0	-
7d	97,2	0,3	96,5	0,5
14d	97,1	0,4	96,1	0,9
28d	97,0	0,5	95,6	1,4

Tabla 3

Condiciones de almacenamiento:

Envase: viales de vidrio abiertos

Temperatura: +40° C, 75% de humedad relativa

Tiempo	Hidrato cristalino I		Muestra amorfa	
	Pureza (% de área)	Incremento total (% de área)	Pureza (% de área)	Incremento total (% de área)
Inicial	97,3	-	97,0	-
7d	97,3	≤0.2	96,2	0,5
14d	97,3	≤0.2	95,9	1,1
28d	97,3	≤0.2	95,5	1,5

El hidrato cristalino de fórmula I presenta transiciones de fase reversibles dependientes de la humedad, que se investigaron en una cámara húmeda. Al hidrato cristalino de fórmula I que se describe aquí se le asigna la Fase B.

XRPD - Cámara de humedad

- 10 Las muestras se sometieron a un programa de humedad pre-definido que duró 48 horas en una cámara SMS VGI-2000 a una temperatura constante de 25°C. Se recogieron patrones XRPD continuamente empleando un tiempo de recogida de datos entre 6 y 11 min. (La muestra amorfa se trató con el programa de humedad inverso: primero aumentando la humedad a 95%, después disminuyéndola a 0% y aumentándola de nuevo a 95%).

Prueba de humedad

Tiempo [h]	HR [%]
0	50
6	0
12	0
24	95
30	95
42	0
48	0

- 15 Los resultados de XRPD resuelto con humedad se muestran en el diagrama 11: Las transiciones de fase son visibles después de 6, 13, 14 y 42 horas. El patrón de XRPD de la fase inicial B transformada en otra fase C cuando la humedad disminuyó a aproximadamente 2%; Esta fase permaneció estable hasta que la humedad se elevó de nuevo a 10% formándose entonces una fase D que se volvió a transformar en la fase inicial a una humedad relativa de aproximadamente 20%.
- 20

Formación del solvato

- 25 Se introdujo una cantidad dada (~ 20-30 mg) de hidrato cristalino de fórmula I (Forma B) en acetonitrilo y se dejó en suspensión durante 1 semana. El material sólido húmedo se analizó también por XRPD. En el experimento se identificó una sola muestra cristalina, cuya estructura cristalina se determinó. La estructura calculada se da en el diagrama 12.

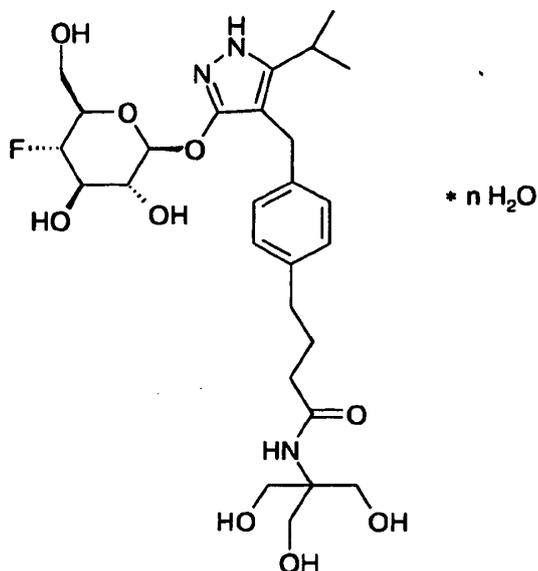
Tabla 4

Datos del cristal

Fórmula empírica	C ₂₇ H ₄₀ FN ₃ O ₉ · C ₂ H ₃ N
Peso fórmula	610.67
Temperatura	293 K
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P ₂₁₂₁₂₁
Dimensiones de la célula unidad	a [Å] 8,417(1)
	b [Å] 14,786(3)
	c [Å] 25,660(4)
	V [Å ³] 3193,5(9)
	Z 4
	Dc [g/cm ³] 1,270

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato cristalino de la fórmula I,



I

en la cual n tiene un valor de 2,1 a 2,5.

- 5 2. El hidrato cristalino de la fórmula I según la reivindicación 1, en donde n tiene un valor de 2,5.
3. El hidrato cristalino de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el XRPD medido con radiación CuK α tiene un pico principal de 5,8 grados 2 theta \pm 0,2 grados 2 theta.
4. El hidrato cristalino de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el XRPD medido con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:
- 10 5,8, 10,3, 14,2 \pm 0,2 grados 2 theta.
5. El hidrato cristalino de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en donde el XRPD medido con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:
- 5,8, 10,3, 14,2, 19,7 \pm 0,2 grados 2 theta.
- 15 6. El hidrato cristalino de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en donde el XRPD medido con radiación CuK α tiene al menos picos de los siguientes valores 2 theta:
- 5,8, 7,1, 10,3, 14,2, 19,9, 19,7, 21,8 \pm 0,2 grados 2 theta.
7. Un medicamento en forma de una suspensión que comprende uno o más de los compuestos reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 6.
- 20 8. Un medicamento en estado sólido que comprende uno o más de los compuestos reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un medicamento en forma de una suspensión, que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más ingredientes activos hipoglucemiantes.
10. Un medicamento en estado sólido, que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más ingredientes activos hipoglucemiantes.
- 25 11. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en un método de tratamiento de diabetes de tipo 1 y de tipo 2.
12. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en un método de tratamiento para disminuir el nivel de glucemia.
- 30 13. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con al menos otro ingrediente activo hipoglucemiante, para uso en un método de tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

14. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con al menos otro ingrediente activo hipoglucemiante, para uso en un método de tratamiento para disminuir el nivel de glucemia.

15. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende el compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado, y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

16. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como producto farmacéutico.

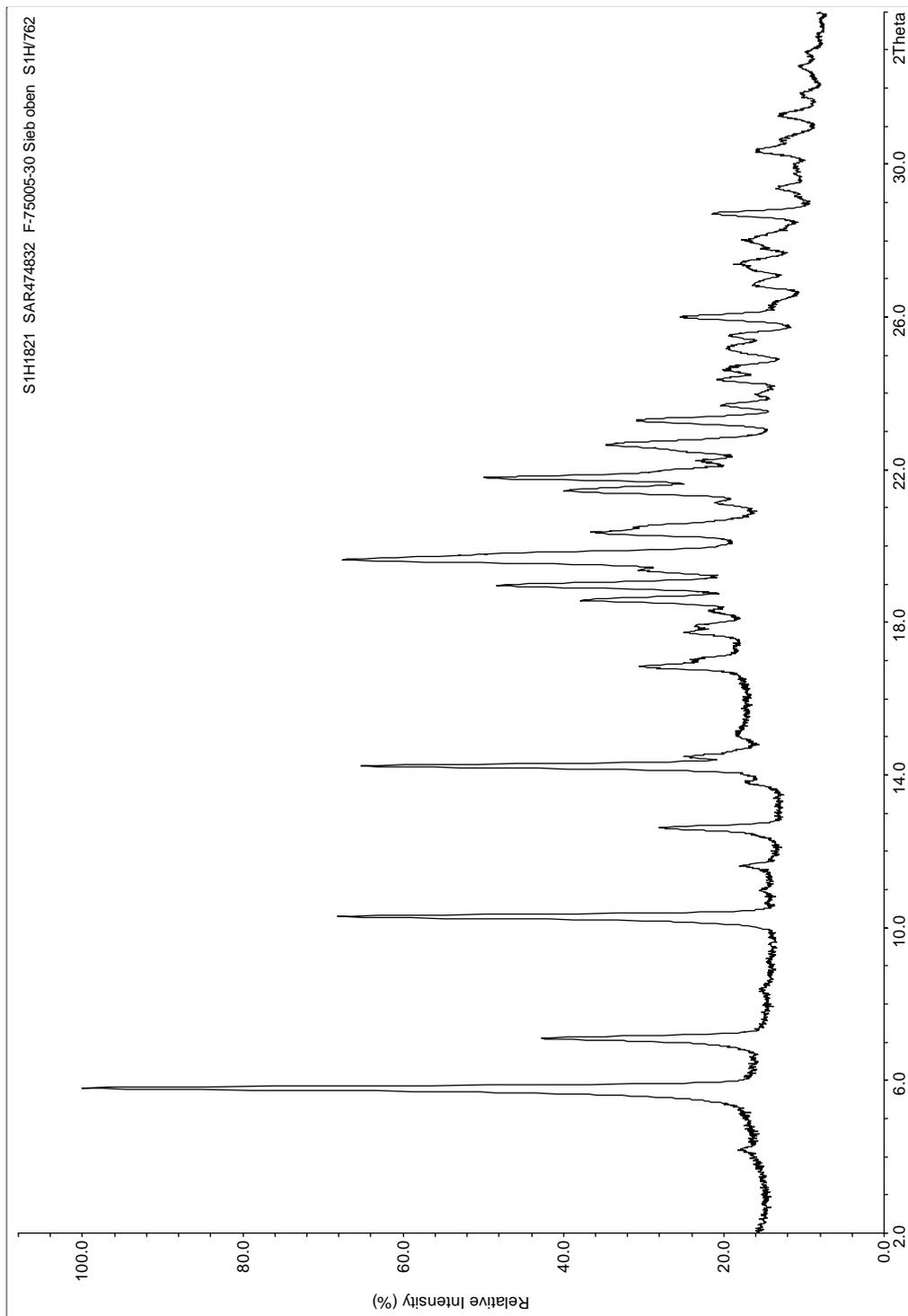


Diagrama 1

Diagrama 2:

Espectro IR del hidrato cristalino de fórmula I

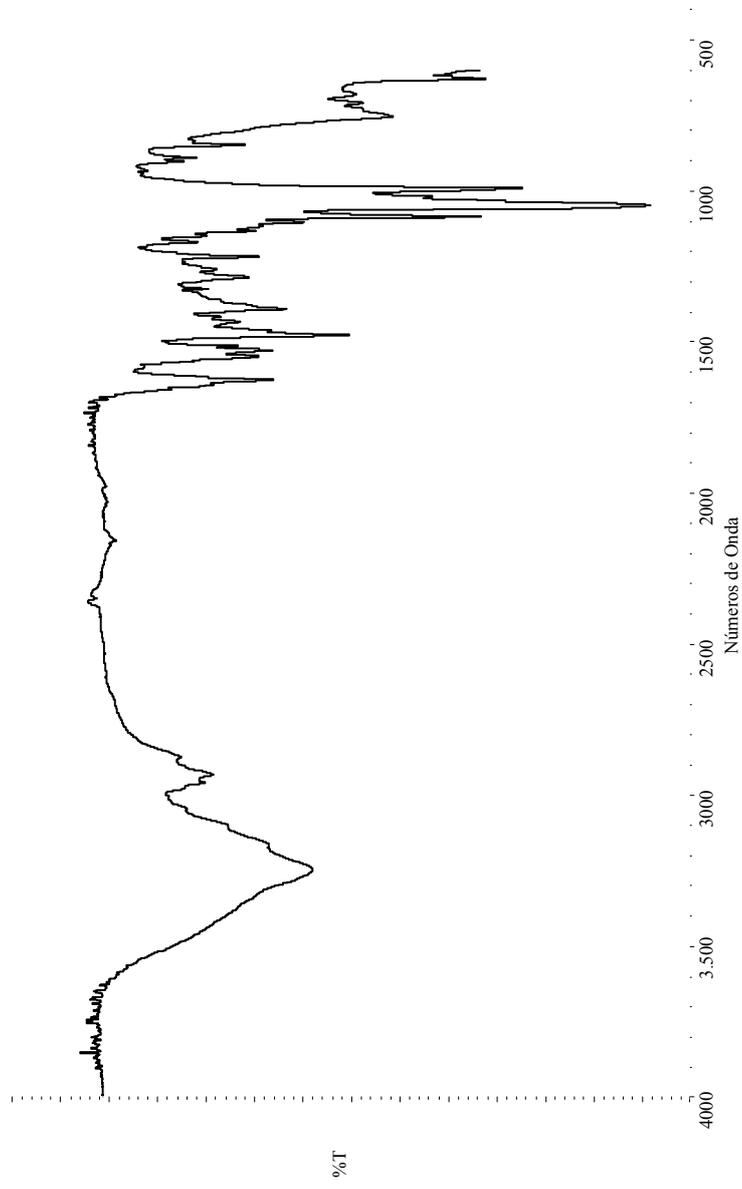


Diagrama 3

Espectro Raman de dispersión del hidrato cristalino de fórmula I

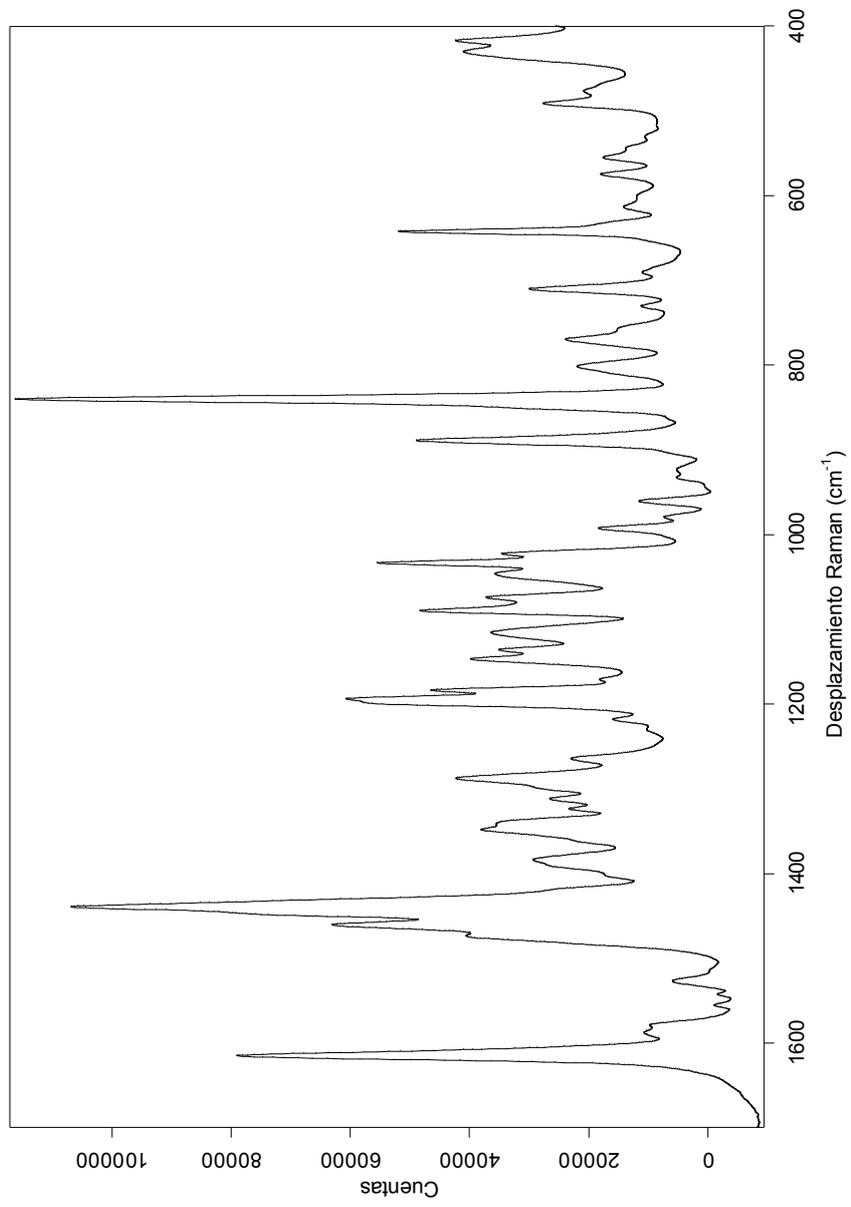


Diagrama 4

Curva TGA del hidrato cristalino de la fórmula I

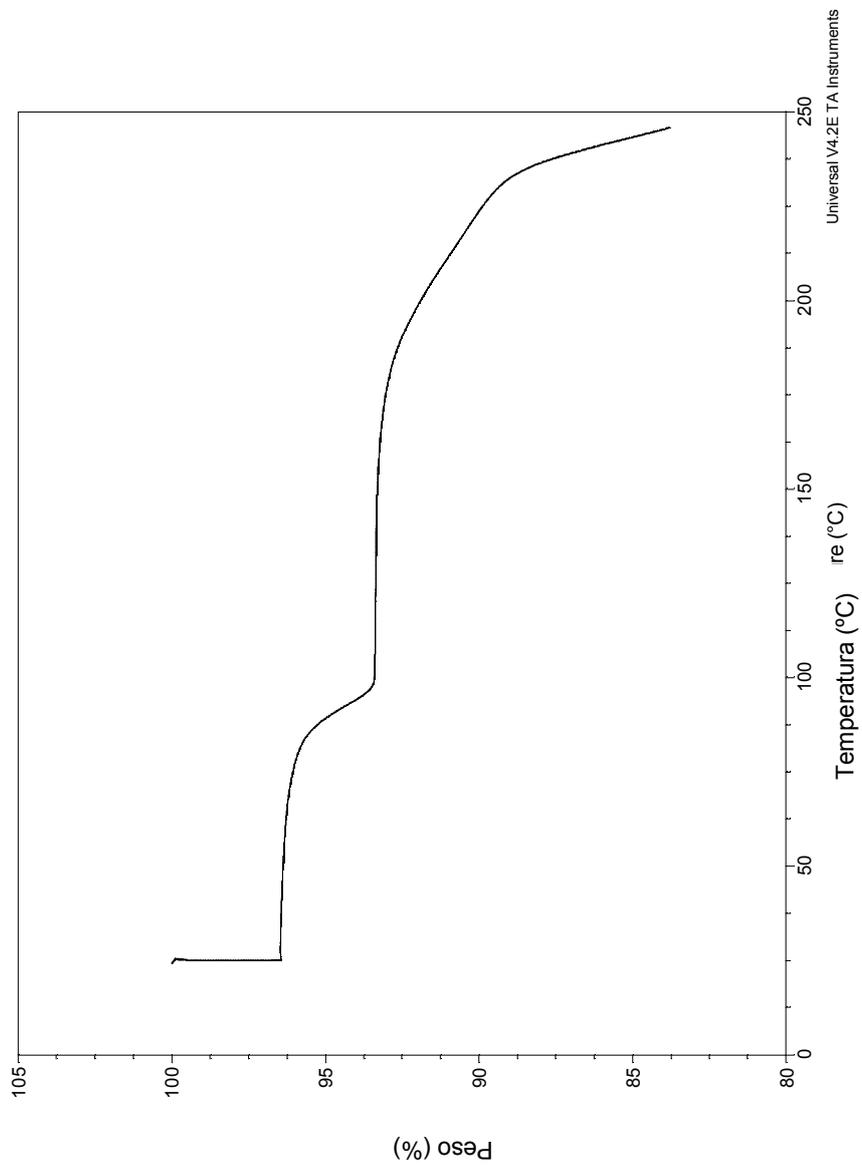


Diagrama 5

Curva DVS del hidrato cristalino de la fórmula I

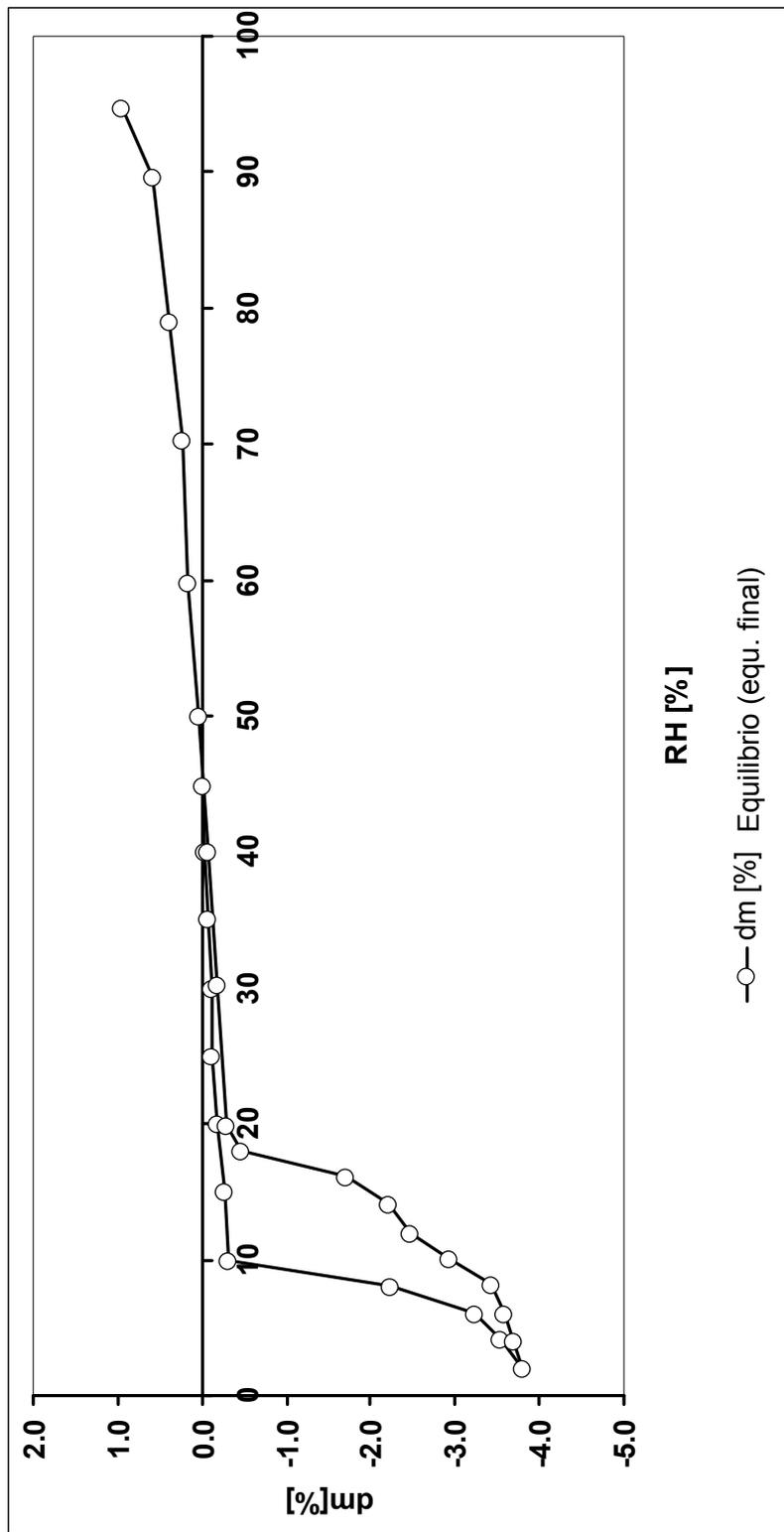


Diagrama 6

Curva DVS de la forma amorfa por rayos X del compuesto de fórmula II

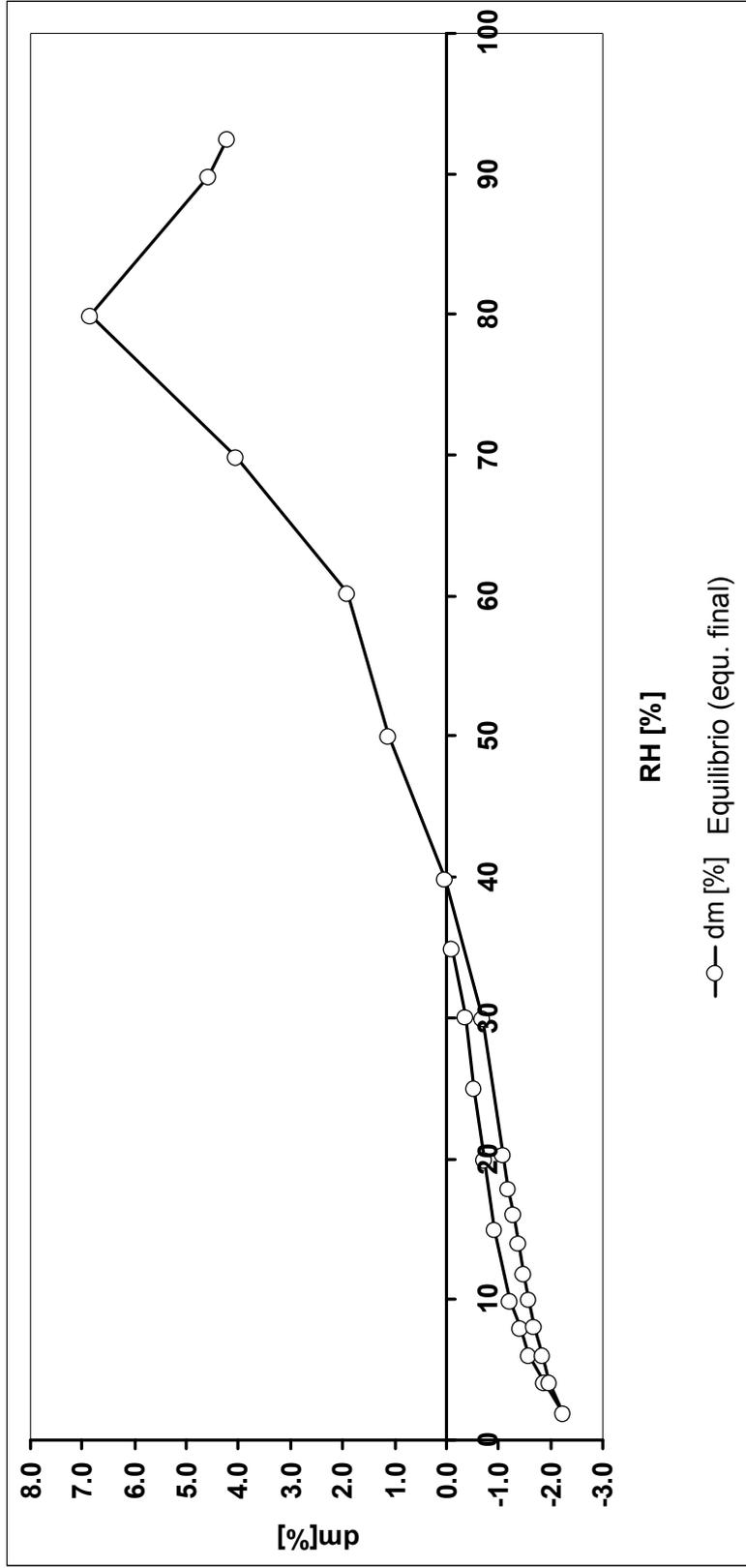
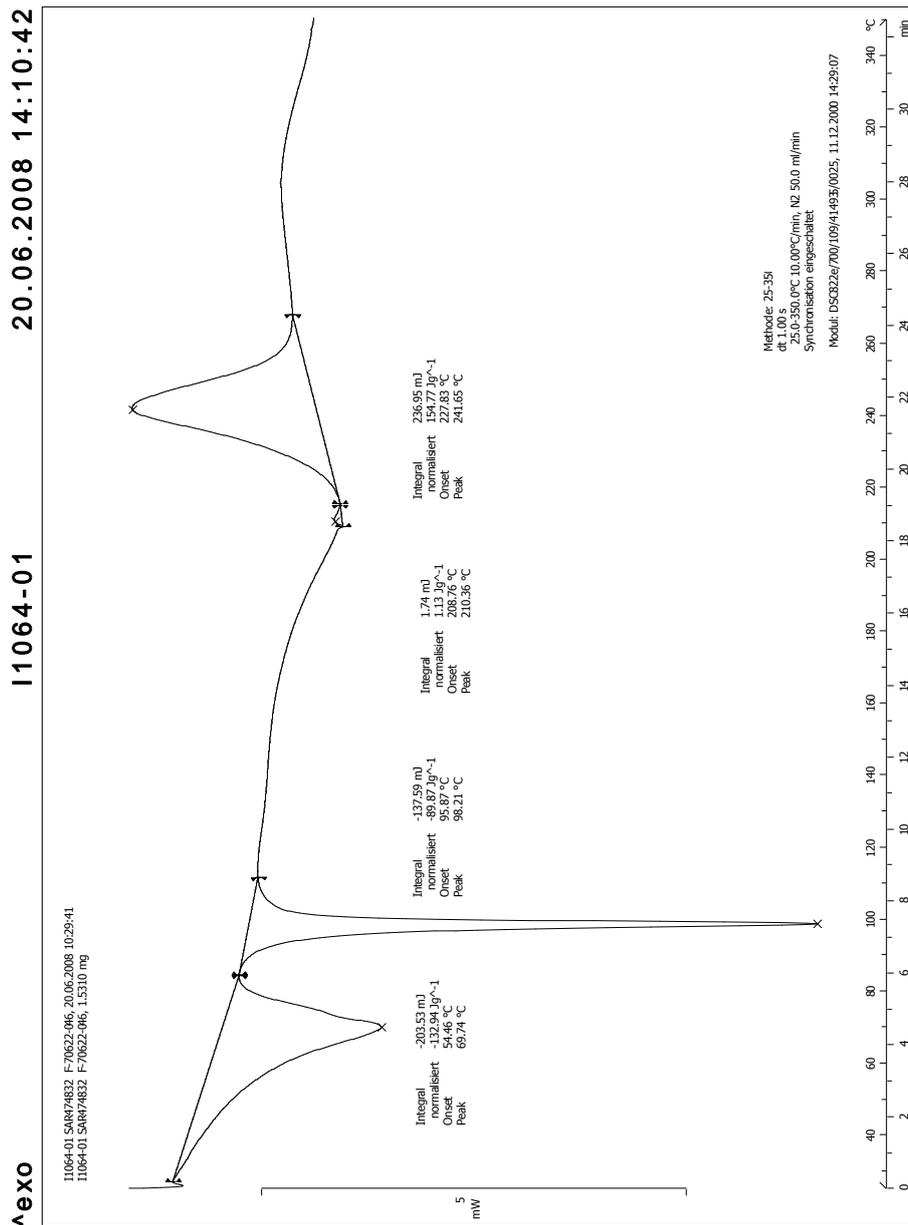


Diagrama 7

Termograma DSC de un hidrato cristalino de la fórmula I



STAR® SW 9.10

Lab: frasvcwpx

Diagrama 8

Forma amorfa por XRPD del compuesto de la fórmula II

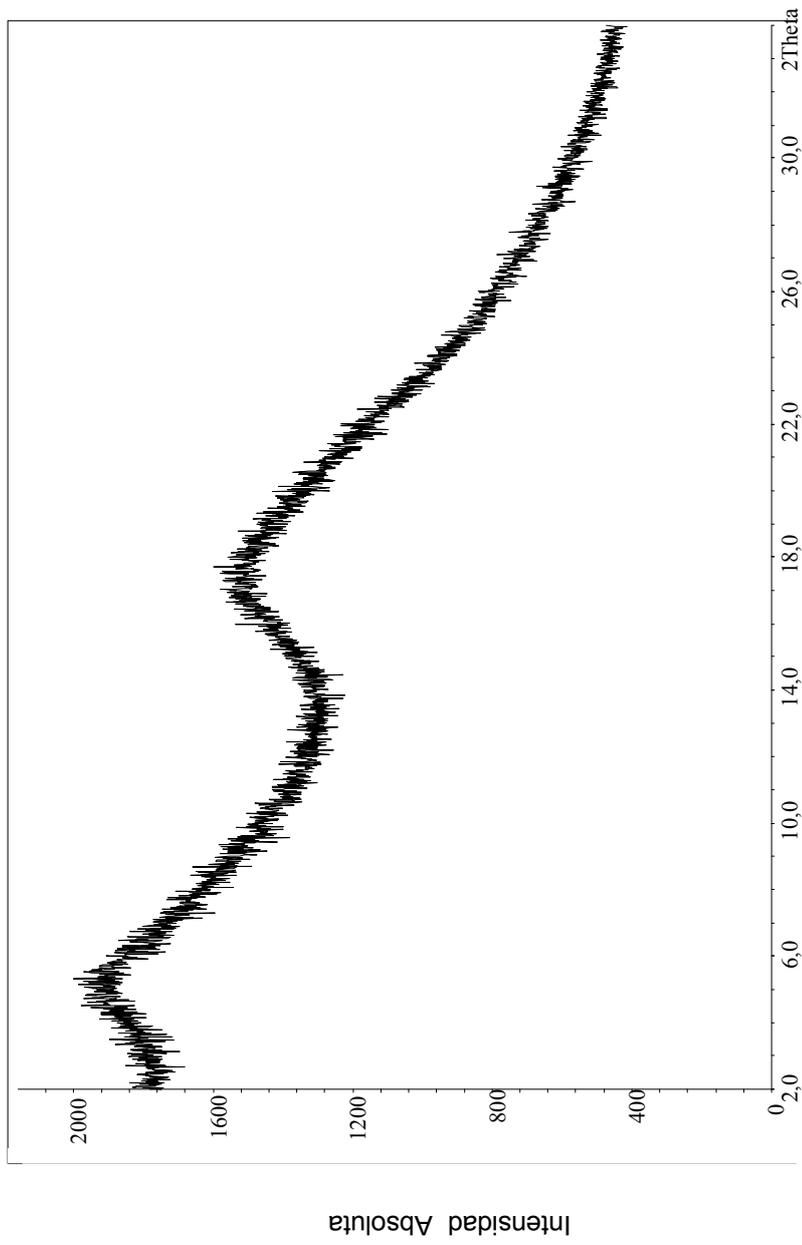


Diagrama 9

Espectro Raman de dispersión de la forma amorfa del compuesto de fórmula II

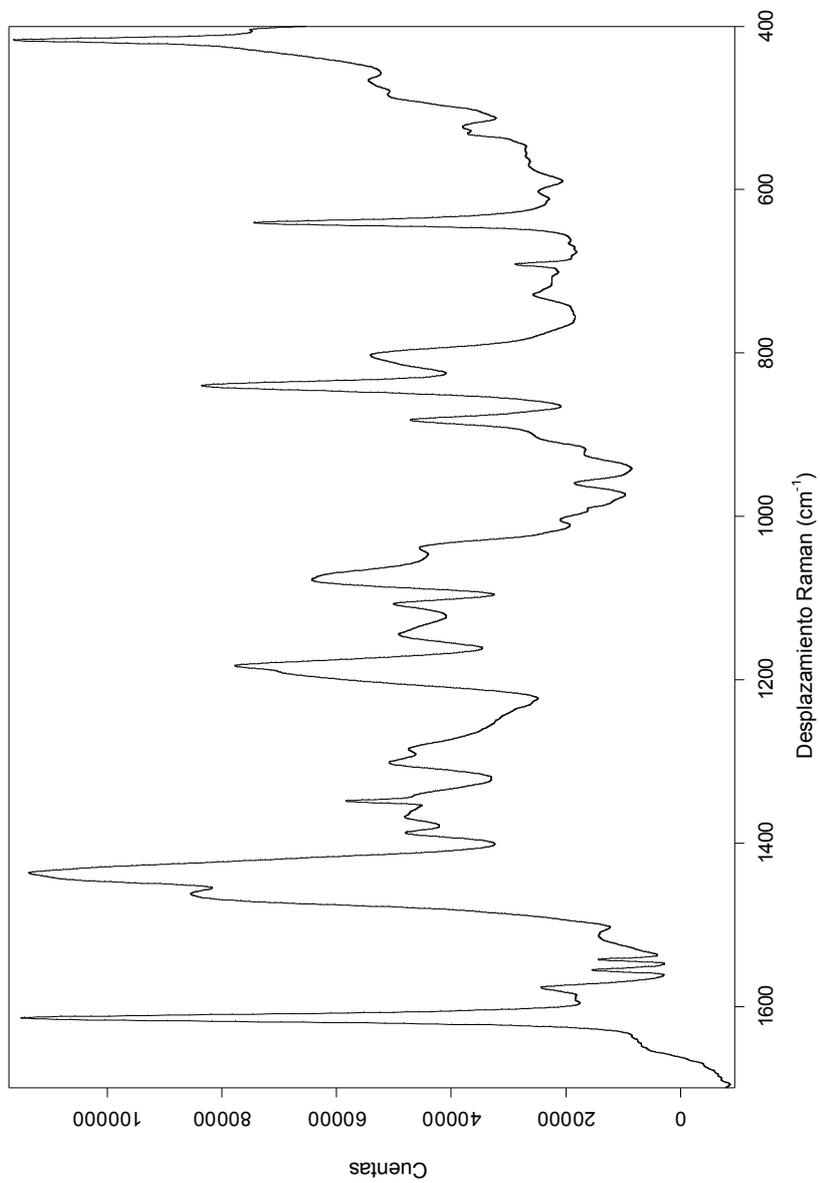


Diagrama 10

Curva TGA de la forma amorfa por rayos X del compuesto de fórmula II

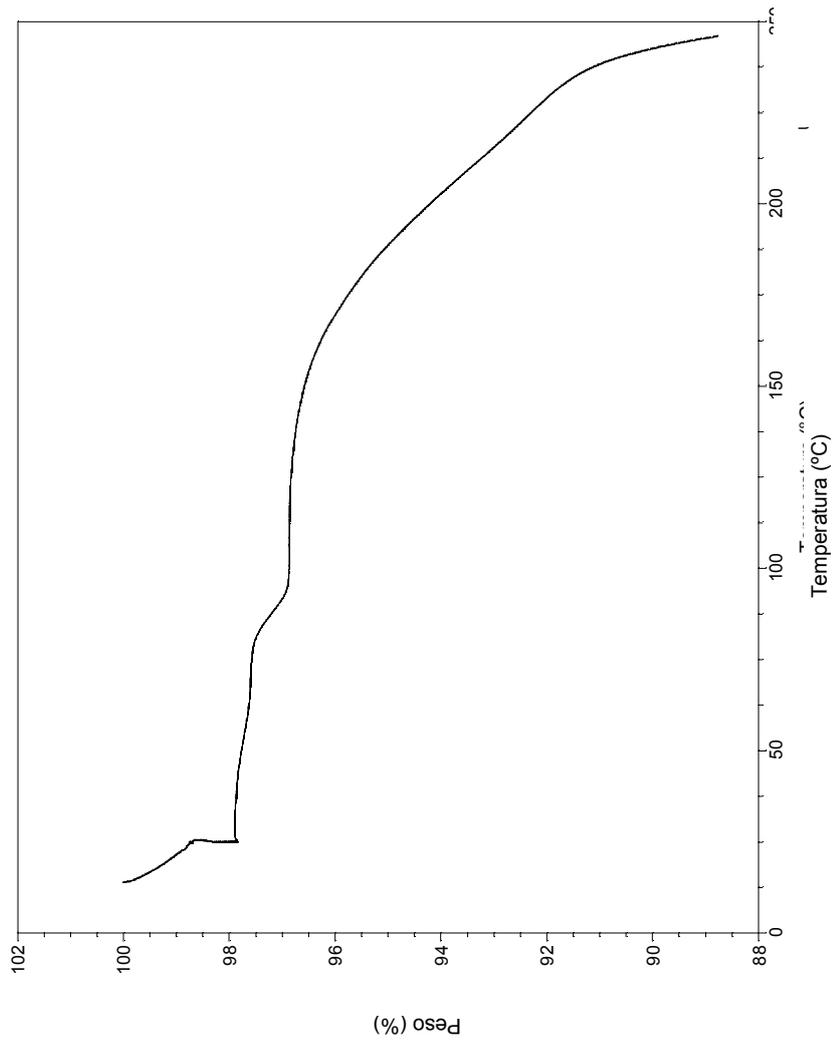


Diagrama 11

Diagramas XRPD en función de la humedad relativa a 25°C para el hidrato cristalino de fórmula I

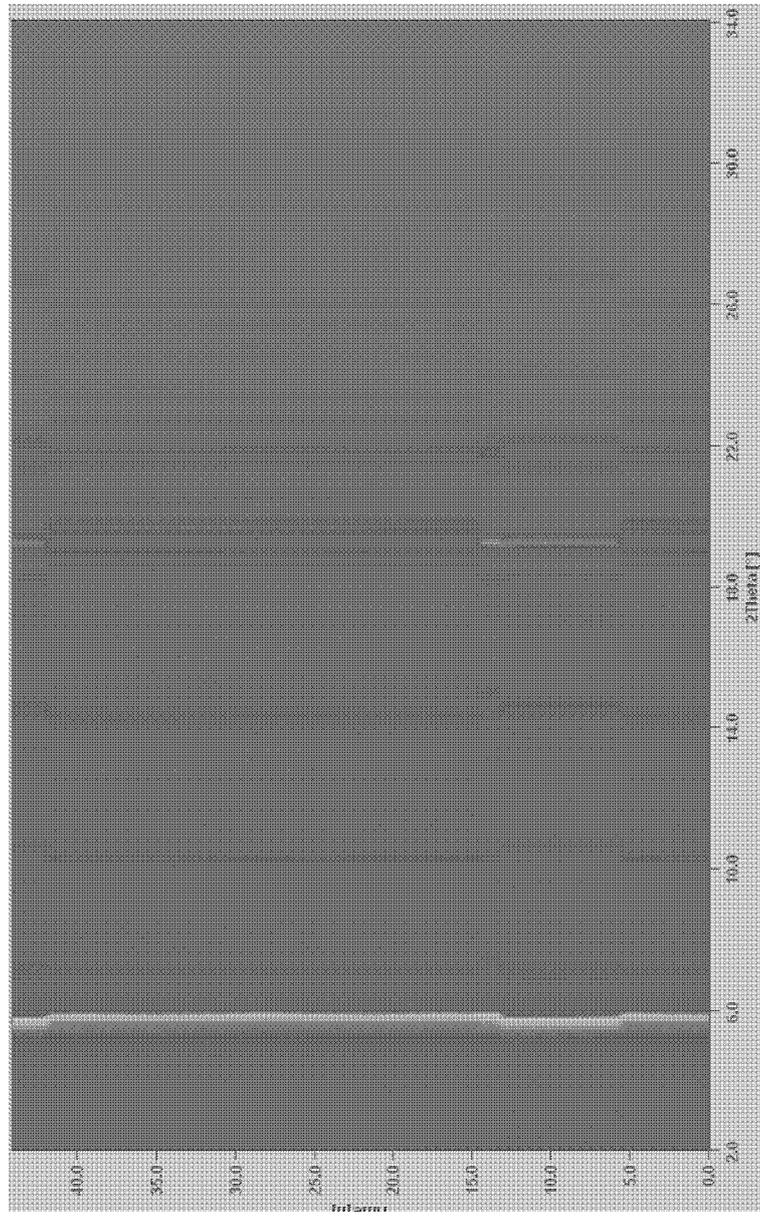


Diagrama 12:

Solvato con acetonitrilo: empaquetamiento cristalino bajo eje *a* (izquierda), empaquetamiento cristalino bajo eje *b* (derecha)

