(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 578**

(51) Int. CI.:

C07H 17/02	(2006.01)	***A61P 9/12***	(2006.01)
A61K 31/7056	(2006.01)	***A61P 19/06***	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/08	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 7/10	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2008 E 08867231 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2228378**

(54) Título: **Monosebacato de un derivado de pirazol**

(30) Prioridad:

27.12.2007 JP 2007337985

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2015

(73) Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP

(72) Inventor/es:

TAKEUCHI, HIDEKI y
TSURU, EIJI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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).

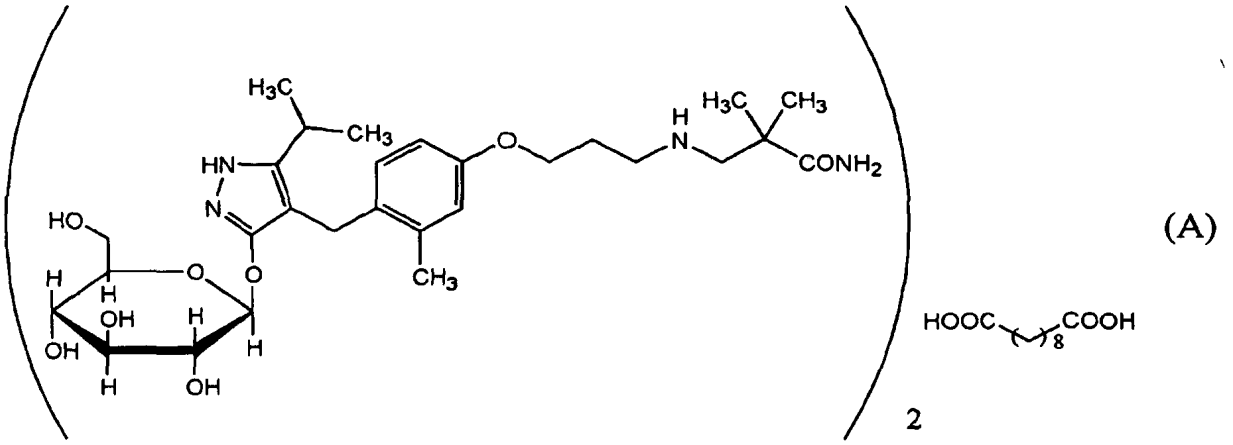
DESCRIPCIÓN

Monosebacato de un derivado de pirazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto (nombre químico: monosebacato de bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}-propilamino)-2,2-dimetilpropionamida]; de aquí en lo sucesivo a veces abreviado como "monosebacato") representado mediante la fórmula:

[Compuesto Químico 1]

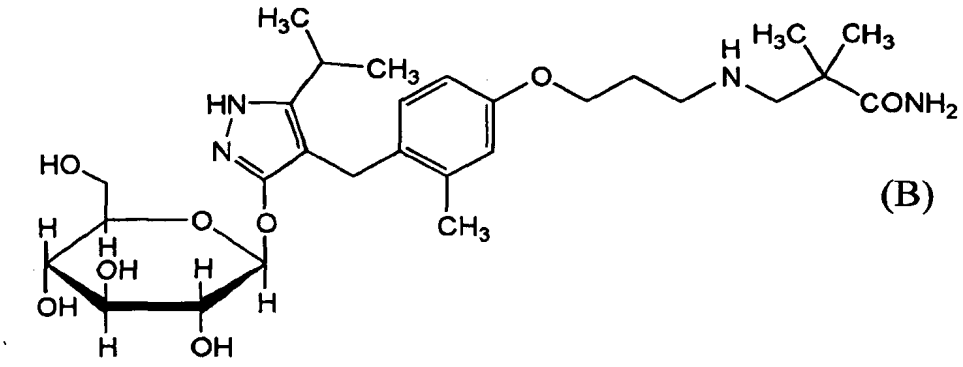


que presenta actividad inhibidora en la SGLT1 humana y es útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglicemia tal como diabetes, alteración de tolerancia a la glucosa, alteración de glicemia en ayunas, complicaciones diabéticas u obesidad, y una enfermedad asociada al incremento del nivel sanguíneo de galactosa tal como galactosemia.

Antecedentes en la técnica

Aunque se ha divulgado un compuesto en forma libre (véase Patente de referencia 1) representado mediante la fórmula:

[Compuesto Químico 2]



que presenta actividad inhibitoria en la SGLT1 humana y es útil como agente para la prevención y el tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglicemia tal como diabetes, alteración de tolerancia a la glucosa, alteración de glicemia en ayunas, complicaciones diabéticas u obesidad, y una enfermedad asociada al incremento del nivel sanguíneo de galactosa tal como galactosemia, aún no se ha informado de ninguna sal concreta del compuesto.
Patente de referencia 1: folleto de publicación internacional número 2004/018491

Divulgación de la invención

Objetos a resolver por la invención

El compuesto (B) descrito en la Patente de referencia 1 es amorfo. Como se describe en el siguiente Ejemplo de ensayo (Ensayo de estabilidad de almacenamiento), se observó una reducción en la pureza debido a la

descomposición del compuesto y a delicuescencia. Debido a la mala estabilidad de almacenamiento, es necesario realizar mejoras en las propiedades físico-químicas para usar el compuesto (B) como sustancia farmacológica.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma diferente a partir del compuesto (B) anterior, que tenga una alta estabilidad de almacenamiento y que se pueda usar para una sustancia farmacológica.

Medios para resolver los objetos

Los presentes inventores han estudiado en profundidad cómo resolver el objetivo anterior. Como resultado, los presentes inventores han comprobado que el monosebacato de bis[3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida] presenta una estabilidad de almacenamiento extraordinaria y unas propiedades cristalinas extremadamente buenas y es adecuado para su preparación industrial, y por tanto es adecuado para una sustancia farmacológica, consiguiendo así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto representado mediante la fórmula química estructural (A) anterior;
[2] el compuesto que se ha descrito en el punto [1] anterior, que es cristalino;
[3] el compuesto que se ha descrito en el punto [2] anterior, que tiene picos característicos a ángulos de difracción (2θ (º)) de 7,6 ± 0,1, 8,5 ± 0,1, 10,6 ± 0,1, 12,8 ± 0,1 y 17,6 ± 0,1 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo;
[4] el compuesto que se ha descrito en el punto [2] anterior, que tiene un pico endotérmico en torno a 130 ºC en una gráfica de calorimetría de barrido diferencial;
[5] el compuesto que se ha descrito en el punto [2] anterior, que tiene picos característicos a valores de desplazamientos químicos (δ (ppm)) de 101,4 ± 0,2, 100,9 ± 0,2, 82,8 ± 0,2, 74,2 ± 0,2, 40,9 ± 0,2, 25,5 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 y 22,3 ± 0,2 en una gráfica del espectro de RMN ^{13}C en estado sólido;
[6] una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores;
[7] la composición farmacéutica como se describe en el punto [6] anterior, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglicemia o una enfermedad asociada al incremento del nivel sanguíneo de galactosa;
[8] un medicamento que comprende un compuesto como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores en combinación con una cualquiera de sulfonilureas y glinidas;
[9] el medicamento que se ha descrito en el punto [8] anterior, que comprende un compuesto como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores en combinación con gliclazida o hidrato cálcico de mitiglinida;
[10] el medicamento que se ha descrito en los puntos [8] o [9] anteriores, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglicemia; y similares.

Efectos de la invención

El monosebacato de la presente invención no sufre delicuescencia durante el almacenamiento a largo plazo y presenta una reducción en la pureza casi nula, y por tanto tiene una estabilidad de almacenamiento excelente. Además, el monosebacato tiene unas propiedades cristalinas extremadamente buenas y una fluidez excelente. Así, por ejemplo, el monosebacato es fácil de usar para su formulación. Por otra parte, puesto que el monosebacato se puede purificar con una alta pureza mediante un método conveniente, es adecuado para su preparación industrial.

Mejor modo para realizar la invención

El monosebacato de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, mediante un método descrito a continuación.

Es decir, el monosebacato se puede preparar mezclando el compuesto (B) en forma libre, que se puede preparar mediante un método descrito en la Patente de referencia 1 o un método similar, y una cantidad igual (0,5 equivalentes) o en ligero exceso de ácido sebácico en un buen disolvente adecuado, disolviendo la mezcla por calentamiento y opcionalmente añadiéndole un mal disolvente adecuado, y posteriormente aislando y purificando el monosebacato precipitado mediante refrigeración en reposo, en agua fría o en torno a temperatura ambiente.

Los buenos disolventes incluyen cualquier disolvente que no interfiera con la formación de la sal, y por ejemplo, se pueden usar alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol o similares. Además, los buenos disolventes se pueden usar como mezcla de dos o más buenos disolventes.

Como malos disolventes que se pueden añadir de forma adecuada a un buen disolvente después de la formación de la sal, por ejemplo se pueden usar ésteres de ácidos carboxílicos tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos tales como heptano, tolueno o similares, o ésteres tales como diisopropiléter, dietiléter, ter-butilmetiléter o similares. Además, los malos disolventes se pueden usar como mezcla de dos o más malos

disolventes.

En caso de usar etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol como buen disolvente, el monosebacato se puede precipitar como cristal de solvato en ciertos casos. El monosebacato de la presente invención también se puede preparar secando el cristal de solvato por calentamiento y/o a presión reducida y eliminando el disolvente de forma adecuada.

El monosebacato de la presente invención se puede purificar opcionalmente mediante recristalización del monosebacato que se prepara por el método anterior o similar, usando un disolvente de recristalización adecuado tal como un disolvente mixto de etanol-diisopropiléter, disolvente mixto de etanol-2-butanol, disolvente mixto de metanol-diisopropiléter, disolvente mixto de metanol-ter-butilmetiléter, disolvente mixto de metanol-acetato de etilo, 1-propanol o similar.

El monosebacato de la presente invención es útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglicemia o una enfermedad asociada al incremento del nivel sanguíneo de galactosa.

En la presente invención, como enfermedad asociada a hiperglicemia, pueden ser ilustrativas la diabetes, alteración de tolerancia a la glucosa, alteración de glicemia en ayunas, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo de los lípidos, ateroesclerosis, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, edema, hiperuricemia, gota y similares. Además, como enfermedad asociada al aumento en el nivel sanguíneo de galactosa, pueden ser ilustrativas la galactosemia y similares.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mezclando de forma conveniente el monosebacato con un vehículo farmacéutico usado de forma convencional como aditivo farmacéutico tal como excipientes, agentes desagregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes tónicos, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, adyuvantes de disolución y similares.

En caso de emplear una composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento práctico, se pueden administrar diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como formas de dosificación, se pueden ilustrar, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones y similares, y se pueden administrar por vía oral o parenteral. La dosificación del monosebacato se decide convenientemente dependiendo de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, la dolencia a tratar y similares, que se encuentra dentro del intervalo de entre 0,01 mg aproximadamente y 1000 mg al día aproximadamente por ser humano adulto en caso de administración por vía oral y dentro del intervalo de entre 0,001 mg aproximadamente y 300 mg al día aproximadamente por ser humano adulto en caso de administración por vía parenteral. La dosis diaria se puede dividir de una a varias dosis y se puede administrar de forma conveniente.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con una cualquiera de sulfonilureas o glinidas. Como sulfonilureas, pueden ser ilustrativas la tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina de sodio, glipinamida, fenbutamida , tolciclamida, glimepirida y similares. Como glinidas, pueden ser ilustrativas la nateglinida, hidrato cálcico de mitiglinida, repaglinida y similares. La dosis de cada fármaco se decide convenientemente dependiendo de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, la dolencia a tratar y similares de acuerdo con cada dosis efectiva.

En caso de usar el compuesto de la presente invención en combinación con una cualquiera de sulfonilureas o glinidas, la presente invención incluye formas de dosificación de administración simultánea como preparación individual o preparaciones separadas por medio de vías de administración iguales o diferentes, y administración a intervalos de dosificación diferentes como preparaciones separadas por medio de vías de administración iguales o diferentes. Un medicamento que comprende el compuesto de la presente invención en combinación con una cualquiera de sulfonilureas o glinidas incluye ambas formas de dosificación como preparación individual y preparaciones separadas para su combinación como se ha mencionado anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos y Ejemplos de ensayo. No obstante, la presente invención no está limitada a los mismos.

Ejemplo 1

Monosebacato de bis[3-(3-(4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metil-fenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida]

Se suspendieron 3-(3-{4-[3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida (1,00 g) y ácido sebácico (0,18 g) en etanol (10 ml), y la mezcla se disolvió calentando a 70 ºC durante 5 minutos con agitación. Se añadió diisopropiléter (5 ml) a la solución a 70 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de recoger los precipitados por filtración, los precipitados resultantes se secaron a 50 ºC a presión reducida, y se obtuvo el compuesto del título (1,05 g). Por otra parte, el compuesto resultante se disolvió en etanol (10 ml) calentando a temperatura de reflujo, y se añadió diisopropiléter (5 ml) a la solución. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante toda la noche. Después de que los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a 50 ºC a presión reducida, se obtuvieron los cristales precipitados del compuesto del título (0,96 g).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) (δ (ppm)): 1,00-1,10 (12H, m), 1,24 (4H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,26 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 6,5Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 11,5Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,20-4,80 (1H, a), 5,18 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,69 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,47 (1H, s)

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo, la calorimetría de barrido diferencial, la espectroscopía de absorción de infrarrojos y el espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de los cristales de monosebacato resultantes en las siguientes condiciones y se obtuvieron los datos respectivos.

Se midió la difracción de rayos X en polvo usando el difractómetro RINT2100 Powder X-ray (Rigaku, Condiciones analíticas: radiación de Cu Kα, 40 kV en tensión del tubo, 40 mA en corriente del tubo). El diagrama de difracción resultante se muestra en la Figura 1, y los ángulos de difracción 20 (º) y las intensidades relativas (%) de los picos principales se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

ángulo de difracción	intensidad relativa
6,7	22
7,6	93
8,5	61
10,6	90
12,2	44
12,8	100
17,0	47
17,6	63
18,5	48
24,5	38

Se midió la calorimetría de barrido diferencial usando el calorímetro de barrido diferencial Thermo plus DSC8230 (Rigaku, cantidad de muestra para la medición: 5,35 mg, velocidad de calentamiento: 10 ºC/min, material de referencia: alúmina). La gráfica resultante se muestra en la Figura 2.

Pico endotérmico: 129,7 ºC.

El espectro de absorción de infrarrojos se midió usando AVATAR320 (Thermo Electron) mediante el método del disco de bromuro de potasio. La gráfica del espectro resultante se muestra en la Figura 3.

Números de onda característicos de los picos de absorción infrarrojo (cm^{-1}): 3240, 2930, 1670, 1560, 1500, 1400, 1290, 1250 y 1070

Se midió el espectro de RMN ^{13}C en estado sólido usando Avance DRX500 (Bruker) a una frecuencia de 10 kHz mediante el método CP/MAS, después de que la muestra de ensayo se hubo llenado en un rotor de zirconia (diámetro interno: 4 mm). La gráfica del espectro resultante se muestra en la Figura 4.
Valores de desplazamientos químicos del RMN ^{13}C en estado sólido (δ (ppm)): 180,8, 158,9, 157,0, 148,3, 138,2, 134,3, 131,2, 119,7, 109,2, 101,4, 100,9, 82,8, 76,5, 74,2, 69,4, 57,2, 54,7, 54,4, 40,9, 25,5, 23,1 y 22,3

Ejemplo 2

Monosebacato de bis [3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metil-fenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida]

Se suspendieron 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida (20,25 g) y ácido sebácico (3,63 g) en 1-propanol (210 ml). Después de que la mezcla se hubo disuelto calentando a 65 ºC con agitación, la solución se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió en un

contenedor con un baño de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50 ºC durante 2 horas, y se obtuvieron los cristales del compuesto del título (22,9 g). Como consecuencia del análisis de difracción de rayos X en polvo, los cristales resultantes mostraban un patrón de difracción similar al del Ejemplo 1.

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de estabilidad de almacenamiento

Se almacenaron los cristales del monosebacato del Ejemplo 1 y 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-metilfenoxi}propilamino)-2,2-dimetilpropionamida amorfa (forma libre) como Ejemplo comparativo en unas condiciones de 40 ºC/humedad relativa del 75% o 60 ºC en recipientes abiertos, con o sin delicuescencia y se examinó la estabilidad de almacenamiento durante 2 meses. En lo que respecta a la estabilidad de almacenamiento, se midió la pureza de cada compuesto de ensayo mediante HPLC al inicio y después de 2 meses de almacenamiento, y se compararon estos resultados. Las condiciones analíticas de la HPLC son las siguientes.

Condiciones analíticas

Detector: Espectrofotómetro de absorción ultravioleta-visible
Longitud de onda: 225 nm
Columna: LUNA C18 (2) (producida por Phenomenex), 5 µm, 4,6 x 250 mm, diámetro de partícula 100 x 10^{-10} m
Temperatura de la columna: a temperatura constante de 25 ºC aproximadamente
Concentración de la muestra: 1 mg/ml
Volumen de inyección: 10 µl
Caudal: 1,2 ml/min
Fase móvil A: solución acuosa 10 mM de hidrogenofosfato dipotásico ajustada a pH 7,8 con ácido fosfórico
Fase móvil B: acetonitrilo
Tasa de fases móviles:

0-30 min: Fase móvil A/Fase móvil B = 78/22, 30-50 min: Fase móvil A/Fase móvil B = 78/22 → 30/70, 50-60 min: Fase móvil A/Fase móvil B = 30/70
Rango de medición de área: durante 50 minutos desde el inicio, a excepción de la zona del pico de la solución de blanco

Los resultados del ensayo en unas condiciones de almacenamiento de 40 ºC/humedad relativa del 75% se muestran en la Tabla 2. Se observó delicuescencia desde el comienzo del experimento y una reducción en la pureza en la forma libre en las condiciones anteriores. Por otra parte, el monosebacato de la presente invención presentaba una estabilidad de almacenamiento excelente.

[Tabla 2]

	Ejemplo 1 Monosebacato (cristales)		Ejemplo Comparativo Forma libre (amorfa)	
Punto de medición	Inicial	Después de 2 meses	Inicial	Después de 2 meses
Pureza (%)	99,6	99,5	98,7	97,0
Delicuescencia	Nulo		Sí	

Los resultados del ensayo en unas condiciones de almacenamiento de 60 ºC en recipientes abiertos se muestran en la Tabla 3. Se observó una reducción notable en la pureza debido a la descomposición en la forma libre en el entorno a alta temperatura. Por otra parte, el monosebacato de la presente invención mostraba una reducción casi nula de la pureza y presentaba una estabilidad de almacenamiento excelente.

[Tabla 3]

	Ejemplo 1 Monosebacato (cristales)		Ejemplo Comparativo Forma libre (amorfa)	
Punto de medición	Inicial	Después de 2 meses	Inicial	Después de 2 meses
Pureza (%)	99,6	99,2	98,7	95,3

Como se ha descrito anteriormente, al igual que los resultados de las Tablas 2 y 3, el monosebacato de la presente invención tiene una estabilidad de almacenamiento extraordinaria. Así, el monosebacato es un compuesto excelente que puede resolver un problema de las propiedades físico-químicas tales como la reducción de la pureza y la delicuescencia en forma libre.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo oral de tolerancia a la glucosa

(1) Efecto de combinación con sulfonilureas

Ratas Wistar macho (Charles River Japan, Inc.) de 9 semanas de edad, en ayunas durante 16 horas aproximadamente (cada grupo tiene 6 animales), fueron administradas por vía oral en un volumen de 2,5 ml/kg con agua destilada y una solución de metilcelulosa al 0,1% en el Grupo de control, con el monosebacato (0,03 mg/kg como compuesto (B) anterior (forma libre)) disuelto en agua destilada (en lo sucesivo denominada "solución de monosebacato") y solución de metilcelulosa al 0,1% en el grupo de Monosebacato solo, con gliclazida (0,3 mg/kg como gliclazida) disuelta en solución de metilcelulosa al 0,1% (en lo sucesivo denominada "solución de gliclazida") y agua destilada en el grupo de Gliclazida sola y con la solución de monosebacato y la solución de gliclazida (0,03 mg/kg como compuesto (B) y 0,3 mg/kg como gliclazida) en el grupo de combinación de Gliclazida, respectivamente. Posteriormente, se cargaron por vía oral 0,4 g/ml de solución de glucosa (5 ml/kg). La sangre se recogió de la vena de la cola antes de y 1 hora después de la administración de la sustancia de ensayo, y se midieron las concentraciones de glucosa en plasma utilizando el ensayo de glucosa C-II WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Los resultados se ilustran en la Tabla 4. Los valores numéricos de la tabla representan el valor medio ± error estándar. Tanto en el grupo de Monosebacato solo como en el grupo de Gliclazida sola, se observaron concentraciones inferiores de glucosa en plasma 1 h después de la administración en comparación con el Grupo de control. En el grupo de combinación de gliclazida, se observó una concentración de glucosa en plasma muy inferior.

[Tabla 4]

Grupo	Concentración de glucosa en plasma (mg/dl)	
	Justo antes de la administración	1 hora después de la administración
Grupo de control	84,9 ± 1,9	152,1 ± 7,0
Grupo de monosebacato solo	81,6 ± 3,1	127,6 ± 3,8
Grupo de gliclazida sola	80,7 ± 6,7	136,5 ± 6,7
Grupo de combinación de gliclazida	84,4 ± 3,8	110,2 ± 6,2

(2) Efecto de combinación con glinidas

En lugar de gliclazida en el grupo de gliclazida sola y el grupo de combinación de gliclazida, se usó hidrato cálcico de mitiglinida (JAN) (0,3 mg/kg como hidrato cálcico de mitiglinida) (en lo sucesivo denominados "grupo de mitiglinida sola" y "grupo de combinación de mitiglinida", respectivamente), y se midieron las concentraciones de glucosa en plasma de la misma manera que en el método anterior (1). Los resultados se ilustran en la Tabla 5. Los valores numéricos de la tabla representan el valor medio ± error estándar. Tanto en el grupo de Monosebacato solo como en el grupo de Mitiglinida sola, se observaron menores concentraciones de glucosa en plasma 1 h después de la administración en comparación con el grupo de control. En el grupo de combinación de Mitiglinida, se observó una concentración de glucosa en plasma muy inferior.

[Tabla 5]

Grupo	Concentración de glucosa en plasma (mg/dl)	
	Justo antes de la administración	1 hora después de la administración
Grupo de control	86,8 ± 0,9	164,9 ± 2,4
Grupo de monosebacato solo	83,8 ± 1,8	141,3 ± 5,6
Grupo de mitiglinida sola	85,8 ± 1,7	119,1 ± 5,8
Grupo de combinación de mitiglinida	83,0 ± 2,4	114,0 ± 1,6

Aplicabilidad Industrial

El monosebacato de la presente invención tiene una estabilidad de almacenamiento excelente y otras propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, es útil como sustancia farmacológica y es adecuado para su preparación industrial.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del monosebacato obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción de rayos X (cps), y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

La Fig. 2 es un gráfico de la calorimetría de barrido diferencial del monosebacato obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra el flujo térmico (mW), y el eje de abscisas muestra la temperatura (ºC).

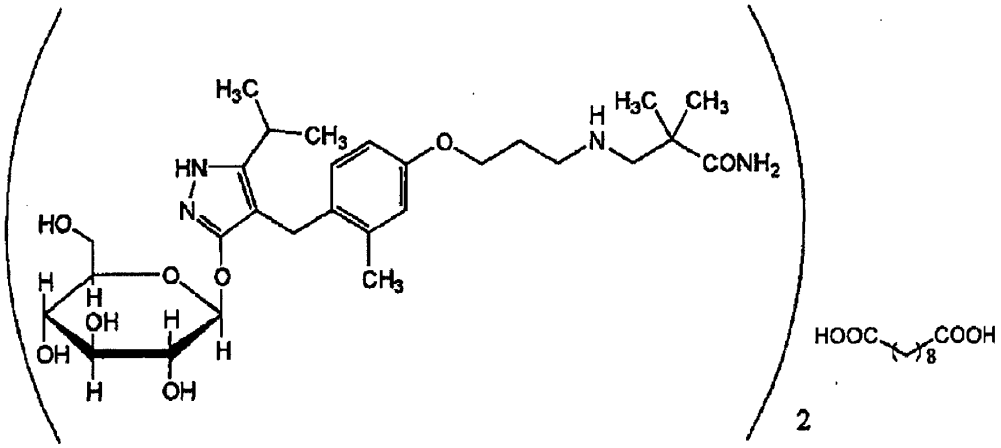
La Fig. 3 es un gráfico del espectro de absorción de infrarrojos del monosebacato obtenido en el Ejemplo 1. El

eje de ordenadas muestra la transmitancia (% de T), y el eje de abscisas muestra el número de onda (cm^{-1}).
La Fig. 4 es un gráfico del espectro de RMN ^{13}C en estado sólido del monosebacato obtenido en el Ejemplo 1. El eje de ordenadas muestra la intensidad, y el eje de abscisas muestra el valor del desplazamiento químico (δ (ppm)).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la fórmula estructural

[Producto Químico 1]



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es cristalino.

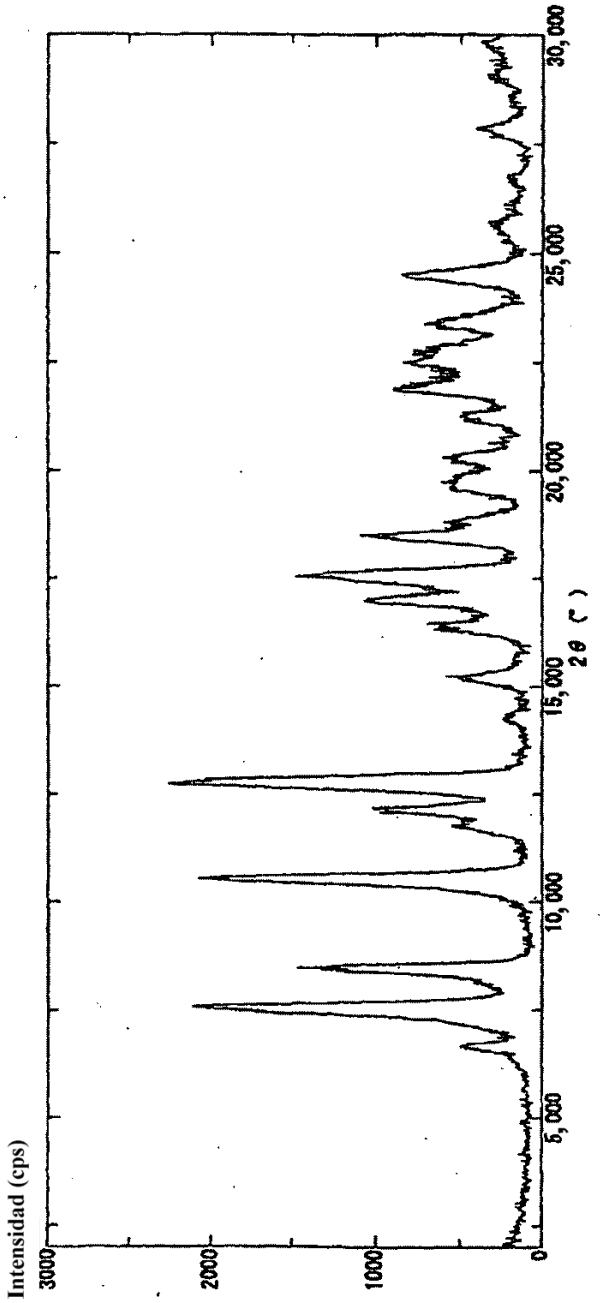
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene picos característicos a ángulos de difracción (2θ(º)) de 7,6 ± 0,1, 8,5 ± 0,1, 10,6 ± 0,1, 12,8 ± 0,1 y 17,6 ± 0,1 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene un pico endotérmico a 130 ºC aproximadamente en un gráfico de calorimetría de barrido diferencial (velocidad de calentamiento de 10 ºC/min).

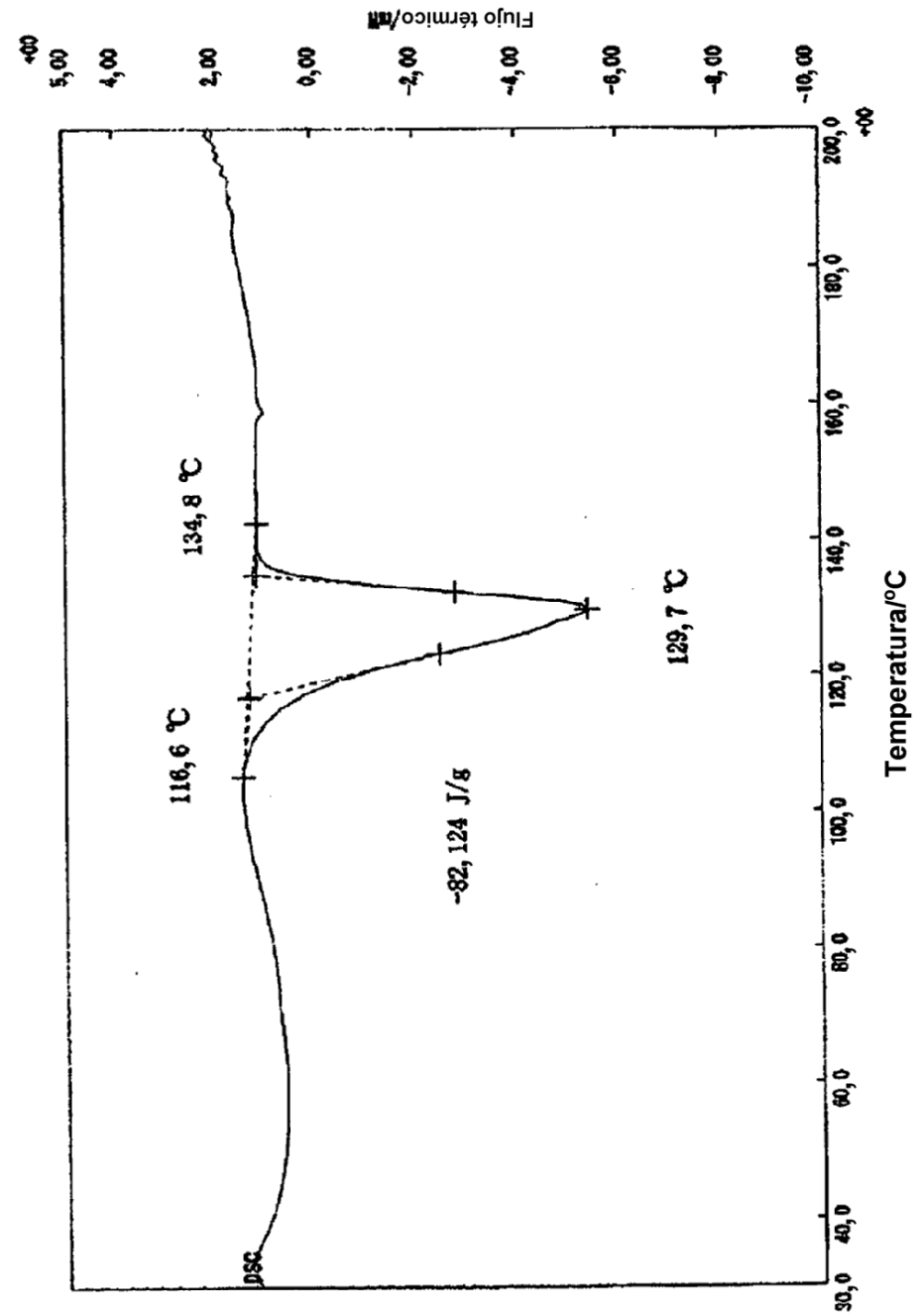
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene picos característicos valores de desplazamientos químicos (δ (ppm)) de 101,4 ± 0,2, 100,9 ± 0,2, 82,8 ± 0,2, 74,2 ± 0,2, 40,9 ± 0,2, 25,5 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 y 22,3 ± 0,2 en un gráfico del espectro de RMN ^{13}C de estado sólido.

6. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

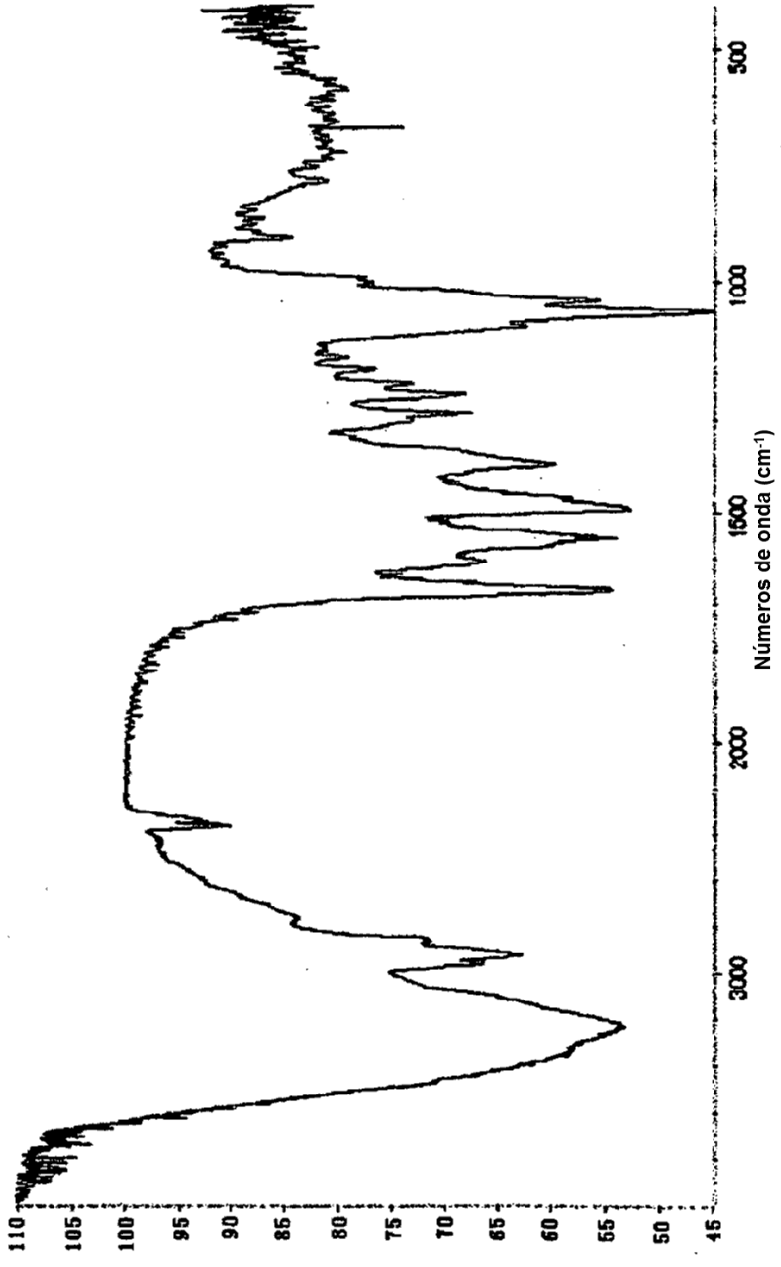
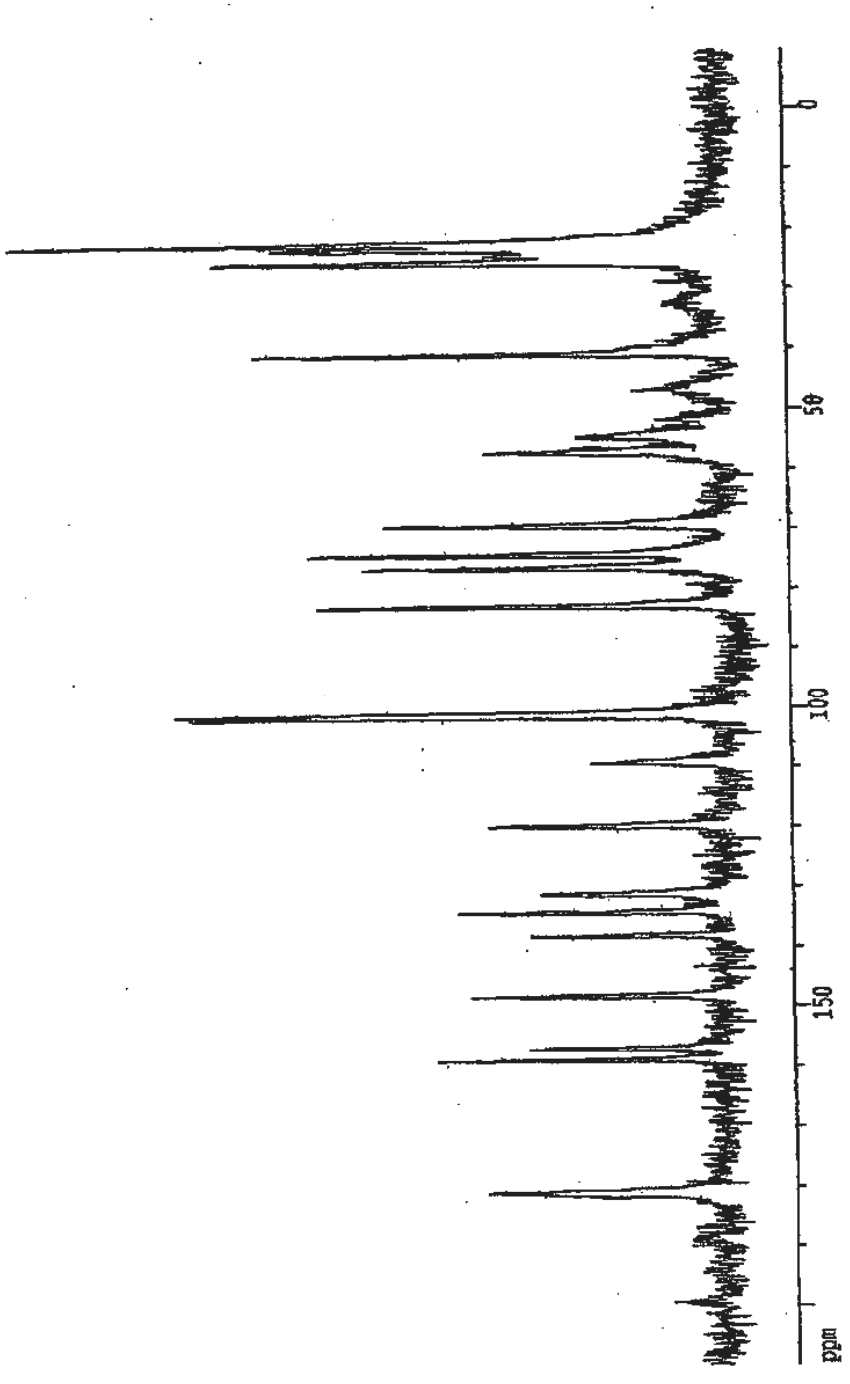
[Fig.1]


Intensidad (cps)
3000
2000
1000
0
5,000
10,000
15,000
20,000
25,000
30,000
2θ (°)

[Fig.2]


Flujo térmico/mW
+00
5,00
4,00
2,00
0,00
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
DSC
116,6 °C
134,8 °C
129,7 °C
-82,124 J/g
30,0
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0
+00
Temperatura/°C

[Fig.3]


110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
3000
2000
1500
1000
500
Números de onda (cm-1)

[Fig.4]