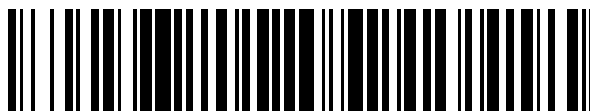


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 873**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2003 E 03755446 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 1505977**

54 Título: **Administración de un inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, tal como ranolazina, para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

21.05.2002 US 382781 P

31.03.2003 US 459332 P

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

02.12.2014

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

WOLFF, ANDREW y

JERLING, MARKUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 523 873 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

Administración de un inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, tal como ranolazina, para el tratamiento de la diabetes

5

Campo de la invención

Se proporcionan medios para tratar la diabetes, disminuir el nivel de HbA1c en plasma, los niveles de glucosa en plasma, y/o los niveles de colesterol total en plasma, a la vez que se aumentan los niveles de colesterol de HDL y se retrasa la aparición de retinopatía diabética en un mamífero diabético, prediabético o no diabético, a la vez que se minimizan los efectos secundarios no deseados.

10

Antecedentes

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia; metabolismo alterado de lípidos, hidratos de carbono y proteínas; y un riesgo aumentado de complicaciones de enfermedades vasculares. La diabetes es un problema de salud pública en aumento, ya que se asocia con el aumento de la edad y la obesidad.

15

Hay dos tipos principales de diabetes mellitus: 1) Tipo I, también conocido como diabetes insulino dependiente (DMID) y 2) Tipo II, también conocido como diabetes insulino dependiente o no insulino dependiente (DMNID). Ambos tipos de diabetes mellitus se deben a cantidades insuficientes de insulina circulante y a la disminución en la respuesta de tejidos periféricos a la insulina:

20

La diabetes Tipo I es el resultado del fallo del cuerpo a la hora de producir insulina, la hormona que "desbloquea" las células del cuerpo, permitiendo que entre la glucosa y las alimente. Las complicaciones de la diabetes Tipo I incluyen enfermedad coronaria e infarto; retinopatía (enfermedad ocular); enfermedad renal (nefropatía); neuropatía (daño nervioso); así como mantenimiento de buena salud de la piel, de los pies y oral.

25

La diabetes Tipo II es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina o la incapacidad de las células para usar la insulina que se produce de manera natural por el cuerpo. La afección en la que el cuerpo no es capaz de usar la insulina de manera óptima se denomina resistencia a la insulina. La diabetes Tipo II se acompaña normalmente de presión sanguínea elevada y esto puede contribuir a la enfermedad coronaria. En los pacientes con diabetes mellitus de Tipo II, el estrés, las infecciones y las medicaciones (tales como corticoesteroides) pueden conducir a niveles de azúcar en sangre muy elevados. Acompañada por deshidratación, la elevación de azúcar en sangre severa en los pacientes con diabetes de Tipo II puede conducir a un aumento en la osmolalidad de la sangre (estado hiperosmolar). Esta afección puede producir coma.

30

35

La insulina disminuye la concentración de glucosa en sangre estimulando la captación y el metabolismo de la glucosa por parte del tejido muscular y adiposo. La insulina estimula el almacenamiento de la glucosa en el hígado como glucógeno, y en tejido adiposo como triglicéridos. La insulina también promueve la utilización de la glucosa en el músculo para obtener energía. Por lo tanto, los niveles insuficientes de glucosa en la sangre, o una sensibilidad a la insulina disminuida, dan lugar a niveles excesivamente altos de glucosa y triglicéridos en la sangre.

40

Los síntomas tempranos de la diabetes no tratada se relacionan con niveles de azúcar en sangre elevados, y con la pérdida de glucosa en la orina. Los niveles elevados de glucosa en la orina pueden causar una mayor producción de orina y producir deshidratación. La deshidratación causa un aumento de la sed y consumo de agua. La incapacidad para utilizar la energía de la glucosa puede conducir a la pérdida de peso, a pesar de que aumente el apetito. Algunos pacientes diabéticos no tratados también se quejan de fatiga, náuseas y vómitos. Los pacientes con diabetes son propensos a desarrollar infecciones de la vejiga, la piel y zonas vaginales. Las fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre pueden producir visión borrosa. Los niveles de glucosa extremadamente elevados pueden producir letargia y coma (coma diabético).

45

50

La gente con niveles de glucosa entre normal y diabéticos tienen tolerancia impedida a la glucosa (IGT). Esta afección también se llama prediabetes o síndrome de resistencia a la insulina. La gente con IGT no tiene diabetes, pero tienen niveles de glucosa en sangre que son mayores de lo normal, pero no lo suficientemente altos como para ser diagnosticados de diabetes. Sus cuerpos producen más y más insulina, pero porque los tejidos no responden a esta, sus cuerpos no pueden usar el azúcar de manera adecuada. Estudios recientes han demostrado que la IGT en sí misma puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria. Se estima que la gente con prediabetes tiene 1,5 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con gente con niveles normales de glucosa en sangre. La gente con diabetes tiene de 2 a 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular.

55

60

Los niveles elevados de glucosa y triglicéridos en sangre producen un espesamiento de la membrana capilar basal, que da como resultado un estrechamiento progresivo de la luz de los vasos. Las vasculopatías dan lugar a un aumento de afecciones, tales como retinopatía diabética, que pueden dar como resultado ceguera, enfermedad coronaria, glomerulonefrosis intercapilar, neuropatía, y ulceración y gangrena de las extremidades.

65

- Los efectos tóxicos de niveles de glucosa en sangre excesivos incluyen la glucosilación de las células y tejidos. Los productos glucosilados se acumulan en los tejidos y pueden producir proteínas reticuladas, las cuales se llaman productos finales de glucosilación avanzada. Es posible que la glucosilación no enzimática sea directamente responsable de la expansión de la matriz vascular y las complicaciones vasculares de la diabetes. Por ejemplo, la glucosilación del colágeno da como resultado una reticulación excesiva, dando lugar a vasos ateroscleróticos. También, la captación de proteínas glucosiladas por parte de macrófagos estimula la secreción de citocinas proinflamatorias por estas células. Las citocinas activan o inducen casacas degradativas y proliferativas en células mesenquimales y endoteliales, respectivamente.
- La glucosilación de la hemoglobina proporciona un método conveniente para determinar un índice integrado del estado glucémico. El nivel de proteínas glucosiladas refleja el nivel de glucosa durante un periodo de tiempo y es la base de un ensayo citado como el ensayo de hemoglobulina A1 (HbA1c).
- HbA1c refleja una media ponderada de los niveles de glucosa en sangre durante los 12 días anteriores; la glucosa en sangre los 30 días anteriores contribuye a aproximadamente el 50 % del resultado final en el ensayo de HbA1c. El ensayo para A1c (también conocido como HbA1c, glucohemoglobina, o hemoglobina glucosada) indica cómo se ha controlado la diabetes durante los últimos meses. Cuanto más próximo esté A1c al 6 %, mejor habrá sido el control de la diabetes. Por cada aumento de 30 mg/dl en la glucosa en sangre de A1c, hay un aumento del 1 % en A1c, y el riesgo de complicaciones aumenta.
- Otra explicación para los efectos tóxicos de la hiperglucemia incluye la formación de sorbitol. La glucosa intracelular se reduce a su alcohol de azúcar correspondiente, sorbitol, mediante la enzima aldosa reductasa; la velocidad de producción de sorbitol se determina por la concentración de glucosa ambiente. Por lo tanto, los tejidos tales como lentes, retina, pared arterial y células de Schwann de los nervios periféricos tienen elevadas concentraciones de sorbitol.
- La hiperglucemia también deteriora la función de los tejidos neurales ya que la glucosa compite con el mioinositol, lo que da como resultado una reducción de las concentraciones celulares y, por consiguiente, una función de los nervios alterada y neuropatía.
- Los niveles elevados de triglicéridos también son una consecuencia de la deficiencia de insulina. Los niveles altos de triglicéridos también se asocian con enfermedad vascular.
- Por lo tanto, controlar los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre es una meta terapéutica deseable. Se conocen un número de agentes antihiper glucémicos. Las medicaciones que aumentan la producción de insulina por parte del páncreas incluyen sulfonilureas (incluyendo clorpropamida [Orinase®], tolbutamida [Tolinase®], gliburida [Micronase®], glipizida [Glucotrol®], y glicempirida [Amaryl®]) y meglitinidas (incluyendo reparglinida [Prandin®] y nateglinida [Starlix®]). Las medicaciones que disminuyen la cantidad de glucosa producida por el hígado incluyen biguanidas (incluyendo metformina [Glucophage®]). Las medicaciones que aumentan la sensibilidad de las células a la insulina incluyen tiazolidindionas (incluyendo troglitazona [Resulin®], pioglitazona [Actos®] y rosiglitazona [Avandia®]). Las medicaciones que disminuyen la absorción de hidratos de carbono desde el intestino incluyen inhibidores de alfa glucosidasa (incluyendo acarbosa [Precose®] y miglitol [Glyset®]). Actos® y Avandia® pueden cambiar los patrones de colesterol en diabéticos. HDL (o el colesterol bueno) aumenta con estos medicamentos. Precose® funciona en el intestino; sus efectos son aditivos a los de las medicaciones para diabéticos que funcionan en otros sitios, tales como sulfonilureas. Los inhibidores de ACE pueden usarse para controlar la presión sanguínea elevada, tratar la insuficiencia cardíaca y evitar el daño renal en gente con hipertensión o diabetes. También se venden inhibidores de ACE o productos de combinación de un inhibidor de ACE y un diurético, tal como hidroclorotazida. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos es ideal.
- El control de la presión sanguínea puede reducir la enfermedad cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio e ictus) en aproximadamente un 33 % a un 50 % y pueden reducir la enfermedad microvascular (enfermedad ocular, del riñón y nerviosa) en aproximadamente un 33 %. El Centro para el Control de Enfermedades ha descubierto que por cada 10 milímetros de mercurio (mm Hg) de reducción en la presión sistólica sanguínea, el riesgo de una complicación relacionada con la diabetes disminuye en un 12 %. Un control mejorado del colesterol y lípidos (por ejemplo, HDL, LDL y triglicéridos) puede reducir las complicaciones cardiovasculares de un 20 % a un 50 %.
- El colesterol total debe ser inferior a 200 mg/dl. Los niveles diana de lipoproteína de alta densidad (HDL o colesterol "bueno") están por encima de 45 mg/dl para hombres y por encima de 55 mg/dl para mujeres, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDL o colesterol "malo") deben mantenerse por debajo de 100 mg/dl. Los niveles diana de triglicéridos para mujeres y hombres son menores de 150 mg/dl.
- Aproximadamente un 50 % de los pacientes con diabetes desarrollan algún grado de retinopatía diabética después de 10 años de diabetes, y un 80% de los diabéticos tienen retinopatía después de 15 años.
- En un estudio (el estudio DCCT) llevado a cabo por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) se demostró que mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos a la normalidad como sea

posible frena la aparición y progresión de las enfermedades oculares, de riñón y nerviosas causadas por la diabetes.

En el ensayo clínico Programa de Prevención de la Diabetes (DPP), se estudiaron diabéticos del tipo 2. El estudio DPP descubrió que tras los 3 años del estudio, la dieta y el ejercicio redujeron de manera acusada las posibilidades de que una persona con IGT desarrollase diabetes. La administración de metformina (Glucophage®) también redujo el riesgo, aunque de manera menos acusada.

El estudio DCCT demostró una correlación entre HbA1c y la glucosa media en sangre. El estudio DPP demostró que HbA1c está fuertemente relacionado con el riesgo de resultado adverso.

En una serie de informes de la Conferencia de Prevención IV de la American Heart Association: Diabetes y Enfermedad Cardiovascular, se comunicó que aproximadamente dos tercios de las personas con diabetes acaban falleciendo a causa de enfermedad cardíaca o de los vasos sanguíneos. Los estudios también han demostrado que el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociados con la diabetes pueden disminuirse controlando factores de riesgo individuales tales como la obesidad, colesterol elevado, y presión sanguínea elevada.

Es importante que una persona que padezca diabetes reduzca el riesgo de complicaciones, tales como enfermedad cardiovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía. También es importante para los diabéticos reducir el colesterol total y niveles de triglicéridos para reducir las complicaciones cardiovasculares. La reducción de estos posibles riesgos de complicación también es importante para una persona que padezca IGT (un prediabético).

Por lo tanto, si pueden controlarse HbA1c y los niveles de glucosa en sangre, el riesgo de complicaciones, tales como enfermedad cardiovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía puede reducirse o retrasarse su aparición. Si pueden reducirse los niveles de colesterol y de triglicéridos, las complicaciones cardiovasculares pueden reducirse.

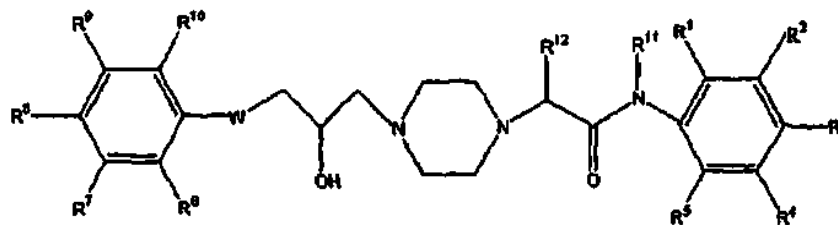
M. Barnett et al. (Horm. metab. Res. 24(1992)360-362) divulgan que el inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, etomoxir, reduce la concentración de glucosa en ayuno en ratas diabéticas.

La Patente de Estados Unidos N° 4.567.264 divulga compuestos que se ha demostrado que son inhibidores parciales de la oxidación de ácidos grasos. Un compuesto divulgado en esta, (±)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]-1-piperazinacetamida (conocido como ranolazina) está en ensayos clínicos para el tratamiento de la angina. También se ha descubierto que la ranolazina es útil para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias. Durante los ensayos clínicos de la angina usando ranolazina, se descubrió de manera sorprendente que el tratamiento de pacientes diabéticos con angina no solo era efectivo para tratar la angina, sino que también redujo los niveles de hemoglobina A1 (HbA1c) y, a largo plazo, redujo los niveles de triglicéridos. También se descubrió que la ranolazina reduce los niveles de triglicéridos en pacientes no diabéticos. También se descubrió que la ranolazina disminuye los niveles de glucosa en plasma y, a largo plazo, los niveles de colesterol total, a la vez que aumenta los niveles de colesterol de HDL. Por lo tanto, la ranolazina proporciona un medio para tratar la diabetes, prediabetes, o la afección no diabética reduciendo los niveles de metabolitos potencialmente tóxicos en la sangre y/o las complicaciones asociadas con la diabetes. La ranolazina también puede reducir el número de medicamentos necesarios para un paciente con problemas tanto cardiovasculares como de diabetes o prediabetes.

Sumario de la invención

Es un objeto de esta invención proporcionar un medio efectivo para tratar la diabetes en un mamífero minimizando los efectos secundarios no deseados.

En un primer aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquilitio inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R¹ sea metilo, R⁴ no sea metilo;

o R² y R³ forman juntos -OCH₂O-;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o dialquilamino inferior; o

R⁶ y R⁷ forman juntos -CH=CH-CH=CH-; o

R⁷ y R⁸ forman juntos -O-CH₂O-;

R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, y

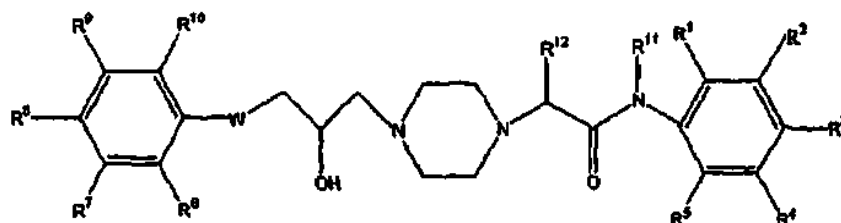
W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la diabetes en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I se divulgan con más detalle en la Patente de los Estados Unidos N° 4.567.264, cuya descripción completa se incorpora al presente documento a modo de referencia. Un compuesto preferido de esta invención es la ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de una mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un aspecto, la invención se refiere al uso de ranolazina para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la diabetes mellitus en un mamífero.

Un segundo aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R¹ sea metilo, R⁴ no sea metilo;

o R² y R³ forman juntos -OCH₂O-;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o dialquilamino inferior; o

R⁶ y R⁷ forman juntos -CH=CH-CH=CH-; o

R⁷ y R⁸ forman juntos -O-CH₂O-;

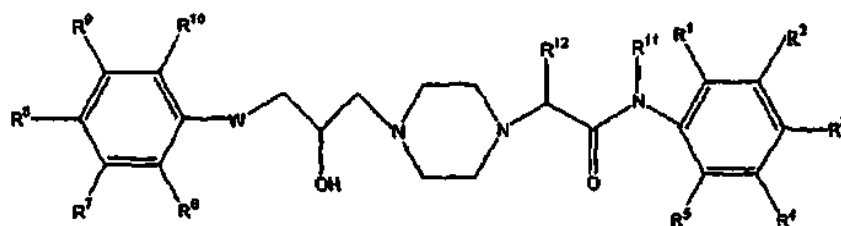
R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para reducir el nivel de HbA1c en plasma en un mamífero diabético, no diabético, o prediabético.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de una mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un tercer aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R^1 sea metil, R^4 no sea metil;

o R^2 y R^3 forman juntos $-OCH_2O-$;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o di-alquilamino inferior; o

R^6 y R^7 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$; o

R^7 y R^8 forman juntos $-O-CH_2O-$;

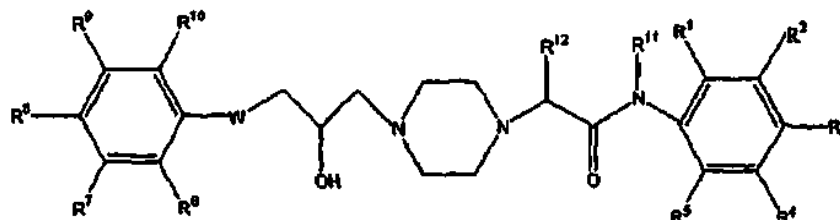
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para reducir el nivel de glucosa en plasma en un mamífero diabético, no diabético, o prediabético.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un cuarto aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R^1 sea metilo, R^4 no sea metilo;

o R^2 y R^3 forman juntos $-OCH_2O-$;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o di-alquilamino inferior; o

R^6 y R^7 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$; o

R^7 y R^8 forman juntos $-O-CH_2O-$;

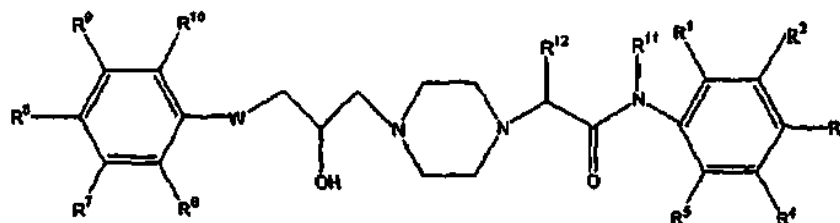
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de un compuesto farmacéutico para reducir el nivel de colesterol total en plasma en un mamífero diabético, no diabético, o prediabético.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un quinto aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R^1 sea metilo, R^4 no sea metilo;

o R^2 y R^3 forman juntos $-OCH_2O-$;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o di-alquilamino inferior; o

R^6 y R^7 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$; o

R^7 y R^8 forman juntos $-O-CH_2O-$;

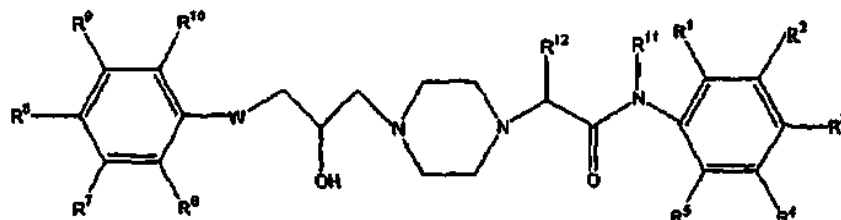
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar la aparición de retinopatía diabética en un mamífero diabético, no diabético, o prediabético.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de una mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un sexto aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R^1 sea metilo, R^4 no sea metilo;

o R^2 y R^3 forman juntos $-OCH_2O-$;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo inferior, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halo, alquitio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, o di-alquilamino inferior; o

R^6 y R^7 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$; o

R^7 y R^8 forman juntos $-O-CH_2O-$;

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

W es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo, para la preparación de un compuesto farmacéutico para aumentar el nivel de colesterol de HDL en plasma en un mamífero diabético, no diabético, o prediabético.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es ranolazina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinacetamida, en forma de mezcla racémica, o un isómero de la misma, o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la composición farmacéutica para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación de liberación inmediata.

En una realización, la composición farmacéutica para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación de liberación sostenida.

En una realización, la composición para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación que tiene aspectos de liberación tanto inmediata como sostenida.

La formulación de liberación sostenida puede proporcionar un nivel en plasma de ranolazina entre 550 y 7500 ng base/ml a lo largo de un periodo de 24 horas.

Ingrediente	Intervalo de peso (%)	Una formulación de ranolazina preferida (mg)
Ranolazina	75	500
Celulosa microcristalina (carga)	10,6	70,7
Copolímero de ácido metacrílico	10,0	66,7
Hidróxido de sodio	0,4	2,7
Hidroxipropil metilcelulosa	2,0	13,3
Estearato de magnesio	2,0	13,3

5 Cuando se trata la diabetes mellitus en un mamífero, la dosificación de un compuesto de Fórmula I puede ser de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg.

5 Cuando se trata la diabetes mellitus en un mamífero, la dosificación de ranolazina puede ser de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg.

10 La administración de ranolazina puede ser útil para reducir las consecuencias negativas de la diabetes, retrasando el inicio del tratamiento con insulina o reduciendo los niveles de HbA1c en un paciente sin producir hipoglucemia.

Breve descripción de las figuras

15 Figura 1. Efecto de ranolazina sobre los niveles de HbA1c.

Figura 2. Resultado principal CARISA: Duración del ejercicio en valle. Esta figura muestra cambios desde el comienzo (en segundos) para diabéticos y no diabéticos con placebo, 750 mg de ranolazina o 1000 mg de ranolazina.

20 Figura 3. CARISA: Duración del ejercicio en pico. Esta figura muestra cambios desde el comienzo (en segundos) para diabéticos y no diabéticos con placebo, 750 mg de ranolazina o 1000 mg de ranolazina.

25 Figura 4. CARISA: Tiempo de ejercicio hasta aparición de angina. Esta figura muestra cambios desde el comienzo (en segundos) en valle y pico para diabéticos y no diabéticos con placebo, 750 mg de ranolazina o 1000 mg de ranolazina.

Figura 5. CARISA: Cambio desde el inicio en HbA1c (todos los pacientes diabéticos). Esta figura muestra el porcentaje de HbA1c para diabéticos con placebo, 750 mg de ranolazina o 1000 mg de ranolazina al comienzo y en el último valor del estudio.

30 Figura 6. CARISA: Cambio desde el inicio en HbA1c (Pacientes diabéticos insulino dependientes frente a no insulino dependientes). Esta figura muestra el porcentaje de HbA1c para diabéticos insulino dependientes y no insulino dependientes con placebo, 750 mg de ranolazina y 1000 mg de ranolazina al comienzo y en el último valor del estudio.

Descripción detallada de la invención

40 La invención proporciona un tratamiento para la diabetes con inhibidores parciales de la oxidación de ácidos grasos de Fórmula I.

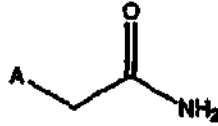
La diabetes, tal como se define en el presente documento, es un estado de enfermedad caracterizado por hiperglucemia; metabolismo alterado de lípidos, hidratos de carbono y proteínas; y un riesgo aumentado de complicaciones de enfermedades vasculares.

45 El control glucémico es la regulación de los niveles de glucosa en sangre.

50 La hemoglobina sufre glucosilación en su resto de valina amino terminal para formar el aducto de glucosil valina de la hemoglobina (HbA1c). Los efectos tóxicos de la hiperglucemia pueden ser el resultado de la acumulación de dichos productos glucosilados de manera no enzimática. La reacción covalente de la glucosa con la hemoglobina también proporciona un método conveniente para determinar un índice integrado del estado glucémico. Por ejemplo, la semivida de la hemoglobina modificada es igual que la del eritrocito (aproximadamente 120 días). Ya que la cantidad de proteína glucosilada es proporcional a la concentración de glucosa y al tiempo de exposición de la proteína a glucosa, la concentración de HbA1c en la circulación refleja el estado glucémico durante un periodo prolongado (de 4 a 12 semanas) antes de la toma de la muestra. Por lo tanto, un aumento de HbA1c del 5 % al 10 % sugiere una
55 duplicación de la concentración media de glucosa prolongada.

Respecto de los compuestos de Fórmula I, se pretende que los siguientes términos y expresiones tengan los significados expuestos a continuación, excepto cuando el contexto en el que se encuentren indique lo contrario.

5 "Aminocarbonilmetilo" se refiere a un grupo que tiene la siguiente estructura:

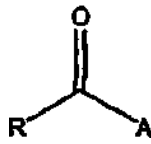


en el que A representa el punto de unión.

10

"Halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Acilo inferior" se refiere a un grupo que tiene la siguiente estructura:



15

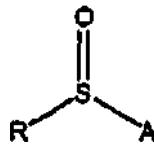
en el que R. es alquilo inferior como se define en el presente documento, y A representa el punto de unión, e incluye grupos tales como acetilo, propanoílo, n-butanoílo y similares.

20 "Alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificada de 1-4 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo.

"Alcoxi inferior " se refiere a un grupo -OR en el que R es alquilo inferior como se define en el presente documento.

25 "Alquitio inferior " se refiere a un grupo -SR en el que R es alquilo inferior como se define en el presente documento.

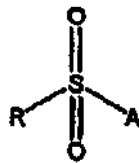
"Alquilsulfinilo inferior " se refiere a un grupo de la fórmula:



30

en el que R es alquilo inferior como se define en el presente documento, y A representa el punto de unión.

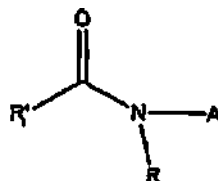
"Alquilsulfonilo inferior" se refiere a un grupo de la fórmula:



35

en el que R es alquilo inferior como se define en el presente documento, y A representa el punto de unión.

40 "N-alquilamido opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que tiene la siguiente estructura:



en el que R es independientemente hidrógeno o alquilo inferior y R' es alquilo inferior como se define en el presente documento, y A representa el punto de unión.

5 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada monorradical ramificada o no ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

- 10 1) un grupo alquilo como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, 15 alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 20 2) un grupo alquilo como se define anteriormente, que está interrumpido por 1-5 átomos o grupos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y -NR_a, donde R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes, opcionalmente pueden estar sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, amino carbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, 25 amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- 3) un grupo alquilo como se define anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes como se definen anteriormente y que también está interrumpido por 1-5 átomos o grupos como se define anteriormente.

30 El término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburos saturada ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1-10 átomos de carbono, más preferentemente 1-6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros del propileno (es decir, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

35 El término "alquileo inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburos saturada ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alquileo sustituido" se refiere a:

- 40 (1) un grupo alquileo como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la 45 definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2; o
- (2) un grupo alquileo como se define anteriormente, que está interrumpido por 1-5 átomos o grupos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y NR_a, donde R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo 50 opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o
- (3) un grupo alquileo como se define anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes como se definen anteriormente y que también está interrumpido por 1-20 átomos como se define anteriormente. Los ejemplos de alquileos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietileno (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), 55 etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares,

60 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde arilo y alquileo se definen en el presente documento. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos aralquilos se ejemplifican por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

65 El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, donde alquilo, alqueno,

alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son como se definen en el presente documento. Los grupos alcoxi preferidos están opcionalmente sustituidos por alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi, y similares.

5 El término "alquitio" se refiere a un grupo R-S-, donde R es como se define para alcoxi.

El término "alquenilo" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tenga preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1-6, preferentemente 1, doble enlace (vinilo). Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂), 1-propileno o alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En caso de que el alquenilo esté unido a nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo como se define anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

15 El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes, pueden estar sustituidos opcionalmente de manera adicional por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferentemente 1-6 sitios de insaturación de acetileno (triple enlace). Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, (-C≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-il, -CH₂C≡CH), y similares. En caso de que el alquinilo esté unido al nitrógeno, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se define anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquitio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes, pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o donde se unen ambos grupos R para formar un grupo heterociclilo (por ejemplo, morfolino). A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "acilamino" se refiere a el grupo -NRC(O)R donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "aciloxi" se refiere al grupo -O(O)C-alquilo, -O(O)C-cicloalquilo, -O(O)C-arilo, -O(O)C-heteroarilo, y -O(O)C-heterociclilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un sólo anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condesados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

A menos que estén restringidos por la definición para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo O-arilo donde el grupo arilo es como se define anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se definen anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se define para arilo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo NRR donde cada R se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, (por ejemplo, benciloxicarbonilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo, o alquinilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo, son como se definen en el presente documento, y pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroalquilo y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos, tales como adamantanilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

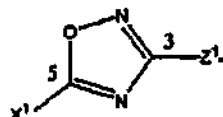
El término "acilo" indica un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático (es decir, insaturado) que comprende de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro de al menos un anillo.

A menos que estén restringidos por la definición para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquinilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo, furilo, oxadiazolio, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, grupos heteroarilo

bicíclicos, tales como indolizino, benzotiazolo, benzooxazolilo, benzotieno, y similares). Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cianolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroarileno" o "heteroarilenilo" se refiere a un dirradical de un grupo heteroarilo como se define anteriormente. Este término se ejemplifica por grupos tales como 3,5-[1,2,4]oxadiazolenilo, 2,4-[1,3]oxazolenilo, 2,5-[1,3]oxazolenilo, 3,5-isoxazolilenilo, 3,4-pirazolenilo, 3,5-pirazolenilo, y similares. Por ejemplo, 3,5-[1,2,4]oxadiazolenilo en el contexto de un compuesto de Fórmula I se representa como:



A menos que estén restringidos por la definición para el sustituyente heteroarilo o heteroarileno, dichos grupos heteroarileno pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionadas de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además por 1-3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo O-heteroarilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monorradical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tienen de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno dentro del anillo.

A menos que estén restringidos por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amonio, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén restringidos por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos de manera adicional por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 o 2. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, y similares.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se define anteriormente, incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se define anteriormente.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se define en el presente documento.

El término "ceto" se refiere a un grupo -C(O)-. El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(S)-. El término "carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

El término "compuesto de Fórmula I" se pretende que abarque los compuestos de la invención como se describen, y

las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, y profármacos de dichos compuestos.

"Isómeros" se refiere a los compuestos que tienen la misma masa atómica y número atómico pero que difieren en una o más propiedades físicas o químicas. Todos los isómeros de los compuestos de Fórmula I están dentro del alcance de la invención.

5 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede o no producirse, y que la descripción incluye casos donde dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de Fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que
10 necesite dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y del estado de enfermedad a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado de enfermedad, el modo de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

- 15
- (i) prevenir la enfermedad, esto es, hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen;
 - (ii) inhibir la enfermedad, esto es, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
 - (iii) aliviar la enfermedad, esto es, producir la regresión de los síntomas clínicos.

20 La expresión "inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos" se refiere a un fármaco o entidad química que inhibe el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Los inhibidores parciales de la oxidación de ácidos grasos induce un cambio metabólico de ácidos grasos a glucosa/lactatos, desplazando la cantidad de energía obtenida a partir del metabolismo relativamente ineficiente de ácidos grasos a energía generada por la más eficiente oxidación de glucosa y lactato. Los "inhibidores de la oxidación de ácidos grasos" también se refiere a compuestos que suprimen la
25 producción de ATP a partir de la oxidación de ácidos grasos, y por consiguiente, estimulan la producción de ATP procedente de la oxidación de glucosa y lactato. En el corazón, la mayor parte de la producción de ATP se adquiere a través del metabolismo de los ácidos grasos. El metabolismo de la glucosa y lactato proporciona una menor proporción de ATP. Sin embargo, la generación de ATP a partir de ácidos grasos es menos eficiente respecto al consumo de oxígeno que la generación de ATP a partir de la oxidación de glucosa y lactato. Por lo tanto, el uso de inhibidores de la oxidación de ácidos grasos da como resultado una mayor producción de energía por molécula de oxígeno consumida, permitiendo que el corazón obtenga energía de manera más eficiente. Los inhibidores de la oxidación de ácidos grasos son especialmente útiles, por lo tanto, para tratar un ambiente isquémico en el que los niveles de oxígeno se reducen.

En muchos casos, los compuestos de esta invención son capaces de formar sales ácidas y/básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de Fórmula I, y los cuales no son biológicamente o de otro modo no deseados. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases inorgánicas
40 incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como aquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, aminas sustituidas con alquilo, aminas disustituidas con alquilo, aminas trisustituidas con alquilo, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, aminas sustituidas con alquenilo, aminas disustituidas con alquenilo, aminas trisustituidas con alquenilo, cicloalquilaminas, dicalquilaminas, tricalquilaminas, aminas sustituidas con cicloalquilo, aminas disustituidas con cicloalquilo, aminas trisustituidas con alquilo, cicloalquenilaminas, dicalquenilaminas, tricalquenilaminas, aminas sustituidas con cicloalquenilo, aminas disustituidas con cicloalquenilo, aminas trisustituidas con cicloalquenilo, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y triaminas mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan de entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y similares. También se incluyen aminas, donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de la amina, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, triisopropil amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina; betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas; teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

65 Tal como se usa en el presente documento, "transportador farmacéuticamente aceptable" incluye a cualquiera y a

5 todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones.

Composiciones farmacéuticas y administración

10 Los compuestos de la invención se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. La invención, por tanto, proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente activos, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluyendo solución acuosa y varios disolventes orgánicos, potenciadores de la permeabilidad, solubilizantes y adyuvantes. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17^a Ed. (1985) y "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patente incorporadas a modo de referencia, incluyendo vía recta, bucal, intranasal y transdérmica, por vía intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto, tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

25 Un modo de administración preferido es parenteral, en particular mediante inyección. Las formas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en suero salino también se usan de manera convencional para inyección, pero menos preferidas en el contexto de la presente invención. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

40 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la invención en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con otros varios ingredientes como se han enumerado anteriormente, según sea necesario, seguido de filtración y esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los varios principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y criodesecación que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración.

50 La administración oral es otra vía para la administración de los compuestos de Fórmula I. La administración puede ser mediante comprimidos, cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. En la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula I, el principio activo se diluye normalmente con un excipiente y/o se atrapa en un transportador de tal forma que la formulación pueda estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, transportador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados.

60 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

65 Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los

5 sistemas de dispensación de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de fármaco de matriz polimérica. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de los Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; 5.616.345; y WO 0013687. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de dispensación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la dispensación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445, y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para dispensación continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

15 Las composiciones se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos de Fórmula I son efectivos frente a un amplio intervalo de dosificación y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 10 mg a 2 g de un compuesto de Fórmula I, más preferentemente, de 10 a 1500 mg, más preferentemente, de 10 a 1000 mg, más preferentemente, de 10 a 700 mg, y para administración parenteral, preferentemente, de 10 a 700 mg de un compuesto de Fórmula I, más preferentemente, de aproximadamente 50 a 200 mg. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto de Fórmula I administrado realmente se determinará por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto que se administra y su actividad relativa, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

25 Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando estas composiciones de preformulación se citan como homogéneas, se pretende indicar que el principio activo está disperso uniformemente a lo largo de la composición, de tal modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

35 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o formarse de otro modo en compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente interno de dosificación y otro externo, este último en forma de un sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirva para resistir la disgregación en el estómago y permitir al componente interno pasar intacto al duodeno o que se retrase la liberación. Puede usarse varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

45 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos, farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describen anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran por la vía oral o nasal respiratoria, para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una máscara facial, o a un respirador intermitente de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvos pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que dispensen la formulación de un modo adecuado.

55 La formulación intravenosa de ranolazina se fabrica mediante un proceso de rellenado aséptico del modo siguiente: En un recipiente adecuado, se disuelve la cantidad necesaria de monohidrato de dextrosa en agua para inyección (API) a aproximadamente un 78 % del peso final del lote. La cantidad necesaria de base libre de ranolazina se añade a la solución de dextrosa con agitación constante. Para facilitar la disolución de ranolazina, el pH de la solución se ajusta a un objetivo de 3,88-3,92 con solución de ácido clorhídrico 0,1 N o 1 N. Adicionalmente, puede utilizarse NaOH 0,1 N o 1,0 N para hacer el último ajuste de la solución al pH diana de 3,88-3,92. Después de disolver la ranolazina, el lote se ajusta al peso final con API. Tras la confirmación de que se han cumplido las especificaciones del proceso, la solución bruta de ranolazina se esteriliza mediante filtración estéril a través de dos filtros estériles de 0,2 µm. A continuación, la solución bruta estéril de ranolazina se rellena asépticamente en viales de vidrio estériles y se tapan asépticamente con tapones estériles. Los viales tratados se sellan a continuación con sellos limpios de aluminio de apertura fácil.

65 Los compuestos de la invención pueden impregnarse sobre una endoprótesis vascular mediante difusión, por ejemplo, o recubrirse sobre la endoprótesis, tal como en forma de gel, por ejemplo, usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica a la luz de la presente divulgación.

En una realización, las composiciones preferidas de la invención se formulan para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente, en especial, formulaciones de liberación sostenida. El compuesto más preferido de la invención es ranolazina, que se llama (±)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2 metoxifenoxi)propil]-l-piperazin-acetamida, o sus isómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables. A menos que se afirme lo contrario, las concentraciones en plasma de ranolazina en la memoria descriptiva y ejemplos se refieren a base libre de ranolazina.

Las formulaciones de liberación sostenida de esta invención están preferentemente en forma de un comprimido que comprenden una mezcla íntima de compuesto y un aglutinante dependiente de pH parcialmente neutralizado que controla la velocidad de disolución en medio acuoso a través del intervalo de pH en el estómago (normalmente de aproximadamente 2) y en el intestino (normalmente aproximadamente 5,5). Un ejemplo de una formulación de liberación sostenida se divulga en las Patentes de los Estados Unidos 6.303.607, 6.479.496, 6.369.062, 6.525.057, las divulgaciones completas de las cuales se incorporan en el presente documento a modo de referencia.

Para proporcionar un compuesto de liberación sostenida, se seleccionan uno o más aglutinantes dependientes de pH para controlar el perfil de disolución del compuesto, de tal forma que la formulación libera el fármaco lenta y continuamente a medida que la formulación pasa a través del estómago y tracto gastrointestinal. La capacidad de control de la disolución del aglutinante (o los aglutinantes) dependiente de pH es en particular importante en formulaciones de liberación sostenida ya que una formulación de liberación sostenida que contiene suficiente compuesto para su administración dos veces al día puede causar efectos secundarios no deseados si el compuesto se libera demasiado rápidamente ("vaciado de la dosis").

En consecuencia, los aglutinantes dependientes de pH adecuados para su uso en esta invención son aquellos que inhiben la liberación rápida del fármaco a partir de un comprimido durante su permanencia en el estómago (donde el pH es menor de aproximadamente 4,5), y que promueve la liberación de una cantidad terapéutica de compuesto a partir de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal inferior (donde el pH es generalmente mayor de aproximadamente 4,5). Muchos materiales conocidos en la técnica farmacéutica como aglutinantes "entéricos" y agentes de recubrimiento tienen las propiedades de disolución de pH deseadas. Estos incluyen derivados de ácido ftálico, tales como derivados del ácido ftálico de polímeros y copolímeros de vinilo, hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, acetatos de celulosa, acetatos de hidroxalquilcelulosa, éteres de celulosa, acetatos de alquilcelulosa, y los ésteres parciales de los mismos, y polímeros y copolímeros de ácidos alquilacrílicos inferiores y acrilatos de alquilo inferiores, y los ésteres parciales de los mismos.

Los materiales aglutinantes dependientes de pH preferidos que pueden usarse en conjunción con el compuesto para crear una formulación de liberación sostenida son copolímeros de ácido metacrílico. Los copolímeros de ácido metacrílico son copolímeros de ácido metacrílico con ésteres de acrilato o metacrilato neutros, tales como acrilato de etilo o metacrilato de metilo. Un copolímero más preferido, es el copolímero de ácido metacrílico, Tipo C, USP (que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo que tiene entre un 46,0 % y un 50,6 % de unidades de ácido metacrílico). Dicho copolímero esta disponible comercialmente, a través de Röhm Pharma como Eudragit® L100-55 (como un polvo) o L30D-55 (como una dispersión en agua al 30 %). Otros materiales aglutinantes dependientes de pH que pueden usarse solos o en combinación en una forma de dosificación de formulación de liberación sostenida incluyen ftalato de hidroxopropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato polivinilpirrolidona, y similares.

Pueden usarse uno o más aglutinantes independientes de pH en formulaciones de liberación sostenida en formas de dosificación oral. Cabe destacar que los aglutinantes dependientes de pH y agentes de mejora de la viscosidad tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, ésteres de poli(met)acrilatos neutros, y similares, pueden no proporcionar por sí mismos el control de disolución requerido proporcionado por los aglutinantes dependientes de pH identificados. Los aglutinantes independientes de pH pueden presentarse en la formulación de esta invención en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 % en peso, y preferentemente en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente un 1 a aproximadamente un 3 % en peso y más preferentemente de aproximadamente un 2,0 % en peso.

Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto preferido de la invención, ranolazina, es relativamente insoluble en soluciones acuosas que tengan un pH por encima de aproximadamente 6,5, mientras que la solubilidad comienza a incrementarse drásticamente por debajo de aproximadamente pH 6.

Tabla 1

Solución pH	Solubilidad (mg/ml)	USP Clase de Solubilidad
4,81	161	Libremente Soluble
4,89	73,8	Soluble
4,90	76,4	Soluble
5,04	49,4	Soluble
5,35	16,7	Poco Soluble

5,82	5,48	Ligeramente soluble
6,46	1,63	Ligeramente soluble
6,73	0,83	Muy ligeramente soluble
7,08	0,39	Muy ligeramente soluble
759 (agua no tamponada)	0,24	Muy ligeramente soluble
7,79	0,17	Muy ligeramente soluble
12,66	0,18	Muy ligeramente soluble

El incremento del contenido de aglutinante dependiente de pH en una formulación disminuye la velocidad de liberación de la forma de liberación sostenida del compuesto de la formulación a pH inferior a 4,5 típico del pH encontrado en el estómago. El recubrimiento entérico formado por el aglutinante es menos soluble e incrementa la velocidad de liberación relativa por encima de pH 4,5, donde la solubilidad del compuesto es inferior. Una adecuada selección del aglutinante dependiente del pH permite una velocidad de liberación más rápida del compuesto de la formulación por encima de pH 4,5, mientras que afecta en gran medida a la velocidad de liberación a pH bajo. La neutralización parcial del aglutinante facilita la conversión del aglutinante a una película similar al látex que se forma alrededor de los gránulos individuales. En consecuencia, el tipo y la cantidad del aglutinante dependiente de pH y la cantidad de la composición de neutralización parcial se escogen para controlar estrechamente la velocidad de disolución del compuesto a partir de la formulación.

Las formas de dosificación de esta invención deben tener una cantidad de aglutinantes dependientes de pH suficiente para producir una formulación de liberación sostenida a partir de la cual la velocidad de liberación del compuesto se controla, de tal forma que a pH bajos (por debajo de aproximadamente 4,5) la velocidad de disolución se frena de manera significativa. En el caso de copolímero de ácido metacrílico de tipo C, USP (Eudragit® L 100-55), una cantidad adecuada de aglutinante dependiente de pH es entre un 5 % y un 15 %. En aglutinante dependiente de pH tendrá de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 % de los grupos carboxilo del aglutinante de ácido metacrílico neutralizados. Sin embargo, se prefiere que el grado de neutralización esté en el intervalo de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 6 %. La formulación de liberación sostenida también puede contener excipientes farmacéuticos mezclados de manera íntima con el compuesto y el aglutinante dependiente de pH. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, aglutinantes dependientes de pH o agentes formadores de película, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, ésteres de poli(met)acrilato neutros (por ejemplo, los copolímeros de metacrilato de metilo/acrilato de metilo, vendidos con el nombre comercial Eudragit® NE de Röhm Pharma, almidón, gelatina, azúcares, carboximetilcelulosa y similares. Otros excipientes farmacéuticos útiles incluyen diluyentes, tales como lactosa, manitol, almidón seco, celulosa microcristalina y similares; agentes tensioactivos, tales como ésteres de polioxietileno de sorbitán, ésteres de sorbitán y similares; y agentes colorantes y agentes aromatizantes. Los lubricantes (tales como talco y estearato de magnesio) y otros adyuvantes para la formación de comprimidos están también presentes de modo opcional.

Las formulaciones de liberación sostenida de esta invención tienen un contenido de compuesto activo por encima del 50 % en peso a aproximadamente un 95 % o más en peso, más preferentemente, entre aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 90 % en peso y lo más preferentemente, de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 80 % en peso; un contenido de aglutinante dependiente de pH de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 %, preferentemente entre un 5 % y un 25 %, y más preferentemente entre un 5 % y un 15 %; comprendiendo el resto de la forma de dosificación aglutinantes independientes de pH, cargas y otros excipientes opcionales.

Una formulación de liberación sostenida particularmente preferida de esta invención se muestra a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2.

Ingrediente	Intervalo de peso (%)	Intervalo preferido (%)	Más preferido
Principio activo	50-95	70-90	75
Celulosa microcristalina (carga)	1-35	5-15	10,6
Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12,5	10,0
Hidróxido de sodio	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
Hidroxipropil metilcelulosa	0,5-5,0	1-3	2,0
Estearato de magnesio	0,5-5,0	1-3	2,0

Las formulaciones de liberación sostenida de esta invención se preparan del modo siguiente: se mezclan íntimamente (mezcla en seco) compuesto y aglutinante dependiente de pH y cualquier excipiente opcional. La mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se rocía en el polvo mezclado. El granulado se seca, controla, mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio) y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25 % de disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores).

Los comprimidos resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional con fines de identificación, enmascaradores del sabor y para mejorar la facilidad de tragado. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad en el intervalo de entre un 2 % y un 4 % del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de dimetilaminoetil metacrilato/ metil-butil metacrilato- Eudragit® E - Röhm. Pharma), y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

Los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para aguantar una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán de 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. Preferentemente, los comprimidos incluirán cantidades de base libre de compuesto en el intervalo de 400-600 mg, 650-850 mg, y 900-1100 mg.

Para influenciar la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene compuesto está húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezclado, es decir, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a solución de hidróxido de sodio, estará en el intervalo de 1 a 10 minutos y preferentemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, se retiran las partículas del granulador y se colocan en un lecho de secado de fluidos para secarlos a aproximadamente 60 °C.

Se ha descubierto que estos métodos producen formulaciones de liberación sostenida que proporcionan picos de niveles en plasma más bajos y concentraciones en plasma efectivas de compuesto durante hasta 12 horas y más después de la administración, cuando el compuesto se usa como su base libre, en vez de la sal de diclorhidrato más común farmacéuticamente o como otra sal o éster. El uso de la base libre proporciona al menos una ventaja: La proporción de compuesto en el comprimido puede aumentarse, ya que el peso molecular de la base libre es solo el 85 % del diclorhidrato. De este modo, la dispensación de una cantidad efectiva de compuesto se logra a la vez que limita el tamaño físico de la dosis unitaria.

Utilidad y ensayo

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento son efectivas en el tratamiento de la diabetes.

La prueba de actividad se lleva a cabo como se describe en los Ejemplos a continuación, y mediante los métodos evidentes para un experto en la técnica.

Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar esta invención. Los Ejemplos no pretenden en modo limitar el alcance de esta invención, pero se proporcionan para mostrar cómo preparar y usar los compuestos de esta invención. En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados centígrados.

Los Ejemplos 1-9 ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I.

EJEMPLO 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Cantidad	
Ingrediente	(mg/cápsula)
Principio activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y rellenan en cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 2

Se prepara una fórmula de comprimido usando los ingredientes a continuación:

INGREDIENTE	(mg/COMPRIMIDO)
Principio activo	25,0
Celulosa microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

EJEMPLO 3

Se prepara una formulación de polvo seco para inhalación que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

5 El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

EJEMPLO 4

10 Los comprimidos, conteniendo cada un 30 mg de principio activo, se preparan del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como solución en agua estéril al 10 %)	4,0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

15 El principio activo, almidón y celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla US del Nº 20 y se mezclan intensamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que se pasan a continuación a través de un tamiz de malla 16 US. Los gránulos producidos de este modo se secan de 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla US 16. El carboximetil almidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla US del Nº 30, se añaden a los gránulos, que después del mezclado se comprimen en una máquina de formación de comprimidos para producir tabletas que pesan cada una 120 mg.

EJEMPLO 5

Los supositorios, conteniendo cada un 25 mg de principio activo, se preparan del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados a	2.000 mg

25 El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla US del Nº 60 y se suspenden en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde para supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se dejan enfriar.

EJEMPLO 6

30 Las suspensiones, cada una conteniendo 50 mg de principio activo por cada dosis de 5,0 ml se preparan del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetil celulosa sódica (11 %)	50,0 mg
Celulosa microcristalina (89 %)	
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg).
Aroma y color	c.s.
Agua purificada a	5,0 ml

35 El principio activo, la sacarosa y la goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla US del Nº 10, y después se mezclan con una solución preparada previamente de la celulosa microcristalina y la carboximetil celulosa sódica en agua. El benzoato de sodio, el aroma y el color se diluyen con parte del agua y se añaden con agitación. Se añade agua en cantidad suficiente para producir el volumen necesario.

EJEMPLO 7

Puede prepararse una formulación subcutánea del modo siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

5 EJEMPLO 8

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Cantidad
Principio activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 1,0 ml
Nitrógeno gas, NF	c.s.

10 EJEMPLO 9

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	gramos
Principio activo	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Petrolato	0,10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. hasta 100

- 15 Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y calientan a 60 °C con agitación. Se añade a continuación una cantidad de agua suficiente a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y se añade una c.s. de agua hasta 100 g.

EJEMPLO 10

20

Se preparan comprimidos de liberación sostenida que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Intervalo de peso (%)	Una formulación de ranolazina preferida (mg)
Ranolazina	75	500
Celulosa microcristalina (carga)	10,6	70,7
Copolímero de ácido metacrílico	10,0	66,7
Hidróxido de sodio	0,4	2,7
Hidroxipropil metilcelulosa	2,0	13,3
Estearato de magnesio	2,0	13,3

- 25 Se mezclan íntimamente (mezclado en seco) el compuesto y el aglutinante dependiente de pH y cualquier excipiente opcional. La mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se rocía en el polvo mezclado. El granulado se seca, controla, mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio) y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25 % de disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores).
- 30

- Los comprimidos resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional con fines de identificación, enmascaradores del sabor y para mejorar la facilidad de tragado. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad en el intervalo de entre un 2 % y un 4 % del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de dimetilaminoetil metacrilato/ metil-butil metacrilato- Eudragit® E - Röhm.
- 35

Pharma), y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

5 Los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para aguantar una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán de 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. Preferentemente, los comprimidos incluirán cantidades de base libre de compuesto en el intervalo de 400-600 mg, 650-850 mg, y 900-1100 mg.

10 Para influenciar la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene compuesto está húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezclado, es decir, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a solución de hidróxido de sodio, estará en el intervalo de 1 a 10 minutos y preferentemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, se retiran las partículas del granulador y se colocan en un lecho de secado de fluidos para secarlos a aproximadamente 60 °C.

15 EJEMPLO 11

Ensayos de hemoglobina A1c:

20 Se ensayaron los niveles de HbA1c siguiendo una modificación del método de Phillipov (Components of total measurement error for hemoglobin A1c determination. Phillipov, G., et al. Clin. Chem. (2001), 47(10):1851). (véase la Figura 1).

EJEMPLO 12

Niveles de triglicéridos

25 Los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO y suspendidos en tilosa al 0,5 %, se administran peroralmente mediante un tubo faríngeo a hámsteres dorados sirios. Para determinar la actividad CETP, se toman muestras de sangre (aproximadamente 250.µl) mediante punción retroorbital antes del comienzo del experimento. Los
30 compuestos se administran a continuación peroralmente usando un tubo faríngeo. Se administran volúmenes idénticos de disolvente sin compuestos a los animales control. A continuación, se somete a ayuno a los animales. Posteriormente, a varios tiempos, hasta 24 horas tras la administración de los compuestos, se toman muestras de sangre mediante punción del plexo venoso retroorbital.

35 Las muestras de sangre se coagulan mediante incubación a 4 °C durante la noche. Las muestras se centrifugan a continuación a 6000 X.g durante 10 minutos. La concentración de colesterol y triglicéridos en el suero resultante se determina usando modificaciones de ensayos enzimáticos disponibles comercialmente (colesterol enzimático 14366 Merck, triglicéridos 14364 Merck).

40 EJEMPLO 13.

Para estudiar las acciones antidiabéticas de los compuestos, puede inducirse diabetes mellitus insulino dependiente mediante destrucción química del páncreas con una inyección i.v. de STZ (60 mg/kg, a los controles se les puede
45 administrar vehículo salino). El volumen de la inyección es equivalente a 0,1 ml/100 g de peso corporal. La inyección se dispensa en la vena yugular precanalada de ratas Sprague Dawley macho jóvenes (190-220 g) (ver a continuación el procedimiento). Se implantan al mismo tiempo minibombas osmóticas por vía subcutánea (ver a continuación el procedimiento) para dispensar fármacos a una velocidad constante durante el transcurso del estudio. Dependiendo de la duración del estudio, puede necesitar implantarse una segunda minibomba.

50 Para confirmar el estado diabético, se toma una muestra de sangre de los animales a través de la cola (corte en el extremo de la cola) y se determina su nivel de glucosa. Los animales con niveles de glucosa por encima de 13 mM se consideran diabéticos y se asignan al azar en 4 grupos. Dos grupos reciben inyecciones de insulina por vía subcutánea a diario para lograr el control parcial de la glucosa (niveles de glucosa en ayunas aproximadamente del 50 % de animales diabéticos no controlados). Uno de los grupos diabéticos parcialmente controlados se trata con el compuesto
55 de ensayo. Además, se incluyen dos grupos no diabéticos, uno recibe el compuesto de ensayo y otro no. Ninguno de los grupos no diabéticos recibe insulina.

60 De manera semanal, se toman muestras de sangre de 500 µL mediante sangrado retroorbital, en animales anestesiados con isofluorano para las determinaciones siguientes: glucosa en sangre, ácidos grasos no esterificados en suero, triglicéridos en suero, HbA1c, insulina en suero, colesterol total, colesterol de HDL, y concentraciones en suero del compuesto de ensayo. El peso corporal también se mide semanalmente.

Una vez alcanzado HbA1c estable, se termina el estudio. Cuando se establece, se canulan los animales en la arteria carótida siguiendo técnicas asépticas. La presión sanguínea se mide en ratas despiertas y anestesiadas. Al día
65 siguiente, se efectúa una prueba de tolerancia a glucosa oral. Una prueba de tolerancia a glucosa oral incluye administrar 1 g de glucosa/kg por sonda nasogástrica.

Se recogen muestras de sangre arterial (0,3 ml) a través del catéter yugular que se usó anteriormente para medir la presión sanguínea, antes de y a los 10, 20, 30 y 60 minutos después de la exposición a glucosa y el plasma se separa para los ensayos de glucosa e insulina.

5 Introducción de diabetes STZ e implante de minibombas osmóticas.

Con anestesia de isofluorano, la cola de las ratas se lava con agua tibia seguida de etanol. Se efectúa una inyección venosa de STZ o suero salino con anestesia, usando agujas y jeringuilla estériles y soluciones esterilizadas por filtrado. Después de la inyección i.v., se aplica presión a la zona para evitar el sangrado, y el animal se coloca en una jaula limpia con lecho estéril. Además de la inyección de STZ o suero salino, se implantan minibombas por vía subcutánea en la región del cuello al comienzo del tiempo de anestesia. Si el estudio continúa más allá de 4 semanas, se efectúa un segundo implante. Básicamente, se afeita y limpia extensivamente una pequeña zona del cuello con una solución yodada, se efectúa una pequeña incisión de 1 cm usando un bisturí en la capa dérmica y se inserta la bomba asépticamente en el espacio subcutáneo. La incisión se cierra a continuación con 1-2 grapas quirúrgicas según sea necesario.

Implante de catéter en la arteria carótida para medir la presión sanguínea e implementar la prueba de tolerancia a glucosa oral.

Siguiendo condiciones usando técnicas e instrumentos estériles, se tumba sobre el lomo a una rata anestesiada con la cabeza hacia el cirujano y se aplica pomada lubricante en ambos ojos. Se hace una incisión de línea media a lo largo del cuello para exponer la arteria carótida común izquierda. Se efectúa un túnel para el catéter usando disección roma en el bolsillo subcutáneo de la sección dorsal del cuello donde se externaliza. Se usan fórceps semicurvados para aislar la arteria y se pasan conductos de plástico blandos bajo la porción posterior de la arteria para impedir temporalmente el flujo sanguíneo a la arteria aislada. La porción anterior de la arteria carótida externa se liga con un trozo de sutura de seda 4-0 y se crea una tensión ligera en la arteria anclando un par de hemostatos a los extremos del material de sutura. La carótida externa se semitranscciona y se inserta un catéter de 0,033 o 0,040 mm de D.E. y se empuja hacia la aorta (aproximadamente 2-3 cm de profundidad) Se ata el catéter en su sitio, se asegura al músculo pectoral para evitar la retirada del catéter, y la porción anterior de la carótida externa se liga de manera permanente y se observa para cualquier fuga de sangre. Externamente, el catéter se ata a la parte trasera del cuello y se ata un trozo de sutura alrededor del nudo dejando ambos extremos de aproximadamente 5 cm (2 pulgadas) para recuperación debajo de la piel. El catéter anudado se retrae bajo la piel para evitar que la rata tire de él y lo saque. Para las medidas de presión sanguínea, el catéter se conecta a un transductor de presión y un sistema de adquisición. Para la prueba de tolerancia a la glucosa en sangre, el catéter se conecta a una aguja y jeringa para recoger muestras de sangre.

35 EJEMPLO 14

Para estudiar las acciones antidiabéticas de los compuestos, se induce la diabetes mellitus insulino dependiente mediante destrucción química del páncreas con una inyección i.v. de STZ (60 mg/kg, a los controles se les administra vehículo salino). El volumen de la inyección es equivalente a 0,1 ml/100 g de peso corporal. La inyección se dispensa en la vena yugular precanulada de ratas Sprague Dawley macho jóvenes (280-300 g) con 2 catéteres implantados quirúrgicamente en la vena yugular y la arteria carótida externa. Para confirmar el estado diabético, se toma una muestra de sangre de los animales a través de la cánula y se determina su glucosa en sangre. Los animales con niveles de glucosa por encima de 13 mM se consideran diabéticos. El catéter preimplantado se enjuaga a diario con suero salino heparinizado para mantener la permeabilidad. Una semana tras la inducción de la diabetes, se somete a las ratas a estudios farmacocinéticos con los compuestos de la invención. Se recuperan los catéteres de debajo de la piel y se prueba su permeabilidad. Se conecta un tapón de inyección a un conjunto IV del calibre 19, se rellena con salino heparinizado al 0,1 % y se inserta el extremo de la aguja en el catéter. El compuesto de ensayo (o compuestos) se administra a través del catéter de la vena yugular por inyección de bolo in infusión uniforme, o por sonda oral (1 ml/kg y 2 ml/kg, respectivamente). En 10 puntos temporales, usando 5-6 animales, se retiran 300 µl de sangre de la línea en la arteria carótida y se enjuaga con 300 µl de suero salino para sustituir el volumen de sangre. 300 µl de sangre a 10 puntos temporales de un animal de 300 gramos representa ~ 10 % del volumen total de sangre. So se retira una muestra de sangre de 24 horas, los catéteres se anudan a nivel de la piel y se devuelven a sus jaulas. Finalmente se les sacrifica a las 24 horas mediante exanguinación bajo anestesia para recoger la última muestra de sangre. Si no hay muestra de 24 horas, se sacrifica a los animales mediante exanguinación bajo anestesia en la última recogida de sangre.

EJEMPLO 15

60 Rendimiento en ejercicio y hemoglobina A1c en paciente de angina con diabetes

El estudio CARISA (Evaluación de Combinación de Ranolazina en Angina Estable, por sus siglas en inglés *Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) aleatorizó 823 pacientes sintomáticos crónicos con agina en tratamiento con diltiazem, atenolol o amlodipina a ranolazine 750 mg, 1000 mg o placebo en un estudio paralelo a doble ciego de 12 semanas. Se efectuaron pruebas de cinta de correr de Bruce modificadas al inicio y después de 2, 6 y 12 semanas de tratamiento en niveles valle y pico en plasma. La formulación de ranolazina usada en este estudio es

la mostrada en el Ejemplo 10.

La ranolazina prolongó la duración del ejercicio (DE) de manera similar en pacientes diabéticos (D) y no diabéticos (ND) en valle (Figura 2) y pico (Figura 3). La dosis de 750 mg de ranolazina prolongó la duración del ejercicio a concentraciones valle del fármaco en 29 segundos en pacientes diabéticos con angina y en 22 segundos en pacientes no diabéticos con angina. La dosis de 1000 mg de ranolazina prolongó la duración del ejercicio a concentraciones valle del fármaco en 34 segundos en pacientes diabéticos con angina y en 21 segundos en pacientes no diabéticos con angina.

El tiempo hasta angina aumentó con ranolazina (Figura 4) y la frecuencia de angina disminuyó. La mejoría con ranolazina no fue significativamente distinta en pacientes D frente a ND (valores de p para tratamiento por interacción con diabetes > 0,26). Los eventos adversos fueron similares: Un 25 %, un 25 % y un 34% de D tuvieron al menos un evento adverso con placebo, ranolazina 750 y 1000 mg respectivamente frente a 27 %, 33 %, y 32 % en pacientes ND.

La ranolazina 750 y 1000 mg se asociaron con una reducción media absoluta de HbA1c de 0,48 puntos porcentuales y 0,70 puntos porcentuales, respectivamente, en comparación con placebo a las 12 semanas ($p < 0,01$) (Figura 5). Las reducciones fueron mayores en los pacientes con insulina (0,8 y 1,1 puntos porcentuales, respectivamente) (Figura 6). Los valores de glucosa y triglicéridos para los pacientes diabéticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Valores de glucosa y triglicéridos (todos los pacientes diabéticos)				
		Placebo	RAN 750 mg	RAN 1000 mg
Glucosa (mg/dl)				
	Inicio	177,8 ± 10,8	168 ± 8,0	165,2 ± 7,8
	Cambio desde el inicio	1,2 ± 7,1	8,08 ± 8,8	1,7 ± 7,2
Triglicéridos (mg/dl)				
	Inicio	233,0 ± 56,8	192,0 ± 14,5	196 ± 17,5
	Cambio desde el inicio	26,3 ± 21,2	21,2 ± 13,5	-7,3 ± 9,3
Todos los valores son Media ± ETM				

EJEMPLO 16

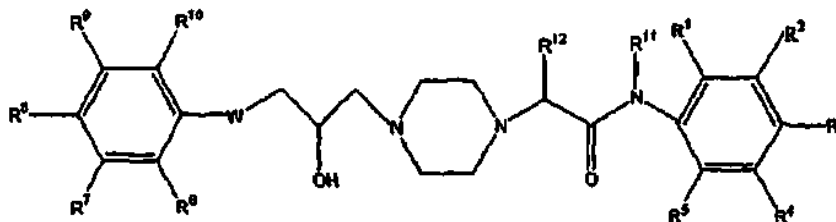
Parámetros de carbohidratos y lípidos en MARISA y CARISA

La ranolazina (RAN), un miembro de un nuevo tipo de fármacos que inhiben parcialmente la oxidación de ácidos grasos (pFOX), aumentó la capacidad de ejercicio en cinta de correr en pacientes con angina crónica tanto sola (MARISA, N= 191) y cuando se añadió a un antecedente de terapia anti-angina con atenolol, diltiazem o amlodipina (CARISA, N= 823). La frecuencia de angina y consumo de nitroglicerina se redactaron para ranolazina. La formulación de ranolazina usada en los estudios CARISA y MARISA fue la mostrada en el Ejemplo 10. Los eventos adversos comunicados con mayor frecuencia (mareo, estreñimiento y náuseas) fueron generalmente leves y sucedieron en menos del 10 % de los pacientes. El uso potencial de ranolazina en diabéticos es de interés ya que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes de angina tiene diabetes.

La eficacia y tolerancia de ranolazina fueron similares en pacientes diabéticos y no diabéticos tanto en MARISA como en CARISA. En los pacientes diabéticos en CARISA (N=131), ranolazina 750 y 1000 mg se asociaron con una reducción absoluta media en HbA1c de 0,48 puntos porcentuales y 0,70 puntos porcentuales, respectivamente, en comparación con placebo a las 12 semanas (cada $p < 0,01$). Las reducciones frente a placebo fueron mayores en aquellos pacientes con insulina (N=31; 0,84 y 1,05 puntos porcentuales), en 750 y 1000 mg ($p < 0,02$ y $p < 0,01$), respectivamente. La glucosa en ayunas no se vio afectada por ranolazina en pacientes diabéticos en CARISA, independientemente del tratamiento con insulina; se comunicó un episodio hipoglucémico en placebo y uno en ranolazina. Después de 12-24 meses de tratamiento de etiqueta abierta, HbA1c disminuyeron desde el inicio en los pacientes diabéticos en 1,1 puntos porcentuales. Durante las 12 primeras semanas de tratamiento con ranolazina de pacientes diabéticos en CARISA, el colesterol de LDL medio total aumentó en hasta 16 y 11 mg/dl, respectivamente; sin embargo, debido a los aumentos medios en colesterol de HDL de hasta 5 mg/dl, la relación HDL/LDL cambió poco. Después de 3 años de tratamiento de etiqueta abierta en la población diabética combinada de MARISA/CARISA, el colesterol de LDL total disminuyó desde el inicio, mientras que el colesterol de HDL aumentó.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

5

en la que:

- 10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, trifluorometilo, halo, alquilitio C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ o N-alquilamido opcionalmente sustituido, siempre que cuando R¹ sea metilo, R⁴ no sea metilo; o R² y R³ formen juntos -OCH₂O-;
- 15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, acilo que tiene un grupo alquilo C₁₋₄, aminocarbonilmetilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, halo, C₁₋₄ alquilitio, alquilsulfinilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄; o R⁶ y R⁷ forman juntos -CH=CH-CH=CH-; o R⁷ y R⁸ forman juntos -OCH₂O-;
- 20 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y W es oxígeno o azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o un isómero del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para

- 25 (i) tratar la diabetes en un mamífero,
 (ii) reducir el nivel de HbA1c en plasma en un mamífero diabético, no diabético o prediabético,
 (iii) reducir el nivel de glucosa en plasma en un mamífero diabético, no diabético o prediabético,
 (iv) reducir el nivel total de colesterol en plasma en un mamífero diabético, no diabético o prediabético,
 (v) retrasar la aparición de retinopatía diabética en un mamífero diabético, no diabético o prediabético, o
 (vi) aumentar el nivel en plasma de colesterol de HDL en un mamífero diabético, no diabético o prediabético.
- 30 2. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula I, es ranolacina, que se denomina N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2- hidroxil-3-(2-metoxifenoxi) propil]-1-piperazinacetamida, en forma de una mezcla racémica, o un isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 3. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación de liberación inmediata.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación de liberación sostenida.

40 5. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición para tratar la diabetes en un mamífero está en forma de una formulación que tiene aspectos de liberación tanto inmediata como sostenida.

6. El uso de la reivindicación 4, en el que el compuesto de Fórmula I es ranolazina.

45 7. El uso de la reivindicación 6, en el que la formulación de liberación sostenida comprende:

Ingrediente	Intervalo de peso (%)
Ranolazina	75
Celulosa microcristalina (carga)	10,6
Copolímero de ácido metacrílico	10,0
Hidróxido de sodio	0,4
Hidroxipropil metilcelulosa	2,0
Estearato de magnesio	2,0

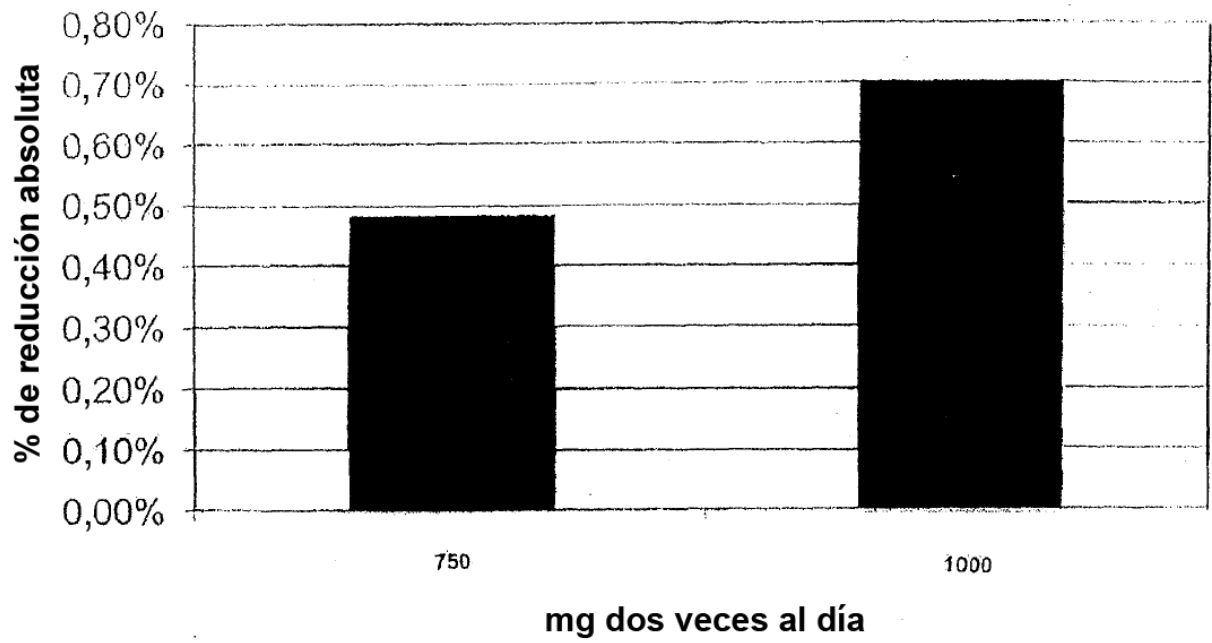
8. El uso de la reivindicación 7, en el que la formulación de liberación sostenida comprende:

Ingrediente	Formulación de ranolazina (mg)
Ranolazina	500
Celulosa microcristalina (carga)	70,7
Copolímero de ácido metacrílico	66,7
Hidróxido de sodio	2,7
Hidroxipropil metilcelulosa	13,3
Estearato de magnesio	13,3

9. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el mamífero es un ser humano.

5

Figura 1. Efecto de Ranolazina en niveles de HbA1c



Punto final primario de CARISA: Duración del ejercicio en valle

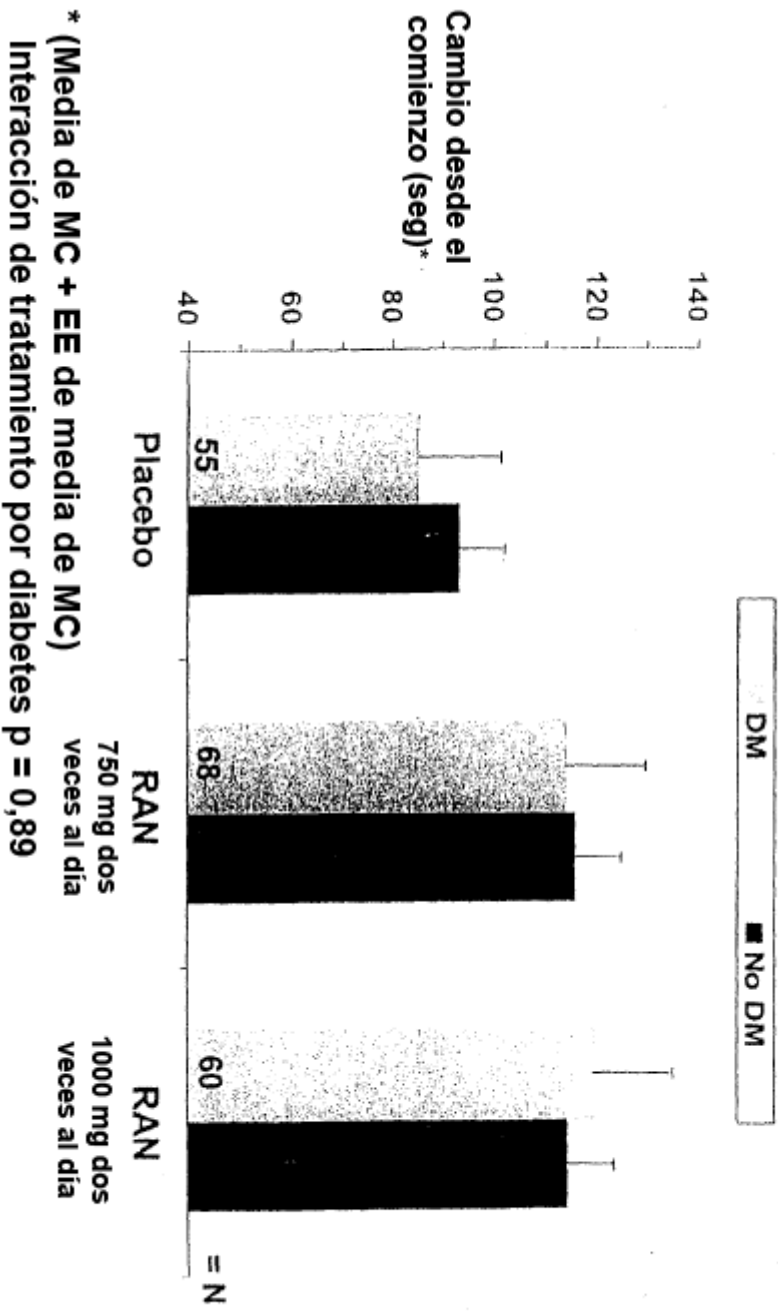


Figura 2

CARISA: Duración del ejercicio en pico

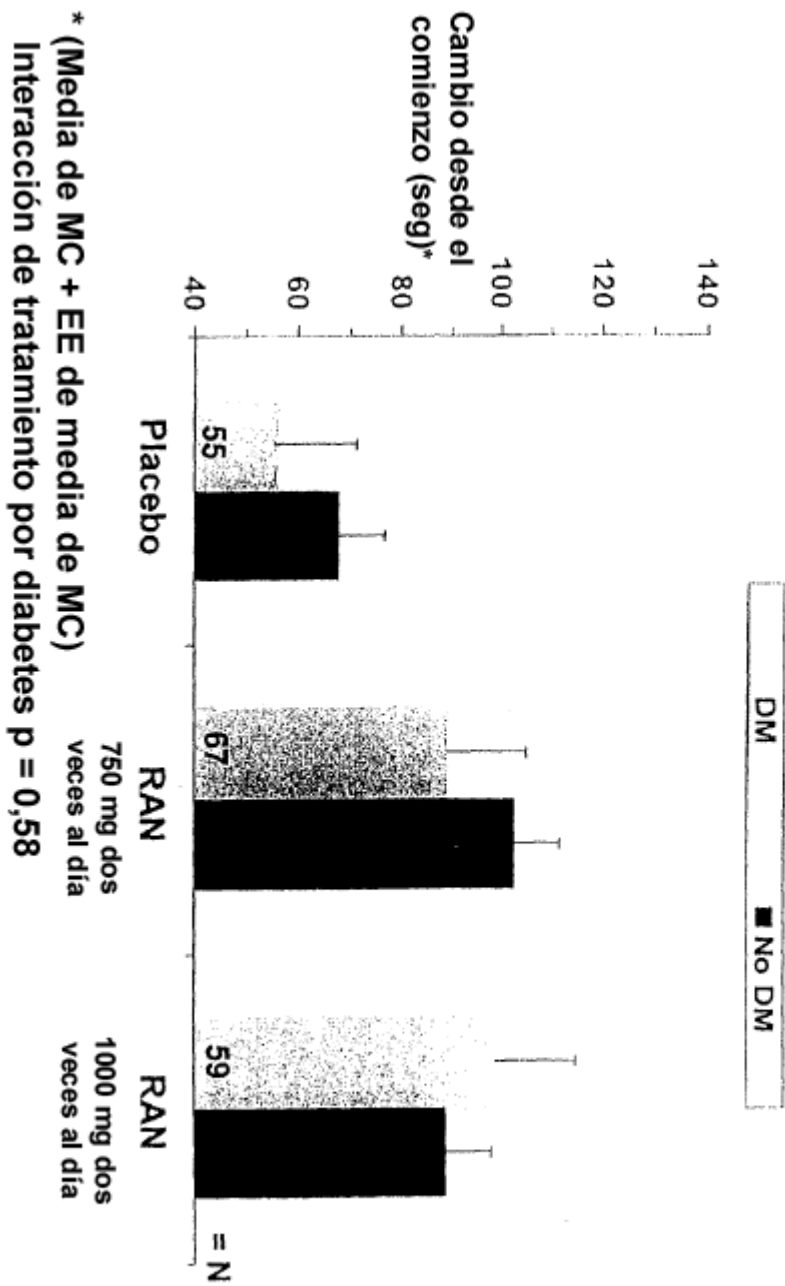
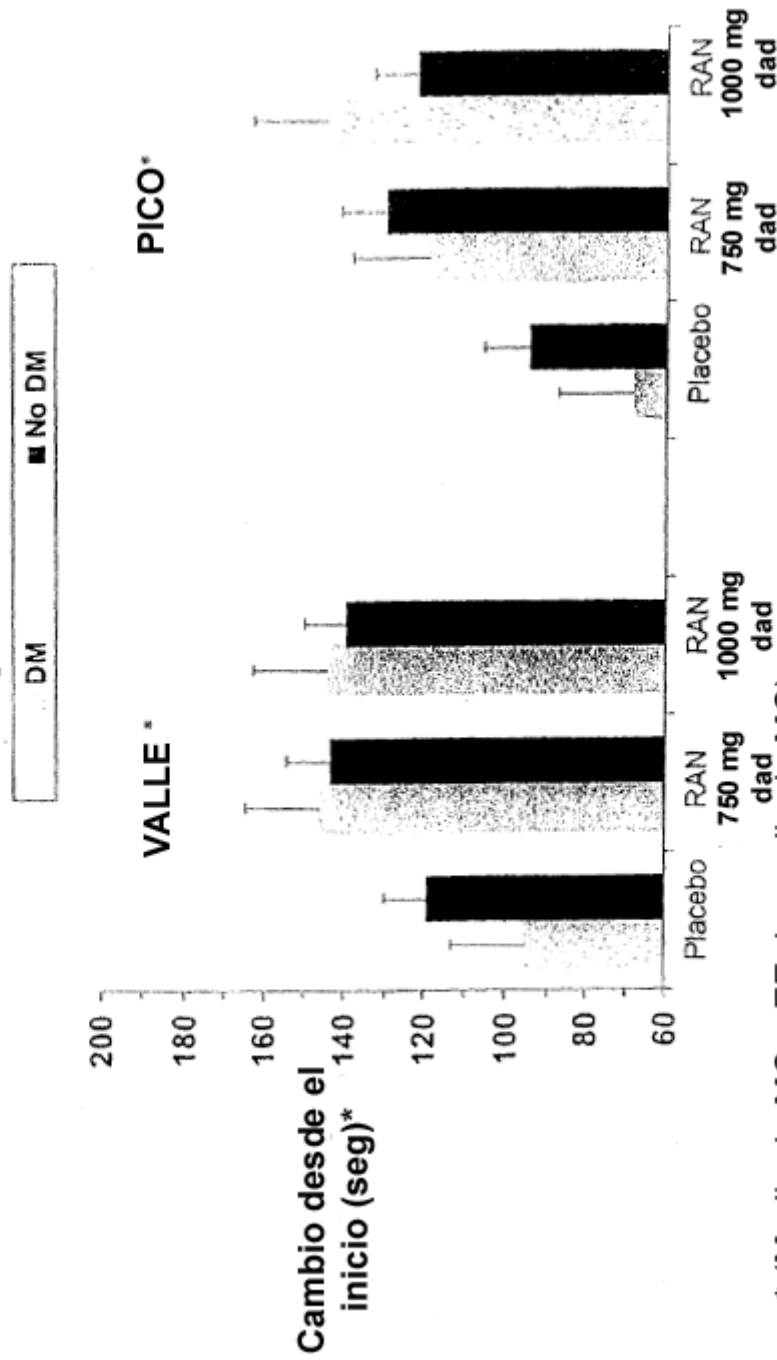


Figura 3

CARISA: Tiempo de ejercicio hasta aparición de angina

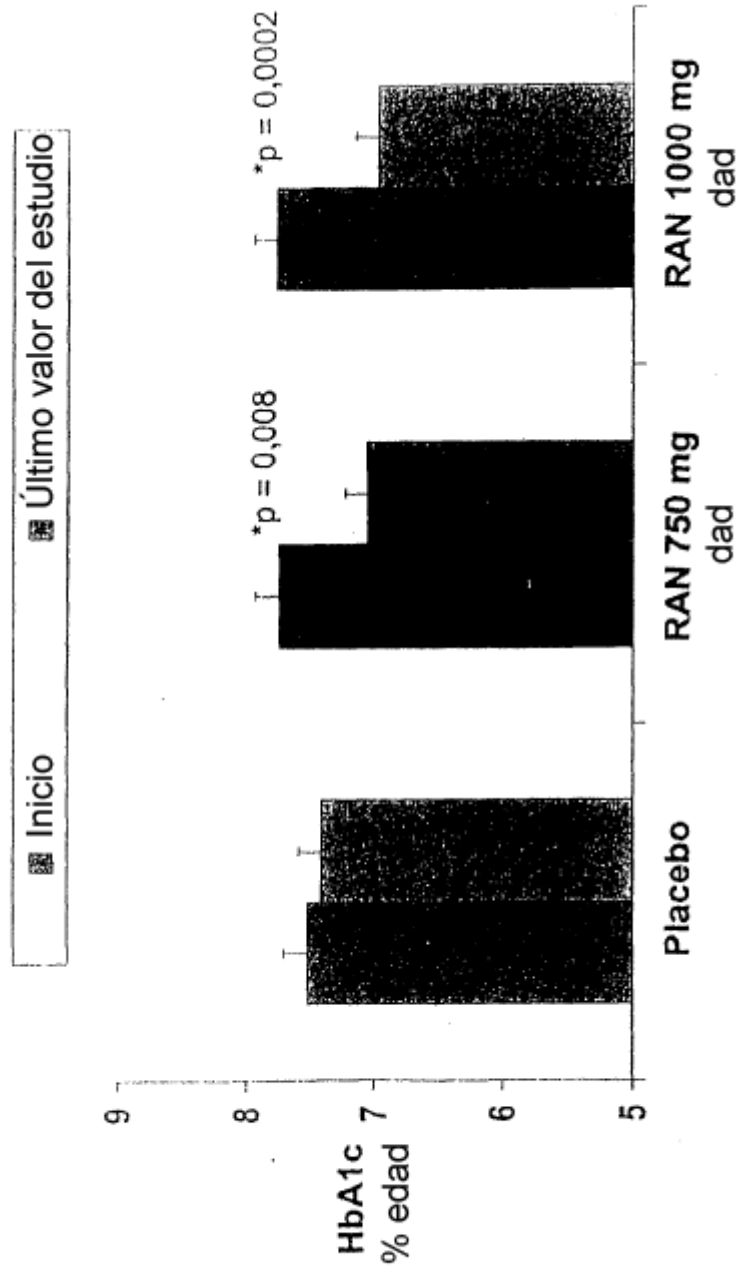


* (Media de MC + EE de media de MC)

** Interacción de tratamiento por diabetes $p = 0,54$ en valle; $p = 0,26$ en pico

Figura 4

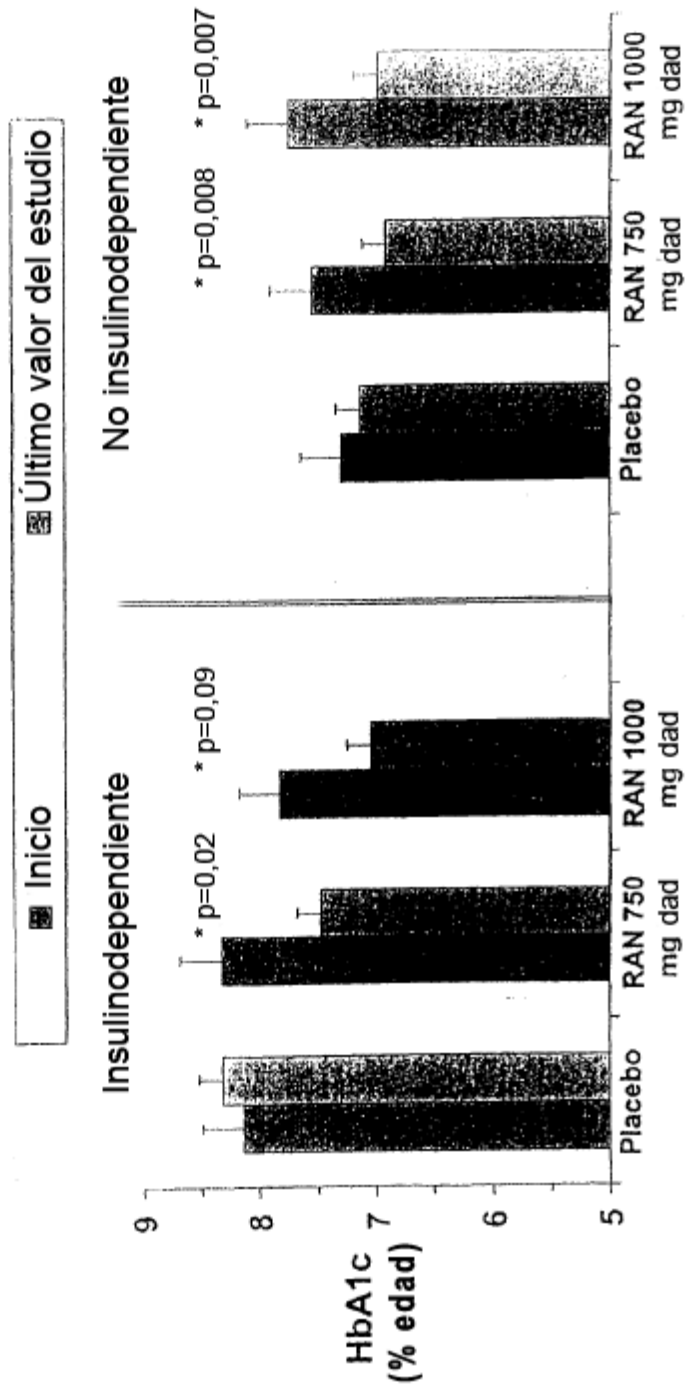
CARISA: Cambio desde el inicio en HbA1c (Todos los pacientes diabéticos)



* Diferencia frente a placebo

Figura 5

CARISA: Cambio desde el inicio en HbA1c (Pacientes diabéticos dependientes frente a no insulino dependientes)



* Diferencia frente a placebo

Figura 6