

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 223**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 38/28** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09756258 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2355829**

54 Título: **Combinación de insulina con derivados de triazina y su uso para tratar la diabetes**

30 Prioridad:

**12.12.2008 EP 08021617**

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

**27.02.2015**

73 Titular/es:

**POXEL S.A.S. (100.0%)  
200 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**MESANGEAU, DIDIER;  
CRAVO, DANIEL y  
AUDET, ANNICK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

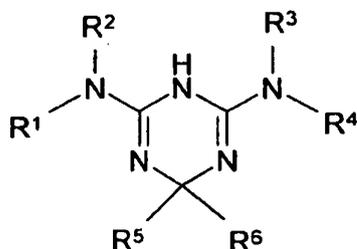
**ES 2 530 223 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Combinación de insulina con derivados de triazina y su uso para tratar la diabetes

La invención se refiere a una composición para el uso como un medicamento que comprende insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I)



5

en la que los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> tienen un significado según la reivindicación 1, y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo. Otro objetivo de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos cantidades eficaces de insulina y al menos un compuesto de fórmula (I), junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de afecciones fisiológicas y/o patológicas que están asociadas a la resistencia a la insulina (RI). La invención se refiere también a un envase farmacéutico que comprende insulina en una primera unidad de dosis y al menos un compuesto de fórmula (I) en una segunda unidad de dosis.

10

Las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, RI y dislipidemia, están surgiendo como causas predominantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Especialmente a lo largo de las últimas décadas, la RI se ha convertido en una afección sumamente prevalente en la población general, con consecuencias enormes para el sistema sanitario. La RI se define como la respuesta reducida e inadecuada del organismo a las acciones normales de la insulina. La RI es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo II (DMT2). La diabetes es una enfermedad crónica con muchas manifestaciones patológicas. Va acompañada de trastornos del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, así como de trastornos circulatorios. Además, la RI está asociada a una diversidad de factores de riesgo cardiovasculares (p.ej., obesidad, dislipidemia, hipertensión y alteraciones de la coagulación sanguínea) que cuando se exhiben colectivamente se denominan síndrome metabólico o síndrome X. Así, el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X) se caracteriza especialmente por una reducción de la acción de la insulina (Presse Médicale (1997), 26(14): 671-677), y está implicado en muchas afecciones patológicas como se mencionó anteriormente, en particular diabetes, más en particular diabetes no insulino dependiente, pero también ciertas complicaciones macro-vasculares, p.ej. aterosclerosis, o complicaciones microvasculares, p.ej. retinopatías, nefropatías y neuropatías. Actualmente existen pruebas considerables de que la RI puede ser el factor causal unificador subyacente del síndrome metabólico (Turner y Hellerstein (2005) Curr Opin Drug Discovery & Develop 8(1): 115-126).

20

25

Las intervenciones terapéuticas actuales que se dirigen a mejorar directamente la sensibilidad a la insulina de los tejidos aplican tiazolidinodionas (TZDs). Sin embargo, aunque se ha demostrado que las TZDs mejoran la sensibilidad a la insulina de todo el organismo, recientemente se ha conocido que incrementan el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, son necesarias alternativas al tratamiento de la RI en la lucha contra la epidemia creciente de enfermedades con un metabolismo alterado, en las que una de sus características es la RI.

30

También se conoce la aplicación de insulina como agente para tratar la diabetes tipo I (o diabetes insulino dependiente). La insulina también se usa como un agente hipoglucemiante en el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente. La técnica anterior de los documentos EP 0 193 256 y EP 0 207 581, respectivamente, enseña derivados de tiazolidin-2,4-diona como anti-hiperglucemiantes e hipolipemiantes, y, así, los compuestos se han descrito como agentes anti-diabéticos. Estos compuestos además son activadores del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ). La combinación de ciertos derivados de tiazolidin-2,4-diona PPAR $\gamma$ , tales como rosiglitazona, con insulina ya ha sido descrita para tratar la diabetes por SmithKline Beecham en la solicitud de patente WO 1998/57636. Sin embargo, las dosis de insulina permanecen elevadas y se asocian al aumento de peso.

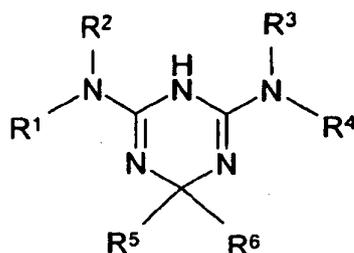
35

40

Por lo tanto, el problema técnico que forma la base de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que permita una aplicación eficaz en la prevención o la terapia de enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina, especialmente las composiciones que mejoren la eficacia terapéutica y minimicen los efectos adversos.

45

La presente invención resuelve este problema proporcionando una composición para el uso como un medicamento que comprende insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, en la que el compuesto de fórmula (I) se define como sigue:



I

en la que

- 5
- $R^1, R^2$  cada uno, independientemente entre sí, indican H o A,
- $R^3, R^4$  cada uno, independientemente entre sí, indican H, A, alquenoilo que tiene 2-6 átomos de C, alquinilo que tiene 2-6 átomos de C, Ar o Het,
- $R^5, R^6$  cada uno, independientemente entre sí, indican H, A,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_mOAr$ ,  $(CH_2)_mOA$  o  $(CH_2)_mOH$ ,
- $R^5$  y  $R^6$  juntos también indican alquenoilo que tiene 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en el que un grupo  $CH_2$  puede estar reemplazado por O, NH o NA y/o en el que 1 átomo de H puede estar reemplazado por OH,
- 10 Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido mediante Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ ,  $SO_2A$  y/o COA,
- Het indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos mediante Hal, A, OH, OA,  $NH_2$ ,  $(CH_2)_nAr$ , NHA,  $NA_2$ , COOH, COOA y/o =O (oxígeno carbonílico),
- 15 A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que se pueden reemplazar 1-7 átomos de H por F, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- m indica 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y
- n indica 0, 1 ó 2.

20 Los inventores han demostrado sorprendentemente que los compuestos de triazina de fórmula (I) y los derivados de los mismos se pueden aplicar como ingredientes activos en una composición farmacéutica combinada con insulina para abordar las indicaciones médicas que surgen de la RI, tales como la diabetes, y las enfermedades asociadas a ella. Antes de presentar esta solicitud, solamente se sabía que los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procesos según el documento WO 2001/55122. Los compuestos de fórmula (I) podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas al síndrome de RI. Los compuestos representativos están actualmente bajo

25 evaluación clínica. Pero ahora se ha descubierto que la combinación de dichos derivados de triazina con insulina que sustenta la invención actúa de manera sinérgica para mejorar el control del metabolismo de la glucosa. La presente invención revela una gran mejora de la homeostasis de la glucosa. Estos fenómenos se estimulan por el impacto de la composición de insulina con los compuestos de fórmula (I), que forma la base del remedio combinado inventivo para los cuadros clínicos especificados, tales como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) y el síndrome metabólico.

30

La composición de la invención exhibe propiedades farmacológicas muy valiosas, junto con una buena tolerabilidad. En comparación con una terapia estándar con insulina, la dosis de insulina que se tiene que administrar se puede reducir significativamente si se combina con un derivado de triazina de fórmula (I), y de ese modo se previene el aumento de peso a cualquier dosis de la composición, tal como se ensaya en los ensayos preclínicos. Por lo tanto, la

35 composición anteriormente mencionada representa un medicamento combinado nuevo que es muy adecuado para la profilaxis, el tratamiento y/o la monitorización de la RI y/o las enfermedades mediadas por la RI. Más en particular, la composición inventiva proporciona un fármaco anti-diabético potente para una gran variedad de pacientes.

Dichas actividades biológicas de la composición de la invención se pueden determinar mediante métodos conocidos para el técnico experto. Los animales experimentales adecuados son, por ejemplo, ratones, ratas, conejillos de Indias, perros, gatos, monos o cerdos. El método de referencia para la determinación in vivo de la RI es el pinzamiento de glucosa normoglucémico-hiperinsulinémico. Otras herramientas son el modelo homeostático de determinación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) o el ensayo de tolerancia a la glucosa oral con toma de muestras frecuente (FSOGTT300-22), en el que 300-22 significa 300 minutos con 22 muestras. Las técnicas que son adecuadas para determinar los cambios en la sensibilidad a la insulina tienen que ser sensibles, reproducibles,

45 operativamente simples y de relativamente alto rendimiento.

El ensayo de eliminación de glucosa deuterada ( $^2\text{H}$ -GDT) desarrollado recientemente, que implica la determinación mediante espectrometría de masas de un isótopo estable de la glucólisis corporal total, permite la determinación de la RI midiendo la producción de  $^2\text{H}_2\text{O}$  por unidad de insulina plasmática\*glucosa, que se basa en la velocidad de liberación de deuterio ( $^2\text{H}$ ) de una carga (oral) del animal o del individuo con  $[\text{6,6-}^2\text{H}_2]\text{glucosa}$  deuterada y las concentraciones determinadas de insulina plasmática (Turner y Hellerstein (2005) *Curr Opin Drug Discovery & Develop* 8(1): 115-126). Además, el grado de compensación de las células  $\beta$  pancreáticas para la RI se puede estudiar midiendo la producción absoluta de  $^2\text{H}_2\text{O}$  alcanzada tras la carga de  $[\text{6,6-}^2\text{H}_2]\text{glucosa}$ . La capacidad de la compensación pancreática se puede estudiar distinguiendo entre la eliminación glucolítica por unidad de insulina ambiental (que refleja la sensibilidad a la insulina) y la tasa absoluta de utilización de glucosa alcanzada (que refleja la compensación pancreática para la RI). El  $^2\text{H}$ -GDT está diseñado para cumplir los principios siguientes: i) las concentraciones ambientales de glucosa y de insulina deberían reflejar los estados metabólicos fisiológicamente relevantes, ii) el ensayo debería medir la utilización de glucosa mediada por insulina por parte de los tejidos, y revelar la RI en los modelos establecidos, y iii) el método debería reflejar estados metabólicos comparables como otros ensayos de RI que se ha demostrado que son predictivos para los resultados cardiovasculares y el riesgo de T2DM. Las concentraciones de insulina sérica en el "intervalo dinámico" entre las condiciones de utilización de glucosa basales y máximas cumplen estos criterios (Beysen et al. (2007) *Diab Care* 30:1143-1149). Además, el  $^2\text{H}$ -GDT, que mide la glucólisis corporal total en animales o seres humanos de manera cuantitativa, se correlaciona claramente con el pinzamiento de glucosa normoglucémico-hiperinsulinémico. Se prefiere, por lo tanto, la utilización de dicho ensayo cinético en el alcance de la invención para determinar el efecto in vivo de un agente sobre la sensibilidad a la insulina, así como las respuestas compensadoras de insulina, en particular con un rendimiento relativamente alto, y en muchos modelos animales preclínicos usados habitualmente. Además, el  $^2\text{H}$ -GDT es completamente trasladable al entorno clínico, con un grado similar de simplicidad y rendimiento.

En el significado de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se define para que incluya moléculas farmacéuticamente utilizables que comprenden solvatos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros del mismo, lo que incluye las mezclas de las mismas en todas las proporciones. Se da preferencia a los solvatos y/o las sales fisiológicamente aceptables, más preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables, lo más preferiblemente las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables.

El término "solvatos" de los derivados de triazina se considera que significa las aproximaciones de moléculas del disolvente inerte sobre los compuestos, que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlaces dobles como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de enlaces dobles. Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de los tautómeros, tales como los tautómeros ceto-enólicos.

La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), tales como los enantiómeros. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Por lo tanto, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se dan en forma de racematos o en forma de mezclas de diastereómeros se pueden fraccionar mediante métodos conocidos por sí mismos en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar mediante separación en columna con fases quirales o no quirales o mediante recristalización a partir de un disolvente opcionalmente ópticamente activo, o con el uso de un ácido o base ópticamente activa o mediante derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la eliminación posterior del radical.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. Estas son las mezclas especialmente preferibles de los compuestos estereoisoméricos. La composición puede comprender además mezclas del compuesto y al menos un único derivado, o mezclas de derivados, respectivamente, que pueden comprender solvatos y/o sales, por ejemplo.

La nomenclatura, tal como se usa en la presente memoria, para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, en especial, para compuestos orgánicos. Los términos indicados para explicar los compuestos anteriores de la invención siempre tienen, a menos que se indique expresamente de otra manera en la descripción o en las reivindicaciones, los significados siguientes:

Anteriormente y más adelante, los radicales  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente de otra manera.

A indica alquilo, que está sin ramificar (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica

preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. Además, A preferiblemente indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Muy preferiblemente en particular, A indica metilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

Alquenilo tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C y preferiblemente indica vinilo o propenilo.

10 Alquínilo tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C y preferiblemente indica  $C=CH$  o  $C\equiv C-CH_3$ .

Ar indica, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo. Ar indica en particular preferiblemente fenilo, hidroxifenilo o metoxifenilo.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, mas preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcialmente o completamente hidrogenados. Independientemente de sustituciones adicionales, Het también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofurano-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindolilo, 2-oxo-1,3-dihidroindolilo o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het indica preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, indazolilo o benzo-2,1,3-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido mediante A, COOA, Hal y/o =O (oxígeno carbonílico).

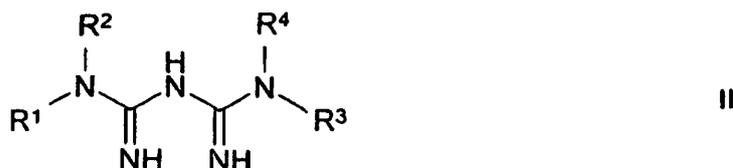
$R^1$  y  $R^2$  indican preferiblemente A.  $R^3$  y  $R^4$  indican preferiblemente H.  $R^5$  indica preferiblemente H.  $R^6$  indica preferiblemente A. Más preferiblemente,  $R^1$  y  $R^2$  indican metilo,  $R^3$  y  $R^4$  indican H,  $R^5$  indica H, y  $R^6$  indica metilo.

55 En una realización muy preferible de la presente invención, la composición comprende el compuesto 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina. En una realización muy preferida de la presente invención, la composición comprende el enantiómero (+) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

Los derivados de triazina según la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se

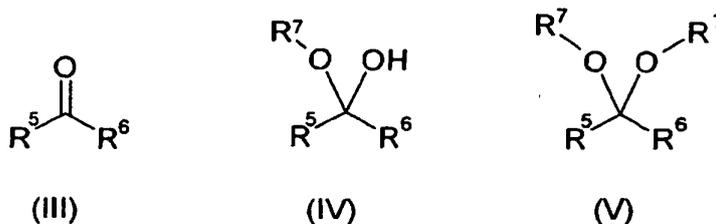
5 producen mediante métodos conocidos por sí mismos, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en trabajos clásicos, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir, en condiciones de reacción que se conocen y que son adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de variantes que se conocen por sí mismas, pero no se mencionan con más detalle en la presente memoria. Si se desea, los materiales de partida se pueden formar también in situ dejándolos sin aislar en la mezcla de reacción bruta, pero convirtiéndolos de manera inmediata en el compuesto según la invención. Por otra parte, es posible llevar a cabo la reacción por etapas.

Según el documento EP 1 250 328 B1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4$  tienen los significados indicados anteriormente, con un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V)

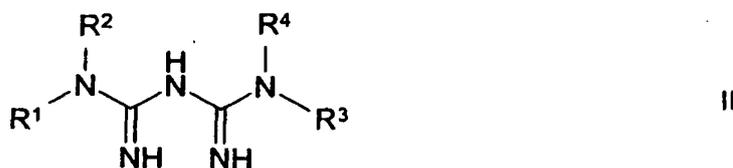


15 en la que

$R^5, R^6$  tienen los significados indicados anteriormente, y  $R^7$  es un grupo metilo o etilo,

en la que la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar (p.ej. etanol o dimetilformamida) y en presencia de un ácido orgánico (p.ej. ácido canforsulfónico) o inorgánico (p.ej. ácido clorhídrico).

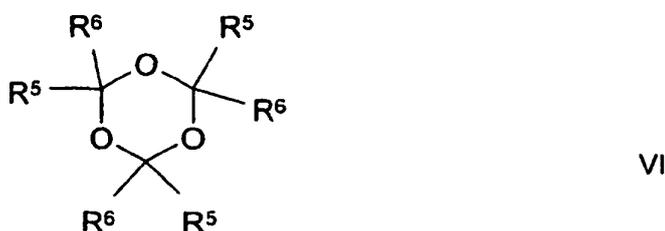
20 Se prefiere, sin embargo, que los compuestos de fórmula (I) se preparen mediante un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4$  tienen los significados indicados anteriormente,

25 con un compuesto de fórmula (VI):

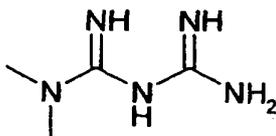


en la que

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> tienen los significados indicados anteriormente.

Sorprendentemente, las investigaciones en el desarrollo de la síntesis de derivados de dihidro-1,3,5-triazinamina demostraron que los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener con un rendimiento al menos comparable o mayor comparado con la técnica anterior. Las ventajas cruciales que se pueden mencionar en la presente memoria son un tiempo de reacción considerablemente más corto y menos productos de desecho. Esto también significa, por lo tanto, un consumo de energía considerablemente inferior. Se libera una molécula de agua en el proceso según la invención por molécula de compuesto de fórmula (I) formada. En el proceso de la técnica anterior, se liberan dos moléculas de alcohol por molécula de compuesto de fórmula (I) formada.

La metformina como material de partida preferido tiene la estructura:



Los compuestos que tienen la fórmula general (II) son biguanidas, cuya síntesis domina la persona experta en la técnica. Se citan algunas publicaciones en las que se describe la síntesis de tales compuestos a modo de ejemplo (documento FR 1 537 604; documento FR 2 132 396; Slotta & Tschesche (1929) Ber. 62b: 1398; Shapiro et al. (1959) J. Org. Chem. 81: 3725, 3728, 4636).

La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se desarrolla preferiblemente en un disolvente polar adecuado, p.ej. alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, tales como éter monometílico o monoetílico de etilen glicol, éter dimetílico de etilen glicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se proporciona una preferencia particular a isobutanol, y además etanol e isopropanol.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es entre unos cuantos minutos y 14 días, en particular preferiblemente entre 3 y 12 horas. La temperatura de reacción es entre alrededor de 50 °C y 150 °C, normalmente entre 90 °C y 120 °C.

Los compuestos según la invención se pueden usar en su forma no salina final. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido orgánico o inorgánico. Así, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halhídricos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, y además ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono- o polibásicos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenomono- y -disulfónico, ácido laurilsulfúrico. Además, son adecuadas y preferidas en el significado de la presente invención las resinas de intercambio iónico catiónicas ácidas, tales como las resinas comercialmente disponibles Dowex<sup>®</sup> o Amberlyst<sup>®</sup>. Se da más preferencia a ácido p-toluenosulfónico, y además ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido canforsulfónico, o resinas de intercambio iónico catiónicas ácidas, por ejemplo Dowex<sup>®</sup> 50, Amberlyst<sup>®</sup> 15 o Dowex<sup>®</sup> DR-2030. Lo más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido p-toluenosulfónico o una resina de intercambio iónico catiónica ácida.

Una base de fórmula (I) también se puede convertir en la sal de adición de ácido asociada mediante el uso de un ácido, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, tal como etanol, con una evaporación posterior. Los ácidos especialmente adecuados para esta reacción son aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Así, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo los mencionados anteriormente. Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo los picratos, se pueden usar para el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de fórmula (I).

Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede observar que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan de manera intercambiable en la presente memoria, en la presente invención se considera que significan un ingrediente activo que comprende un compuesto según la invención en

forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere mejores propiedades farmacocinéticas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar a este ingrediente activo por primera vez una propiedad farmacocinética que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

En un aspecto muy preferido de la presente invención, la composición comprende hidrocloreto de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina. En otra realización sumamente preferida de la presente invención, la composición comprende la sal del compuesto enantiomérico hidrocloreto de (+) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

La insulina, que representa el otro componente de la composición según la invención, es una hormona hipoglucemiante de naturaleza polipeptídica, que se puede obtener según muchos métodos conocidos. Estos métodos pueden ser más en particular métodos químicos, semi-sintéticos, biológicos (especialmente mediante extracción simple de insulina humana o animal) o biogénicos (mediante la expresión de insulina recombinante). Para los propósitos de la invención, el término "insulina" incluye los análogos de insulina que tienen diferencias estructurales con la insulina humana, pero que no modifican significativamente la actividad biológica en comparación con la insulina humana o animal. Así, los análogos de insulina que se pueden mencionar especialmente incluyen Insuman® (Aventis), Organosuline® (Organon), Humalog® (Insulina lispro de Lilly), Lantus® (Insulina Glargina de Aventis) y Novolog® (Insulina Aspart de Novo Nordisk).

Como se indicó anteriormente, la invención se refiere a un medicamento que comprende insulina y al menos un compuesto de triazina y/o derivado del mismo según la invención, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes. En el significado de la invención, un "adyuvante" indica toda sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica hacia los ingredientes activos de la invención si se administra de manera simultánea, contemporánea o secuencial. Los adyuvantes conocidos para las soluciones para inyección son, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tales como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, tales como gamma-interferón o TNF, M59, escualeno o polioles. En el significado de la invención, el término "adyuvante" también incluye las expresiones "excipiente" y "vehículo farmacéuticamente aceptable", que indican cualquier disolvente, medio de dispersión, retardantes de la absorción, etc. que no provocan una acción secundaria, por ejemplo una reacción alérgica, en seres humanos o animales. Por lo tanto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos una cantidad eficaz de insulina y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en el curso de la presente memoria descriptiva, y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables.

Un "medicamento", "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica", en el significado de la invención, es cualquier agente del campo de la medicina que comprende insulina en combinación con uno o más compuestos de triazina de la invención o preparaciones de los mismos, y que se puede usar en la profilaxis, la terapia, el seguimiento o los cuidados posteriores de pacientes que padecen enfermedades que están asociadas a RI, de tal manera que se pueda establecer una modificación de la patogénesis de su estado global o del estado de regiones particulares del organismo, al menos temporalmente.

Además, los ingredientes activos se pueden administrar solos o en combinación con otros tratamientos. Se puede alcanzar otro efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica. También es posible que la insulina y el compuesto de fórmula (I) se combinen con al menos otro agente de esqueleto estructural diferente como ingrediente activo. Se pueden usar todos los ingredientes activos de manera simultánea o secuencial.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante los métodos oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones se pueden preparar mediante el uso de todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando los ingredientes activos con el/los excipiente(s) o adyuvante(s). Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para administrarlas al paciente por medio de una única vía (por ejemplo mediante inyección) o por medio de vías diferentes (por ejemplo de manera oral para el compuesto de fórmula (I) y mediante inyección para la insulina).

La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida mediante el uso de vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos habituales, y adyuvantes habituales para la ingeniería farmacéutica, y con una dosis adecuada. La cantidad de material excipiente que se combina con el/los ingrediente(s) activo(s) para producir una única forma farmacéutica varía dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, tales como la aplicación enteral (p.ej. oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con los ingredientes activos de la invención o las sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilen glicoles, polietilén glicoles, triacetato de

glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearato magnésico, talco, y vaselina.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar en forma de unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Así, por ejemplo, en caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, los ingredientes activos se pueden combinar con un excipiente inerte oral, atóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando los ingredientes activos, especialmente los compuestos, hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Puede haber presente de forma similar un aroma, conservante, dispersante y colorante. Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describió anteriormente y rellenando cubiertas de gelatina moldeadas con él. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes, p.ej., ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilen glicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. Se puede añadir de forma similar un disgregante o solubilizante, tal como, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar de forma similar aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes, a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, carbohidratos naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilen glicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para proporcionar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando los ingredientes activos, especialmente los compuestos, triturados de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de una máquina compresora, lo que proporciona agregados de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada se comprime después para proporcionar comprimidos. Los ingredientes activos según la invención se pueden combinar también con un excipiente inerte de flujo libre y después comprimirlos directamente para proporcionar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa selladora de goma laca, una capa de carbohidrato o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosis.

Se pueden preparar líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis en las que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente de los ingredientes activos. Se pueden preparar jarabes disolviendo los ingredientes activos en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión de los ingredientes activos, especialmente los compuestos, en un vehículo atóxico. Se pueden añadir de forma similar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosis para administración oral se pueden encapsular, si se desea, en microcápsulas. La formulación se puede preparar también de tal manera que la liberación se prolonga o se retarda, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos según la invención, y las sales y los solvatos de los mismos, se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención también se pueden fusionar o complejar con otra molécula que favorezca el transporte dirigido hacia el objetivo, la incorporación y/o la distribución dentro de las células seleccionadas como objetivo. Los compuestos según la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos se pueden administrar también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos se pueden acoplar también a polímeros solubles

como portadores de medicamentos con selección del objetivo. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para llevar a cabo la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo

5 poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica en forma de esparadrapos independientes para obtener un contacto prolongado e íntimo con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, los ingredientes activos se pueden administrar desde el esparadrapo mediante iontoforesis, como se describió en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

10

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites. Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para proporcionar una pomada, los ingredientes

15 activos se pueden emplear con una base de crema parafínica o miscible con el agua. De manera alternativa, los ingredientes activos se pueden formular para proporcionar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que los ingredientes activos están disueltos o suspendidos en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

20

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas. Para la preparación de supositorios, los principios activos se mezclan de una manera que se conoce por sí misma con un constituyente base adecuado, tal como polietilén glicol o glicéridos semi-sintéticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de spray nasal o gotas nasales con un líquido como vehículo abarcan las disoluciones de ingrediente activo en agua o aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante

25 inhalación abarcan vahos o polvos finamente particulados, que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores. La insulina y el compuesto de fórmula (I) se pueden administrar mediante inhalación. La eficacia de la inhalación de insulina se discute especialmente en Skyler et al. (2001) *Lancet* 357(9253): 331-335. Por ejemplo, los aerosoles y los métodos de inhalación desarrollados por Inhale Therapeutic Systems, CA, y descritos en el documento US 5.997.848 hacen posible optimizar la absorción y la reproducibilidad de la dosis administrada.

30

35

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar en forma de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y almacenarlas en estado liofilizado, de forma que solamente es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. La composición que comprende insulina se destina preferiblemente a la administración parenteral, más en particular mediante inyección.

40

45

Es innecesario decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromas.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra de manera oral o parenteral, más preferiblemente de manera parenteral, lo más preferiblemente en forma de una solución para inyección para administración parenteral. En particular, los ingredientes activos se proporcionan en una forma soluble en agua, tal como sales farmacéuticamente aceptables, lo que significa incluir sales de adición de ácido y de base. Además, los ingredientes activos de la invención y las sales de los mismos se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden comprender agentes auxiliares, tales como proteínas portadoras (p.ej. albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizantes, rellenos, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes aglutinantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias tamponadoras, colorantes, aromatizantes y una o más sustancias activas adicionales, por

50

55

ejemplo una o más vitaminas. Los aditivos se conocen bien en la técnica, y se usan en una diversidad de formulaciones.

La dosis respectiva o el intervalo de dosis para administrar la composición farmacéutica según la invención es lo suficientemente elevada para llevar a cabo el efecto profiláctico o terapéutico deseado para reducir los síntomas de enfermedades que están asociadas a RI, como se expone más adelante. Se entenderá que el nivel de dosis específico, la frecuencia y el periodo de administración para cualquier ser humano particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento y la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular a la que se aplica la terapia específica. Mediante el uso de medios y métodos muy conocidos, un experto en la técnica puede determinar la dosis exacta por medio de experimentación rutinaria.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "dosis" se usan de manera intercambiable en la presente memoria e indican una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profilácticamente o terapéuticamente relevante sobre una enfermedad o afecciones patológicas, es decir, que provoca en un tejido, aparato, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo, por parte de un investigador o médico. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso previene el inicio de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia hasta cierto punto uno o más síntomas de una enfermedad, o devuelve a la normalidad parcialmente o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o las afecciones patológicas. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la consecuencia siguiente: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para incrementar la función fisiológica normal.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. La concentración del ingrediente profilácticamente o terapéuticamente activo en la formulación puede variar de alrededor del 0,1 al 100 %p. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de aproximadamente 0,5 a 1.000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg. Se prefiere aún más que la dosis unitaria del compuesto de fórmula (I) comprenda de 12,5 a 200 mg de dicho compuesto. También se prefiere que la dosis unitaria de insulina comprenda 10 a 400 UI (unidades internacionales) de insulina, más preferiblemente 0,1 a 1 UI.

Aunque la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención tiene que ser determinada en última instancia por el médico o veterinario que aplica el tratamiento considerando varios factores (p.ej. la edad y el peso del animal, la afección concreta que requiere tratamiento, la gravedad de la afección, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de la RI y/o de las patologías asociadas al síndrome de RI, por ejemplo diabetes, está en general en el intervalo de 0,02 a 200 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y en particular en general en el intervalo de 10 a 180 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente de 70 a 160 mg/kg, lo más preferiblemente de 75 a 150 mg/kg. Así, la cantidad exacta por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es normalmente de entre 14 y 14.000 mg, y esta cantidad se puede administrar en forma de una única dosis por día o normalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención por sí mismo. Se puede suponer que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de otras afecciones, tal como se menciona en la memoria descriptiva.

Esta composición contiene cantidades terapéuticamente eficaces de los diversos principios activos. Las proporciones de las cantidades respectivas de insulina y del compuesto de fórmula (I) varían en consecuencia. En particular, la dosis de insulina diaria oscila entre 0,5 y 1,0 UI por kg de peso corporal, y la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) oscila entre 25 y 200 mg, en cada caso para un adulto.

Por lo tanto, el método inventivo de tratamiento se puede emplear en la medicina humana y veterinaria. Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o para la monitorización de enfermedades que están asociadas a la RI, o la RI propiamente dicha, respectivamente. En la presente memoria, los compuestos se pueden administrar antes o después del inicio de la enfermedad una vez o varias veces actuando como terapia. Los productos médicos anteriormente mencionados del uso inventivo se usan en particular para el tratamiento terapéutico. La monitorización se considera un tipo de tratamiento, en el que los compuestos se administran preferiblemente en intervalos diferentes, p.ej. para estimular la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o los síntomas de enfermedades relacionadas con la RI. Se puede aplicar la misma composición o composiciones diferentes. El medicamento se puede usar también para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas a la RI por adelantado, o para tratar la presentación y la continuación de los

síntomas. En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es conveniente si el sujeto tiene cualquier afección previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, tal como una predisposición familiar, un defecto genético, o una enfermedad superada previamente.

5 Las enfermedades a las que se refiere la invención se seleccionan del grupo de diabetes, prediabetes, tolerancia baja a la glucosa, hiperglucemia, síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía, retinopatía, arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular, y además reestenosis vascular, pancreatitis y enfermedad neurodegenerativa.

10 En una realización preferida de la presente invención, la enfermedad es el síndrome metabólico. La indicación médica "síndrome metabólico" es una combinación de trastornos médicos que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Además de obesidad central, se tienen que cumplir dos síntomas y características adicionales para la clasificación como síndrome metabólico: hiperglucemia en ayunas (expresada mediante DMT2, glucosa alterada en ayunas, tolerancia alterada a la glucosa o resistencia a la insulina), tensión arterial elevada y trastorno lipometabólico (p.ej. colesterol HDL disminuido y/o triglicéridos elevados).

15 En otra realización preferida de la invención, la composición de la invención es adecuada para tratar una o más patologías asociadas al síndrome de RI, que se eligen de dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial, complicaciones macro-vasculares, en particular aterosclerosis, y complicaciones microvasculares, en particular retinopatías, nefropatías y neuropatías. En una realización más preferida de la invención, las enfermedades son nefropatía y/o neuropatías. La indicación médica "nefropatía" se refiere a las enfermedades del riñón y de la función renal, que están provocadas principalmente de manera no inflamatoria. El subtipo que supone un desafío en el alcance de la invención se refleja mediante nefropatía diabética, que también se conoce como síndrome de  
20 Kimmelstiel-Wilson, y glomerulonefritis intercapilar. Es una enfermedad renal progresiva provocada por la angiopatía de los capilares en los glomérulos renales, y caracterizada por síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis nodular. Se debe a una diabetes mellitus de larga duración, y es la causa principal de diálisis en muchos países occidentales. Además, la indicación médica "neuropatía" normalmente es un término abreviado para la neuropatía periférica. La neuropatía periférica se define como una función y estructura alteradas de las neuronas motoras periféricas, sensoriales y autónomas, que implica a la neurona completa o a niveles seleccionados. Las neuropatías surgen a  
25 menudo de manera secundaria de otras enfermedades, tales como diabetes mellitus, o sustancias neurotóxicas, tales como el abuso del alcohol.

Otra realización preferida de la invención es que la composición farmacéutica sea especialmente adecuada para tratar la diabetes exhibiendo una acción considerable sobre el síndrome metabólico de RI. Así, se proporciona una  
30 preferencia particular de la indicación médica inventiva a la diabetes, más preferiblemente diabetes mellitus, lo más preferiblemente DMID y DMNID. Se prefiere reducir la hiperglucemia de DMNID. La composición también es muy adecuada para tratar pacientes diabéticos de cualquier tipo, que incluye la diabetes Tipo I y diabetes Tipo II, preferiblemente diabetes Tipo I y/o diabetes Tipo II, más preferiblemente DMT2, y en las diversas etapas de la enfermedad.

35 Según otro aspecto de la invención, se administra insulina y al menos un compuesto de fórmula (I) de manera simultánea o secuencial, preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas diferentes, una que comprende insulina en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y la otra que comprende el compuesto de fórmula (I) en un vehículo farmacéuticamente aceptable. No se debe excluir, sin embargo, que la insulina y al menos un compuesto de fórmula (I) se puedan combinar en la misma composición farmacéutica y administrarlos. En el contexto de la  
40 presente invención, las expresiones "combinación farmacéutica" y "administración combinada" se refieren a uno u otro de estos aspectos.

45 Con más detalle, la "administración combinada" significa, para el propósito de la presente invención, la combinaciones fijas y, en particular, libres, es decir, la insulina y el compuesto de fórmula (I) están presentes juntos en una unidad de dosis, o la insulina y dicho compuesto, que están presentes en unidades de dosis diferentes, se administran en una sucesión directa o en un intervalo de tiempo relativamente largo; un intervalo de tiempo relativamente largo significa un espacio de tiempo de hasta un máximo de 24 horas. Una "unidad de dosis" significa, en particular, una forma farmacéutica medicinal en la que la liberación de el/los ingrediente(s) activo(s) se alcanza con los mínimos problemas posibles. Esto incluye, en particular, los comprimidos, comprimidos revestidos o miniesferas, microcomprimidos en cápsulas y disoluciones con la forma farmacéutica diseñada de manera ventajosa  
50 de forma que los dos componentes de ingredientes activos (insulina por una parte y dicho compuesto de fórmula (I) por otra parte) se liberan, o se hacen disponibles de manera eficaz para el organismo, de tal manera que se alcanza un perfil óptimo de ingredientes activos, y así un perfil óptimo de acción.

55 Para la administración simultánea en forma de una composición fija, es decir, una única formulación farmacéutica con ambos ingredientes, se prepara, por ejemplo, en forma de inyección o solución para infusión, o en una forma liofilizada de la misma, que se rellena en ampollas. La composición fija de la forma liofilizada garantiza una manipulación simple y segura. Se disuelve en la ampolla añadiendo un agente farmacéutico ordinario para inyección, y se administra de manera intravenosa. La disolución de reconstitución puede ser parte del envase de combinación. Para el uso en forma de unidades de dosis separadas, éstas preferiblemente se ponen juntas en un envase y se mezclan antes de la administración o se administran de manera secuencial. Por ejemplo, las dos unidades de dosis  
60 se envasan juntas en blísteres que están diseñados con respecto a la disposición relativa de las dos unidades de

dosis entre sí, la inscripción y/o los colores de manera conocida por sí misma, de forma que los momentos para tomar los componentes individuales (régimen de dosis) de las dos unidades de dosis sean evidentes para un paciente. Esta combinación libre tiene el beneficio de asignar individualmente una cantidad eficaz de insulina y una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) al paciente. Otra posibilidad es el suministro de preparaciones individuales de insulina y de dicho compuesto, es decir, que sean medicamentos independientes. Las preparaciones individuales se convierten para que contengan las cantidades necesarias de ingrediente para la combinación inventiva. Se proporcionan las instrucciones correspondientes en el prospecto del envase que se refieren a la administración combinada del medicamento respectivo.

Además, la invención se puede poner en práctica en forma de un envase farmacéutico que comprende como ingredientes activos una cantidad eficaz de insulina, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en una primera unidad de dosis, y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en una segunda unidad de dosis, en particular para llevar a cabo el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o para monitorizar las enfermedades que están asociadas a la RI. El envase de la invención puede incluir un artículo que comprende instrucciones escritas o que dirige al usuario a instrucciones escritas sobre cómo poner en práctica el método de la invención. La enseñanza anterior de la presente memoria descriptiva que se refiere a la composición y a su administración se considera válida y aplicable sin limitaciones con respecto al envase farmacéutico, si es oportuno.

La invención también se refiere al uso de insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) como se define según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están asociadas a la RI. Además, la invención se refiere al uso de insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) como se define según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están asociadas a la RI. El medicamento se puede usar para prevenir el inicio de enfermedades asociadas a la RI por adelantado o para tratar la presentación y la continuación de los síntomas. Las enfermedades a las que se refiere la invención son preferiblemente diabetes y/o las enfermedades relacionadas con la misma, y estas últimas se seleccionan más preferiblemente del grupo de síndrome metabólico, nefropatía diabética y neuropatía. Además, la enseñanza anterior de la presente memoria descriptiva que se refiere a la composición inventiva es válida y aplicable sin limitaciones con respecto al uso de la composición y de sus sales para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y la terapia de dichas enfermedades.

También es un objetivo de la presente invención el uso de insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo para la mejora de la homeostasis de la glucosa. En la presente memoria, la "mejora" se refiere a los valores de parámetros que superan la lectura inicial, dentro de un intervalo estadístico normal provocado por el método de medida, y por el hecho de que hay implicado un organismo vivo. La tolerancia a la glucosa y/o la secreción de insulina en respuesta a la glucosa representan los parámetros preferidos para determinar la homeostasis de la glucosa, en la que el incremento de uno o ambos parámetros indica una homeostasis incrementada de la glucosa. La tolerancia a la glucosa y/o la secreción de insulina, en particular la secreción de insulina, se incrementan preferiblemente en al menos un 10 %, más preferiblemente al menos un 20 %, y lo más preferiblemente al menos un 30 %. Tal incremento se obtiene preferiblemente si el compuesto de fórmula (I) se proporciona para la administración en un intervalo de dosis de 25 a 200 mg por kg de peso corporal, más preferiblemente en un intervalo de dosis de 75 a 150 mg por kg de peso corporal. El uso se puede llevar a cabo en modelos in vitro o in vivo. El uso in vitro se aplica preferiblemente a muestras de seres humanos que padecen RI, más preferiblemente DMID o DMNID. Por ejemplo, el ensayo de varios compuestos de fórmula (I) y/o mezclas con insulina hace posible la selección de la composición que sea más adecuada para el tratamiento del sujeto mamífero. La proporción de dosis in vivo del derivado elegido se preajusta de manera ventajosa a la gravedad de la RI de las células específicas respectivas con respecto a los datos in vitro. Por lo tanto, la eficacia terapéutica se incrementa notablemente. Además, la enseñanza anterior de la presente memoria descriptiva que se refiere a la composición de la invención se considera válida y aplicable sin limitaciones con respecto al uso del compuesto para la disminución de la RI, si es oportuno.

La invención se dirige más en particular hacia el uso como se definió anteriormente, en el que la insulina y el compuesto de fórmula (I) están en formas adecuadas para la administración simultánea. De manera alternativa, la invención se dirige también hacia el uso como se definió anteriormente, en el que la insulina y el compuesto de fórmula (I) están en formas adecuadas para la administración secuencial.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un método para tratar las enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina, en el que se administra una cantidad eficaz de insulina en combinación con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se define según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo a un mamífero que necesita tal tratamiento. Los mamíferos a tratar son especialmente seres humanos. El tratamiento preferido es una administración oral o parenteral. El tratamiento de los pacientes que padecen DMID o DMNID, o de las personas que corren el riesgo de desarrollar tales enfermedades en base a una RI existente, por medio de la aplicación combinada de insulina y un compuesto de triazina mejora la sensibilidad a la insulina de todo el organismo y mejora la RI en estos individuos. Tal mejora se obtiene preferiblemente si el

compuesto de fórmula (I) se administra en un intervalo de dosis de 25 a 200 mg por kg de peso corporal, más preferiblemente en un intervalo de dosis de 75 a 150 mg por kg de peso corporal. En otro aspecto preferido, el compuesto de triazina 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina se usa a dosis diferentes, más preferiblemente hidrocloreto de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina. La insulina se puede administrar por medio de un dispositivo bien conocido. La enseñanza anterior de la invención y sus realizaciones es válida y aplicable sin limitaciones con respecto al método de tratamiento, si es oportuno.

En el alcance de la presente invención, se proporciona por primera vez una composición farmacéutica que comprende insulina y un derivado de triazina de fórmula (I). La invención aborda la mejora eficaz de la homeostasis de la glucosa en pacientes con RI presente y/o las enfermedades asociadas, en particular diabetes tipo 1, en comparación con el tratamiento con insulina sola. Como resultado de administrar la composición farmacéutica según la invención, la secreción de insulina se restablece al menos parcialmente o incluso completamente en respuesta a la glucosa. Además, la combinación de insulina con los derivados de triazina induce una potenciación intensa del efecto de la insulina. Por lo tanto, los derivados de triazina de fórmula (I) se pueden asociar de manera ventajosa con insulina para reducir las dosis terapéuticas de insulina, en particular en los pacientes diabéticos de tipo 1, pero también en los pacientes diabéticos de tipo 2. Un tratamiento crónico de ambos tipos de pacientes diabéticos con tales derivados de triazina en presencia de miniesferas de insulina tiene un beneficio especial para la disminución de la glucosa plasmática en ayunas y para el incremento de la tolerancia a la glucosa, respectivamente, aunque cualquier régimen de dosis mejora los parámetros anteriormente mencionados. Otro punto importante es el desplazamiento de la distribución de glucosa hacia niveles inferiores. El uso de la composición es una aproximación nueva y prometedora a un amplio espectro de terapias que provocan una reducción directa e inmediata de los síntomas. El impacto tiene un beneficio especial para combatir de manera eficaz la RI y/o las enfermedades que surgen de la RI. El compuesto y los derivados del mismo se caracterizan por una especificidad y estabilidad elevadas; bajos costes de fabricación y una manipulación cómoda. Estas características forman la base de una acción reproducible, en la que se incluye la ausencia de reactividad cruzada y de efectos adversos, y de una interacción fiable y segura con sus estructuras objetivo coincidentes.

En las siguientes Figuras y Tablas, el compuesto 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina se abrevia como EMD.

La Figura 1 muestra el efecto de la combinación de insulina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina sobre la glucosa plasmática en un modelo de rata de tipo 1.

La Figura 2 muestra las variaciones de la glucosa plasmática según el OGTT (mmol/l) después de 36 días de tratamiento con la combinación de insulina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

La Figura 3 muestra las variaciones de la insulina plasmática según el OGTT (pmol/l) después de la carga de glucosa y 36 días de tratamiento con la combinación de insulina (3 UI/día) y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

La Figura 4 muestra la distribución (porcentaje) del nivel de hiperglucemia en ayunas para cada grupo: control, insulina (3 UI/día) + 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina (75 mg/kg dos veces al día), así como insulina (3 UI/día) + 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina (150 mg/kg dos veces al día).

EJEMPLO 1: Preparación de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina

Anteriormente y más adelante, todas las temperaturas se proporcionan en °C. En los ejemplos siguientes, "procedimiento convencional" significa: si es necesario se añade agua, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

Experimento comparativo) Una mezcla de 250,2 g de hidrocloreto de metformina, 213,6 g de acetaldehído dietil acetal y 12,5 g de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato en 500 ml de isobutanol se calentó a reflujo durante 40 horas. Se eliminó cierta cantidad del disolvente mediante destilación. La mezcla se enfrió a 10 °C, y se separó el precipitado blanco, lo que proporcionó 224,7 g (77,4 %) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

A) Una mezcla de 1002,6 g de hidrocloreto de metformina, 359,1 g de paraldehído y 51,6 g de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato en 2405,9 g de isobutanol se calentó a reflujo durante 6 horas. Se eliminó cierta cantidad del disolvente mediante destilación. La mezcla se enfrió a 12 °C, y se separó el precipitado blanco, lo que proporcionó 953,8 g (81,4 %) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

B) Una mezcla de 100,1 g de hidrocloreto de metformina, 36,5 g de paraldehído y 4 g de Dowex DR-2030 en 237,8 ml de isobutanol se calentó a reflujo durante 6 horas. El catalizador se eliminó posteriormente mediante filtración, y se eliminó cierta cantidad de disolvente mediante destilación. El resto de la disolución se enfrió a 10-15 °C, y se separó el precipitado blanco, lo que proporcionó 93,5 g (80,7 %) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

EJEMPLO 2: Efecto de un tratamiento crónico corto (4 semanas) con miniesferas de insulina junto con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina sobre la homeostasis de la glucosa

El estudio se llevó a cabo en modelos de ratas de tipo 1 hiperglucémicas e hipoinsulinémicas obtenidas mediante inyección de dosis elevadas de estreptozotocina (STZ). Se trataron ratas Wistar macho (Charles River) con STZ a 62,5 mg/kg IP. Se cribaron las ratas en función de los niveles de glucosa iniciales tres días después de la inyección de STZ. Los animales con niveles de glucosa por debajo de 35-40 mmol/l se excluyeron de este estudio. Tras la selección, se implantaron miniesferas de insulina de manera subcutánea (1+1/2 implantes) en el día 3. La velocidad de liberación para cada implante fue de 2 U cada 24 h. En estas condiciones experimentales, se infundieron a cada rata 3 U cada 24 h de insulina durante 40 días aproximadamente (Limplant LINSHIN CANADA). Se administró de manera oral 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina a dos dosis, 75 y 150 mg/kg dos veces al día, 10 días tras la inducción de diabetes. El técnico experto conoce los detalles experimentales adicionales, p.ej. mediante la descripción del documento WO 2003/092726, y se pueden modificar fácilmente de forma rutinaria.

Tras la implantación de las miniesferas de insulina, el nivel de insulina plasmática fue estable en cada grupo (Tabla 2). Además, las miniesferas de insulina redujeron significativamente la glucosa plasmática hasta  $21,46 \pm 3,1$  mmol/l (Tabla 1, Figura 1) en comparación con  $44,65 \pm 1,54$  mmol/l en el grupo de control sin insulina (datos no mostrados) después de 36 días.

Tras la administración de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina, la glucosa plasmática disminuyó más. Este efecto de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina dependió de la dosis. A 75 mg/kg dos veces al día, la hiperglucemia cayó al final del tratamiento desde  $21,46 \pm 3,1$  hasta  $18,86 \pm 2,77$  mmol/l, mientras la hiperglucemia cayó al final del tratamiento con la dosis superior de 150 mg/kg dos veces al día desde  $21,46 \pm 3,1$  hasta  $14,85 \pm 2,03$  mmol/l (Tabla 1, Figura 1).

La determinación de la rapidez con la que la glucosa administrada se elimina de la sangre se llevó a cabo por medio de un ensayo de tolerancia a la glucosa. La glucosa se administró de manera oral; el ensayo común fue técnicamente un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), que es muy conocido para el técnico experto. El animal de laboratorio estuvo en ayunas durante 18 horas antes de administrarle una disolución de glucosa. Se extrajo sangre a intervalos (comp. la Tabla 3) para la medida de la glucosa (glucemia), y además se midieron los niveles de insulina para detectar el grado de RI o deficiencia, respectivamente. Para el cribado de la diabetes, la muestra más importante es la muestra a las 2 horas, cuyo valor de glucemia se incrementa en los mamíferos con una secreción disminuida de insulina o RI.

En comparación con la insulina sola, la combinación de insulina con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina mejoró la tolerancia a la glucosa, y este efecto también dependió de la dosis (Tabla 3, Figura 2). Cuanto mayor fue la dosis, mejor toleraron la glucosa las ratas en promedio. La distribución detallada de las concentraciones de glucosa plasmática según el OGTT dentro de cada grupo se proporciona más adelante (comp. la Figura 4).

Tabla 1: Determinación de la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) antes y después del tratamiento con la combinación de insulina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

Días	0	8	15	22	36
control + insulina	33,20	17,22	11,25	16,66	21,46
eem	0,65	2,68	1,75	1,95	3,10
EMD75 mg/kg + insulina	33,37	18,60	11,42	17,59	18,86
eem	0,60	2,99	2,08	2,60	2,77
EMD150 mg/kg + insulina	33,39	19,22	10,17	13,13	14,85
eem	0,60	2,14	1,54	2,07	2,03

Tabla 2: Determinación de la insulina plasmática en ayunas (pmol/l) antes y después del tratamiento con la combinación de insulina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina. Eem indica el error estándar de la media.

Días	0	8	15	22	36
Control	57	653	597	496	459
eem	12	76	59	29	56
EMD 75 mg/kg	63	666	602	592	475
eem	11	93	62	80	81

EMD 150 mg/kg	48	586	635	558	496
eem	8	82	77	39	50

Tabla 3: Variaciones de la glucosa plasmática (mmol/l) después de 36 días de tratamiento con la combinación de insulina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina determinada mediante OGTT.

min	0	10	20	30	45	60	90	120
Insulina de Control	21,46	22,73	26,98	27,83	28,04	25,59	20,35	16,91
eem	3,10	2,85	2,97	2,86	3,43	3,05	2,77	2,43
Insulina+EMD 75	18,86	20,27	24,33	25,16	24,53	22,38	19,41	16,36
eem	2,77	2,49	2,60	2,71	2,74	2,48	2,68	2,35
Insulina+EMD 150 mg/kg	16,29	17,43	21,30	22,21	22,90	20,37	17,82	14,85
eem	2,35	1,80	1,98	1,88	2,21	2,43	2,30	2,05

- 5 En comparación con la insulina sola, la combinación de insulina con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina incrementó de manera moderada la secreción de insulina en respuesta a la glucosa (Figura 3).

El análisis de la distribución de los niveles de hiperglucemia en ayunas demostró que la combinación de insulina con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina desplazó la repartición de las concentraciones de glucosa plasmática hacia niveles inferiores. Casi un 50 % de las ratas tratadas con la combinación de insulina y 150 mg/kg dos veces al día de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina mostraron un nivel de hiperglucemia que fue menor de 10 mmol/l (Figura 4).

EJEMPLO 3: Preparaciones farmacéuticas

- 15 A) Viales para inyección: Una disolución de 100 g de uno o más ingredientes activos según la invención y 5 g de fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 mediante el uso de ácido clorhídrico 2 N, se filtró de manera estéril, se transfirió a viales para inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada vial para inyección contuvo 5 mg de ingrediente(s) activo(s).

B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de uno o más ingredientes activos según la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contuvo 20 mg de ingrediente(s) activo(s).

- 20 C) Solución: Se preparó una solución de 1 g de uno o más ingredientes activos según la invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, y la solución se llevó hasta 1 l y se esterilizó mediante irradiación. Esta solución se podría usar en forma de gotas oculares.

- 25 D) Pomada: Se mezclaron 500 mg de uno o más ingredientes activos según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

- 30 E) Comprimidos: Se prensó una mezcla de 1 kg de uno o más ingredientes activos según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato magnésico para proporcionar comprimidos de una manera convencional de tal manera que cada comprimido contuvo 10 mg de ingrediente(s) activo(s). Se prepararon otros comprimidos con el ingrediente activo 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina según las Tablas 4-9.

Tabla 4: Comprimido que contiene un 87 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	200	87,0
Lactosa	10,5	4,6
Almidón	5,7	2,5
Crospovidona	5,7	2,5
Talco	7	3,0

ES 2 530 223 T3

Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 5: Comprimido que contiene un 43,5 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	100	43,5
Manitol	50,5	22,0
Avicel ph 102	60	26,1
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 6: Comprimido que contiene un 21,7 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	50	21,7
Manitol	80,5	35,0
Avicel ph 102	80	34,8
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

5

Tabla 7: Comprimido que contiene un 87 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	200	87,0
Manitol	10,5	4,6
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 8: Comprimido que contiene un 79,4 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	100	79,4
Lactosa	12,2	9,7

Hidroxiopropilcelulosa	5,7	4,5
Talco	7	5,6
Estearato de magnesio	1,1	0,9
Total	126	100,0

Tabla 9: Comprimido que contiene un 12,7 % de derivado de triazina y adyuvantes.

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	50	12,7
Lactosa	172,2	43,7
Avicel ph 102	152	38,6
Hidroxiopropilcelulosa	7,1	1,8
Glicolato de almidón sódico	11,5	2,9
Estearato de magnesio	1,2	0,3
Total	394	100

5 F) Comprimidos revestidos: Los comprimidos se prensaron de manera análoga al párrafo previo E) y posteriormente se revistieron de manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

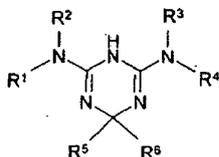
G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de uno o más ingredientes activos según la invención en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de tal manera que cada cápsula contuvo 20 mg de el/los ingrediente(s) activo(s).

10 H) Ampollas: Se filtró de manera estéril una disolución de 1 kg de uno o más ingredientes activos según la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfirió a ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contuvo 10 mg de ingrediente(s) activo(s).

15 I) Spray para inhalación: Se disolvieron 14 g de uno o más ingredientes activos según la invención en 10 l de disolución isotónica de NaCl, y la disolución se transfirió a recipientes para spray disponibles comercialmente con un mecanismo de bombeo. La disolución se podría pulverizar en la boca o la nariz. Una dosis de spray (alrededor de 0,1 ml) correspondió a una dosis de alrededor de 0,14 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para el uso como medicamento que comprende insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, en la que el compuesto de fórmula (I) se define como sigue:



5

en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> cada uno, independientemente entre sí, indican H o A,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> cada uno, independientemente entre sí, indican H, A, alquenilo que tiene 2-6 átomos de C, alquinilo que tiene 2-6 átomos de C, Ar o Het,

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> cada uno, independientemente entre sí, indican H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OA o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos también indican alquileo que tiene 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por O, NH o NA y/o en el que 1 átomo de H puede estar reemplazado por OH,

Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido mediante Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A y/o COA,

15 Het indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos mediante Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHA, NA<sub>2</sub>, COOH, COOA y/o =O (oxígeno carbonílico),

A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que se pueden reemplazar 1-7 átomos de H por F, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

20 Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y

n indica 0, 1 ó 2.

25 2. Una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos una cantidad eficaz de insulina en combinación con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto de fórmula (I) es 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

30 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina.

5. Una composición según la reivindicación 4, en la que las enfermedades se seleccionan del grupo de diabetes, pre-diabetes, tolerancia baja a la glucosa, hiperglucemia, síndrome metabólico, nefropatía diabética, neuropatía, retinopatía, arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular, preferiblemente diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes mellitus no insulino dependiente.

35 6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para administración oral o parenteral, preferiblemente en forma de una solución para inyección para administración parenteral.

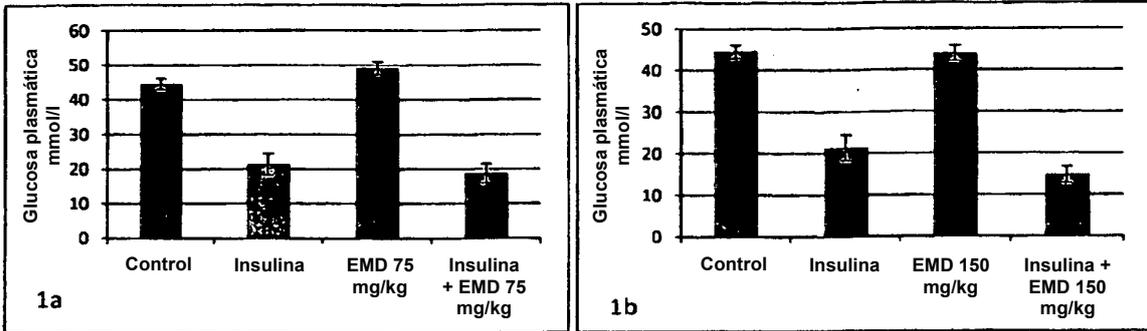
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la insulina está en una combinación fija con el compuesto de fórmula (I) en una única unidad de dosis.

40 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la insulina y el compuesto de fórmula (I) están en unidades de dosis diferentes en un único envase.

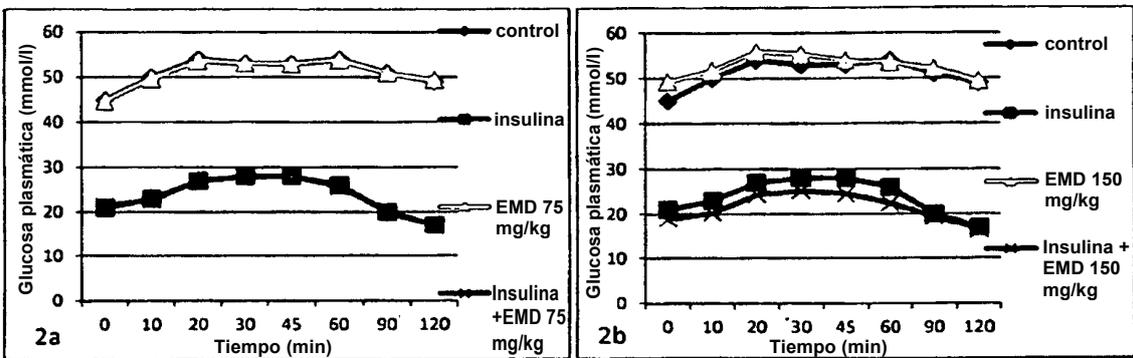
9. El uso de insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina.

10. El uso de insulina en combinación con al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo para la mejora de la homeostasis de la glucosa.
11. El uso según la reivindicación 9 ó 10, en el que se incrementa la tolerancia a la glucosa y/o la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.
- 5 12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que se proporciona el compuesto de fórmula (I) para la administración en un intervalo de dosis de 25 a 200 mg por kg de peso corporal.
13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la insulina y el compuesto de fórmula (I) se proporcionan en formas para la administración simultánea o secuencial.
- 10 14. La combinación de una cantidad eficaz de insulina con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, para el uso en el tratamiento de enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina.
- 15 15. Un envase farmacéutico para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que están asociadas a la resistencia a la insulina, que comprende como ingredientes activos una cantidad eficaz de insulina, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en una primera unidad de dosis, y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en una segunda unidad de dosis.

**Figura 1:**



**Figura 2:**



**Figura 3:**

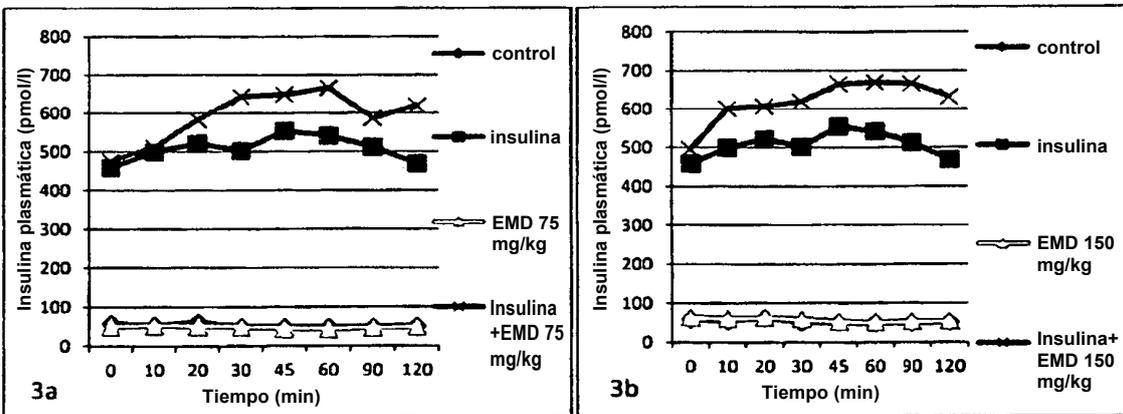


Figura 4

