

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 566**

51 Int. Cl.:

C07D 473/06 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2012 PCT/EP2012/063852**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13010964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012 E 12733784 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2731947**

54 Título: **Derivado de quinazolina dimérico sustituido, su preparación y su uso en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes de tipo I y II**

30 Prioridad:

15.07.2011 EP 11174266

30.05.2012 EP 12170055

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

22.05.2019

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PFRENGLE, WALDEMAR;
FRANK, MARKUS y
KLEIN, THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 713 566 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).

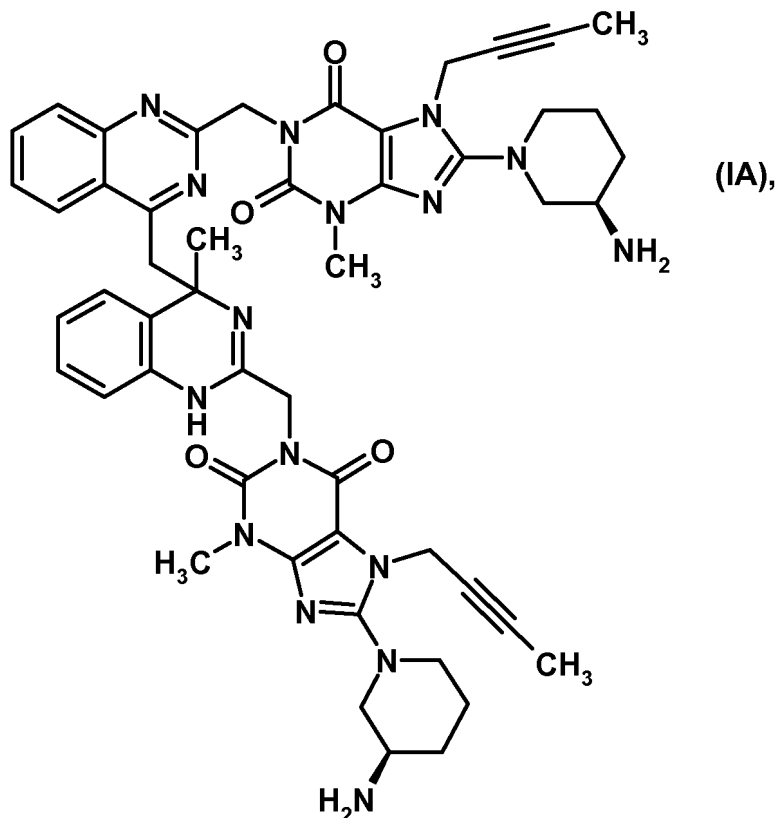
DESCRIPCIÓN

Derivado de quinazolina dimérico sustituido, su preparación y su uso en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes de tipo I y II

5

La presente invención se refiere a las siguientes realizaciones 1 a 8:

1. Un compuesto que tiene la fórmula (IA):



10

o un tautómero, enantiómero, diastereómero, mezcla o sal del mismo; para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o afecciones que se relacionan con una actividad de la DPP-IV aumentada o que pueden prevenirse o aliviarse reduciendo la actividad de la DPP-IV, en concreto, la diabetes mellitus de tipo I o tipo II.

15

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la realización 1 en forma de una sal fisiológicamente aceptable con un ácido o una base inorgánicos u orgánicos.

20

3. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que contiene un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la realización 2, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

4. Un compuesto de acuerdo con al menos una de las realizaciones 1 a 2 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II.

30

5. Un compuesto de acuerdo con al menos una de las realizaciones 1 a 2 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes mellitus de tipo II, comprendiendo el método administrar el compuesto de acuerdo con al menos una de las realizaciones 1 a 2 y, opcionalmente, uno o más de otros principios activos, al paciente.

35

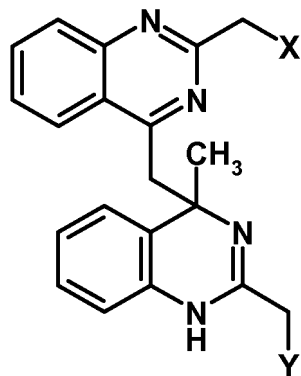
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la realización 5, en el que el uno o más de otros principios activos se seleccionan entre metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, bloqueantes de alfa-glucosidasa, insulina o análogos de insulina y GLP-1 y análogos de GLP-1.

35

7. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la realización 2 y metformina (por ejemplo, clorhidrato de metformina), opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la realización 2 y pioglitazona (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente divulgación proporciona quinazolininas sustituidas de fórmula (I)



(I),

en la que los grupos X e Y son como se definen a continuación en el presente documento, incluyendo los tautómeros, estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros), mezclas y sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos inorgánicos u orgánicos, que tienen propiedades interesantes. Por ejemplo, tienen propiedades farmacológicas tales como, por ejemplo, un efecto inhibitorio sobre la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) y pueden usarse en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas para su uso en medicina humana y/o veterinaria.

La presente divulgación se refiere a los compuestos de fórmula (I), los tautómeros, estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros), mezclas y sales de los mismos, la preparación de los mismos, el uso de los mismos para la prevención o el tratamiento de trastornos o afecciones que se relacionan con una aumento de la actividad de la DPP-IV o que pueden prevenirse o aliviarse reduciendo la actividad de la DPP-IV, en particular la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, así como procesos para la preparación de los mismos.

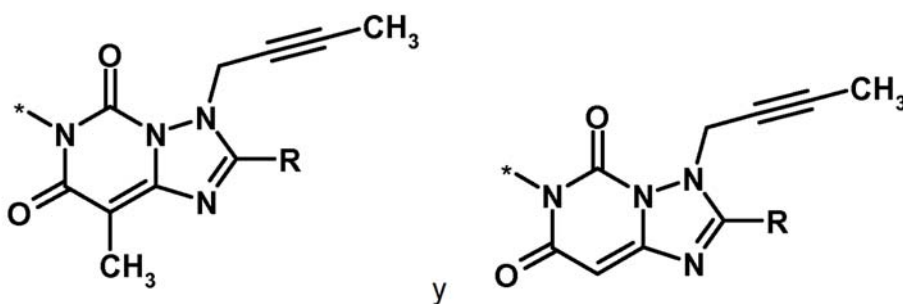
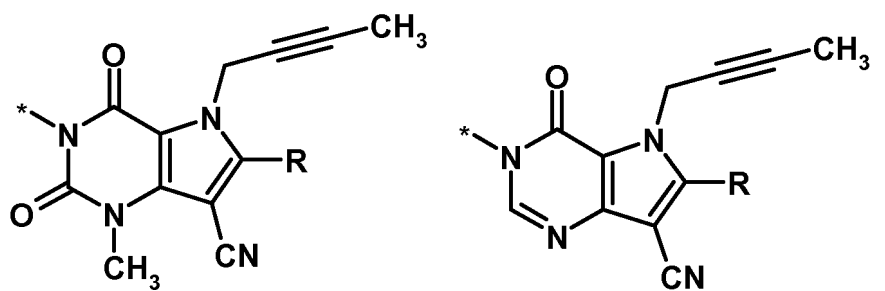
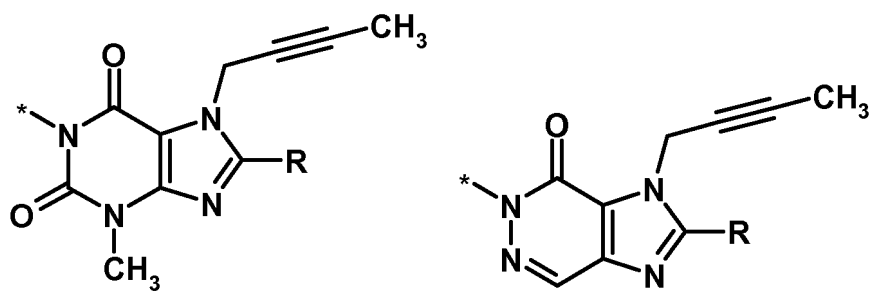
La divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas o combinaciones que comprenden uno o más de dichos compuestos de la divulgación y, opcionalmente, uno o más principios activos adicionales, así como a la preparación y uso de las mismas.

La divulgación se refiere adicionalmente al uso de compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones de acuerdo con la presente divulgación para preparar medicamentos, en particular para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades metabólicas, especialmente la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (por ejemplo, complicaciones de la diabetes). Adicionalmente, la divulgación se refiere a compuestos de acuerdo con la divulgación, composiciones farmacéuticas o combinaciones que comprenden dichos principios activos, para su uso en métodos de inhibición de la DPP-IV y/o de tratamiento y/o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones que se describen en el presente documento.

Adicionalmente, la divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones que se describen en el presente documento, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la divulgación o una composición farmacéutica o combinación que comprende dicho compuesto, al paciente (en particular al paciente humano) que lo necesite.

Los compuestos de fórmula (I) que se han mostrados anteriormente incluyen los tautómeros, estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros), mezclas y sales de los mismos, en la que X, Y, R, R1 y R2 se definen como se indica a continuación:

En una realización de la divulgación, X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre los siguientes:



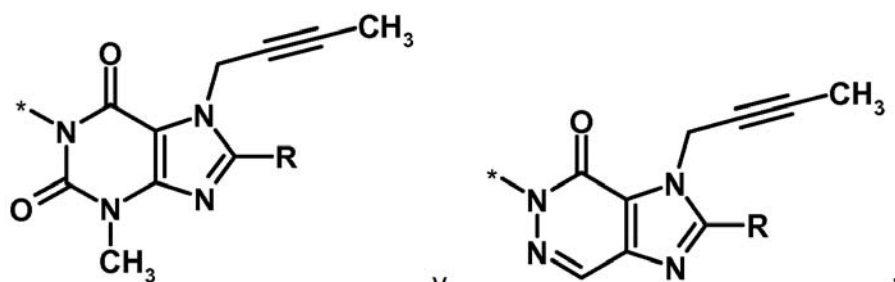
5

y

cada **R** se selecciona independientemente entre **R1** y **R2**, en los que

10 **R1** y **R2** son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre 3-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino y (2-amino-propil)-metilamino.

En una realización adicional de la divulgación, **X** e **Y** son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre



15

y

cada **R** se selecciona independientemente entre **R1** y **R2**, en los que

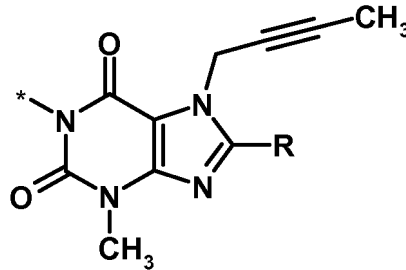
20 **R1** y **R2** son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre 3-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino y (2-(S)-aminopropil)-metilamino.

En determinadas realizaciones, **R1** y **R2** son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre 3-(**R**)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino y (2-(**S**)-aminopropil)-metilamino.

25 En determinadas realizaciones, **R1** y **R2** son iguales.

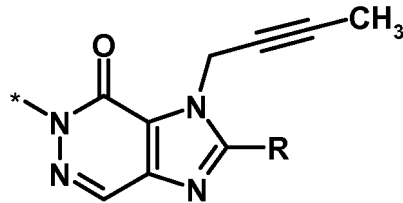
En determinadas realizaciones, R1 y R2 son iguales y se seleccionan entre 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino y (2-(S)-amino-propilo)-metilamino. Preferentemente, R1 y R2 son iguales y son cada (R)-amino-piperidin-1-ilo.

5 En determinadas realizaciones, X e Y son iguales o diferentes y son cada uno el siguiente radical:



10 en el que cada **R** se selecciona independientemente entre 3-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metilpropil)-metilamino y (2-amino-propil)-metilamino.

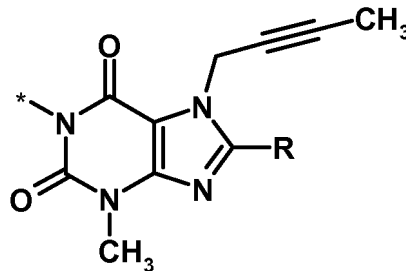
En determinadas realizaciones, X e Y son iguales o diferentes y son cada uno el siguiente radical:



15 en el que cada **R** se selecciona independientemente entre 3-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metilpropil)-metilamino y (2-amino-propil)-metilamino.

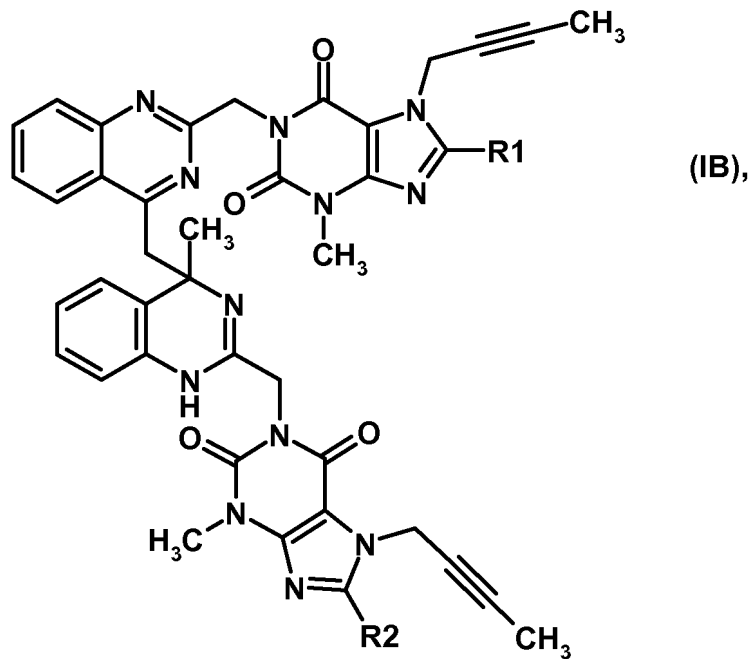
20 En determinadas realizaciones, X e Y son iguales.

Preferentemente, X e Y son iguales y son cada uno el siguiente radical:



25 en el que **R** es 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo.

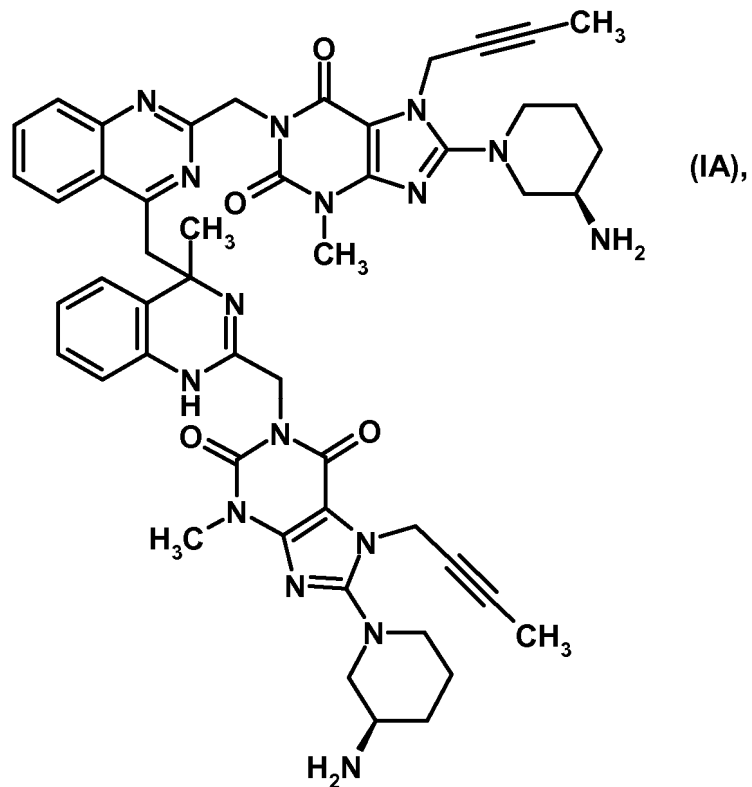
En una realización particular, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IB):



en la que R1 y R2 son como se han definido anteriormente,
o un tautómero, estereoisómero (por ejemplo, enantiómero o diastereómero), mezcla o sal del mismo.

5 En una realización particular adicional, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IB), en la que R1 y R2 son iguales y son como se han definido anteriormente, o un tautómero, estereoisómero (por ejemplo, enantiómero o diastereómero), mezcla o sal del mismo.

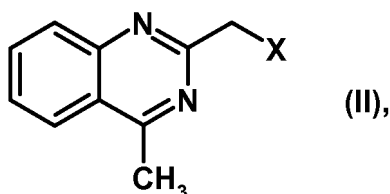
10 Se prefiere el compuesto de la siguiente fórmula (IA):



o un tautómero, estereoisómero (por ejemplo, enantiómero o diastereómero), mezcla o sal del mismo.

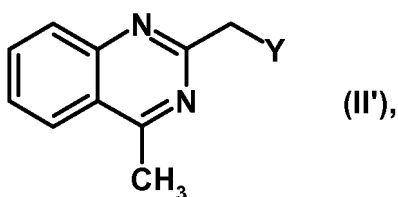
15

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por métodos conocidos en sí, por ejemplo, mediante el siguiente método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5

en la que X es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (II')



10 en la que Y es como se ha definido anteriormente en el presente documento, preferentemente en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, HCl, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso u otro ácido inorgánico u orgánico adecuado.

15 Esta reacción puede realizarse en un medio de reacción adecuado (o mezcla de medios).

Opcionalmente, dicho método de preparación puede comprender adicionalmente:

20 Posteriormente, si se desea, cualesquier grupos protectores utilizados durante la reacción se escinden y/o los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo se resuelven en sus estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) y/o los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo se convierten en las sales de los mismos, en particular para su uso farmacéutico en las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

25 Pueden disociarse compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente divulgación de forma reversible en los compuestos de fórmulas (II) y (II'), en las que X e Y son como se definen en el presente documento. Dicha disociación de un compuesto de fórmula (I) en sus monómeros puede obtenerse en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, HCl, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso u otro ácido inorgánico u orgánico adecuado.

30

Esta reacción puede realizarse en un medio de reacción adecuado (o mezcla de medios).

35 Los compuestos de fórmulas (II) o (II') que se han mostrados anteriormente pueden incluir los tautómeros, estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros), mezclas y sales de los mismos, así como solvatos de los mismos, en las que X e Y se definen como se desvela en el presente documento.

40 En una realización, la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) y/o compuestos de fórmula (II') (por ejemplo, por dimerización) se realiza en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuado. Por ejemplo, un disolvente de reacción de este tipo es un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares o un sistema de disolventes polares, tales como, por ejemplo, agua o un medio acuoso. En otra realización, dicha reacción se realiza en un medio sin disolvente. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) se aíslan o se obtienen a partir de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes.

45 En otra realización, la preparación de compuestos de fórmulas (II) o (II') a partir de compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, por disociación) se realiza en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Por ejemplo, un disolvente de reacción de este tipo es un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares o un sistema de disolventes polares, tales como, por ejemplo, agua o un medio acuoso. En otra realización, dicha reacción se realiza en un medio sin disolvente. En una realización adicional, los compuestos de fórmulas (II) o (II') se aíslan u obtienen a partir de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes.

50

Los métodos de preparación mencionados anteriormente pueden realizarse en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Los compuestos de fórmulas (I), (II) o (II'), o sus sales, obtenibles de este modo, pueden aislarse de dicho disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, en forma cristalina o amorfa) de la manera habitual en sí. Opcionalmente, puede realizarse una purificación, separación cromatográfica, suspensión, suspensión, disolución,

5 cristalización, precipitación (por ejemplo, con un no disolvente, antidisolvente o mal disolvente), filtración, lavado, liofilización, o similares, de los compuestos de fórmula (I), (II) o (II'), o sales de los mismos, por ejemplo, en presencia de uno o más disolventes adecuados o mezclas de disolventes. Posteriormente, opcionalmente, el disolvente o la mezcla de disolventes pueden retirarse (por ejemplo, pueden evaporarse) o el material sólido puede recogerse o aislarse, por ejemplo, con el fin de obtener los compuestos de fórmulas (I), (II) o (II') o sales de los mismos, por ejemplo, en forma aislada, pura, precipitada, sólida (por ejemplo, cristalina o amorfa), liofilizada, etc. Dichas etapas pueden realizarse opcionalmente a temperaturas más bajas, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Opcionalmente, dichos procedimientos pueden aplicarse repetidamente y/o como alternativa al material obtenido. Además, opcionalmente, dichos procedimientos pueden realizarse de forma independiente o dependiente de la etapa o etapas de preparación anteriores. Además, opcionalmente, el material obtenido puede secarse (por ejemplo, a temperatura elevada). En una realización, el material puede secarse por pulverización, congelación o en tambor. En una realización adicional, el material puede estar en forma aislada, precipitada, cristalizada, liofilizada, amorfa o sólida. En otra realización, el material puede estar en forma de solución o suspensión. En una realización adicional más, el material puede estar en forma de sal o libre. En una realización más, el material puede estar en forma en bruto o purificada.

20 En general, los disolventes o sistemas de disolventes, que el experto en la materia puede considerar dentro de dichos procedimientos de la divulgación, pueden incluir, sin limitación, disolventes orgánicos, no acuosos o acuosos, próticos o apróticos, polares o apolares, tales como, por ejemplo, cetonas tales como, por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil propil cetona, metil terc o isobutil cetona, o similares, lactonas tales como, por ejemplo, valerolactona, éteres tales como, por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, etilenglicol, tetrahidrofurano, metil tetrahidrofurano, dioxano, o similares, hidrocarburos tales como, por ejemplo, tolueno, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, o similares, hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, o similares, alcoholes alifáticos de bajo peso molecular tales como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, butanol, terc-amilalcohol, o similares, ésteres tales como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior de ácido acético (por ejemplo, acetato de etilo), o similares, amidas o lactamas tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N-metilacetamida, o similares, nitrilos tales como, por ejemplo, acetonitrilo, o similares, o sulfóxidos tales como, por ejemplo, DMSO, o similares, aminas, por ejemplo, trietilamina piridina, o similares, o agua, o mezclas de los mismos.

30 Los ejemplos de ácidos, en presencia de los cuales puede realizarse la formación y/o disociación de un compuesto de fórmula (I), pueden incluir, sin limitación, ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes (que pueden ser de tipo ácido de Bronsted y/o Lewis, y/o que puede estar en forma sólida, líquida o gaseosa), por ejemplo, HCl, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso o similares. Además, opcionalmente, la formación y/o disociación de un compuesto de fórmula (I) puede realizarse en cualesquier otras condiciones ácidas, medio ácido o entorno ácido adecuados.

40 En una realización particular, la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) y/o compuestos de fórmula (II') se realiza en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) se obtienen o aíslan a partir de un disolvente polar o mezcla de disolventes polares.

45 Por ejemplo, un disolvente adecuado de este tipo en el sentido de la presente divulgación es agua o un medio acuoso.

Otro ejemplo de un disolvente o sistema de disolventes de este tipo en el sentido de la presente divulgación puede incluir o consistir (esencialmente) en agua o un medio acuoso, un alcohol alifático de bajo peso molecular o un medio alcohólico de este tipo, o una mezcla de los mismos.

50 La presente divulgación se refiere adicionalmente a los compuestos de fórmulas (I), (II) o (II'), los tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas o sales de los mismos o solvatos de los mismos, incluyendo en cualquier forma, cada uno como obtenible u obtenido de acuerdo con un procedimiento que se desvela en el presente documento.

55 Además, el experto en la materia sabe que, si existen varios centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos mediante grupos protectores con el fin de permitir que la reacción se transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

60 Por ejemplo, los grupos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino pueden ser, por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o ftalimido.

65

La escisión de un grupo terc-butiloxicarbonilo se realiza preferentemente mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, opcionalmente usando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol, etanol, isopropanol o éter dietílico.

5 Un grupo formilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o trifluoroacetilo se escinde preferentemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, opcionalmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 20 y 120 °C o mediante tratamiento con solución de hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol, a temperaturas entre 0 y 100 °C.

10 Un grupo ftaloilo se escinde preferentemente en presencia de hidrazina o una amina primaria tal como metilamina, etilamina, etanolamina o n-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua, dioxano o tetrahidrofurano, con o sin agua, a temperaturas entre 20 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15 Las sales de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen, dependiendo de su naturaleza, todas las sales de adición de ácidos y todas las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y las sales con bases. Puede hacerse mención particular de las sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos utilizados habitualmente en farmacia. Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, hidrosolubles.

20 Los ácidos inorgánicos que pueden ser adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares. Los ácidos orgánicos que pueden ser adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéutica o fisiológicamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares.

25 Por tanto, las sales de adición de ácido farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos pueden incluir, a modo de ejemplo y no de limitación, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, tartratos, metanosulfonatos (mesilatos) y similares.

30 También se incluyen sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Se convierten sales farmacéuticamente no aceptables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de proceso durante la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, a escala industrial, en sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos por los expertos en la materia.

40 Todas las formas isoméricas (especialmente todas las formas regio y estereoisoméricas, por ejemplo, todas las formas quirales, enantioméricas, diastereoméricas, racémicas, tautoméricas y todas las formas isoméricas geométricas) de un compuesto de fórmula (I) están previstas dentro de la presente divulgación, a menos que la forma isomérica específica se indique específicamente. Obviamente, se prefiere el isómero que sea farmacológicamente más eficaz y más libre de efectos secundarios.

45 Se apreciará que los compuestos de la presente divulgación contienen al menos uno, dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos y pueden aislarse como diastereómeros puros o mezclas diastereoméricas en formas ópticamente activas o racémicas.

50 La divulgación contempla todos los estereoisómeros concebibles, en particular los diastereómeros y enantiómeros mencionados en el presente documento, por ejemplo, en forma sustancialmente pura, en forma enriquecida (por ejemplo, sustancialmente libre de cualquiera o todos los demás diastereómeros y/o enantiómeros no deseados) y/o en cualquier relación de mezcla, incluyendo las formas racémicas, así como las sales de los mismos.

55 En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con los principios de síntesis habituales para el experto, por ejemplo, mediante separación de las mezclas correspondientes, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva.

60 Se sabe en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, por ejemplo, a partir de materiales de partida ópticamente activos y/o mediante el uso de reactivos quirales.

65 Pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de la presente divulgación a través de síntesis asimétrica, por ejemplo, mediante la preparación y separación de compuestos/intermedios diastereoisoméricos apropiados que pueden separarse mediante métodos conocidos (por ejemplo, mediante separación cromatográfica o cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado) y/o mediante el uso de componentes de reacción quirales (por ejemplo, reactivos quirales, catalizadores quirales, ligandos quirales, sintones quirales, bloques de construcción quirales o similares).

Adicionalmente, el experto en la materia sabe cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como, por ejemplo, mediante separación cromatográfica de los compuestos racémicos correspondientes en columnas de separación quiral; o mediante resolución de compuestos racémicos usando un agente de resolución apropiado; por ejemplo, mediante la formación de sal diastereomérica de los compuestos racémicos con ácidos o bases ópticamente activos, posterior resolución de las sales y liberación del compuesto deseado de la sal; o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales, posterior separación diastereomérica y retirada del grupo auxiliar quiral; mediante resolución cinética de un racemato (por ejemplo, mediante resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva (preferencial) (o cristalización mediante arrastre) en un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas; o mediante cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos pueden separarse en los enantiómeros y/o diastereómeros de los mismos. Por ejemplo, pueden separarse mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y pueden resolverse compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo en sus enantiómeros.

De este modo, por ejemplo, las mezclas de cis-/trans obtenidas pueden separarse mediante cromatografía en sus isómeros cis y trans y los compuestos de fórmula (I) obtenidos que se producen como racematos pueden separarse mediante métodos conocidos en sí (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "*Topics in Stereochemistry*", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus opuestos ópticos. Los compuestos de fórmula (I) con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden resolverse en sus diastereómeros en base a sus diferencias fisicoquímicas usando métodos conocidos en sí, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, y, si se obtienen estos compuestos en forma racémica, pueden resolverse posteriormente en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

Los enantiómeros se separan preferentemente mediante separación en columna en fases quirales o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo o mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y los derivados activados o alcoholes de los mismos, y separando la mezcla diastereomérica de sales o derivados obtenidos de este modo, por ejemplo, en base a sus diferencias de solubilidad, mientras que los opuestos libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoisómeros puros por la acción de agentes adecuados. Son ácidos ópticamente activos de uso común, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-tolitartrárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+) o (-)-mentol y un grupo acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, puede ser un (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos orgánicos o sus sales pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente o pueden formar complejos con disolventes con los que se ponen en contacto, en los que se hacen reaccionar o de los que se aíslan (por ejemplo, precipitan, cristalizan, liofilizan, etc.) o similares. De acuerdo con el conocimiento del experto, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación (tales como, por ejemplo, los compuestos de fórmulas (I), (II) o (II')), los tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas o sales de los mismos) pueden contener, por ejemplo, cuando se obtienen o aíslan en forma sólida, cantidades variables o fijas de disolventes (incluyendo disolventes acuosos y/o no acuosos). De acuerdo con la presente divulgación, dentro del alcance de la divulgación se incluyen, por tanto, los solvatos (incluyendo hidratos, solvatos orgánicos e hidratos/solvatos orgánicos mixtos) de los compuestos. Los solvatos de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir solvatos estequiométricos o no estequiométricos, solvatos fuertemente o débilmente unidos, así como homo o heterosolvatos. Preferentemente, el disolvente o disolventes utilizados son disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, agua y/o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol o similares. En una realización, los solvatos de los compuestos de la presente divulgación pueden incluir, por ejemplo, hidratos o alcoholatos o hidratos/alcoholatos mixtos. La presente divulgación abarca tanto las formas no solvatadas como todas las formas solvatadas. Análogamente, la presente divulgación abarca cualquier forma de solvato, ansolvato, hidrato, anhídrido, higroscópica y/o no higroscópica.

Los compuestos de fórmula (II) utilizados como materiales de partida se conocen de la bibliografía o se obtienen mediante métodos tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 04/018468, WO 04/050658, WO 05/085246, WO 06/029769 o WO 06/048427 o WO 2007/071738, WO 2008/017670, WO 2012/088682 o WO 2012/089127.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas (in vivo e in vitro), en particular un efecto inhibitorio sobre la enzima DPP-IV. La capacidad de las sustancias incluyendo sus sales para inhibir la actividad de la DPP-IV puede demostrarse en un experimento que se describe en el presente documento.

El ensayo de DPP-IV puede realizarse de la siguiente manera:

Se extrae sangre de hasta 4 donantes humanos que no hayan recibido tratamiento farmacológico durante los últimos 14 días a través de punción venosa en tubos recubiertos previamente con EDTA (Sarstedt, 2,6 ml de Monovette).

Las muestras de sangre se centrifugan a 4 °C a 800 rpm y finalmente se toma sobrenadante y se usa como plasma con EDTA.

Las placas de 96 pocillos se adquieren en Greiner bio-one, N.º de Cat 655900 (color negro, fondo plano). El sustrato H-Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcumarina (AlaPro-AFC) es de Bachem (N.º de Prod. 1680). Todos los demás materiales son de la mayor calidad disponible en el mercado. El plasma con EDTA se diluye 1:42,5 con tampón de ensayo (Tris 100 mM, NaCl 100 mM, ajustado a pH 7,8 con HCl). La dilución final del plasma en el ensayo es de factor de dilución 140. En las placas de 96 pocillos, se mezclan 20 µl de sustancia de ensayo en tampón de ensayo (concentración final de DMSO 1 %) con 50 µl de sustrato (solución madre 200 mM en DMF (dimetilformamida), se diluyen 1:1000 con agua, concentración final 100 µM) y 30 µl de plasma diluido. Después, la placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora y la fluorescencia de los pocillos se determina usando un contador multimarcador Wallac, Victor™ 1420, a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

Cada placa de microtitulación de ensayo contiene pocillos con controles de vehículo (DMSO al 1 % en tampón de ensayo) como referencia para la actividad enzimática no inhibida y pocillos con tampón de ensayo en lugar de enzima como controles para la fluorescencia de fondo. La fluorescencia de fondo es despreciable.

La potencia de la sustancia de ensayo en cuestión, expresada como valor de CI50, se calcula a partir de curvas de dosis/actividad que consisten en aproximadamente 10 puntos medidos en cada caso.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto (Ejemplo n.)	CI50 de inhibición de la DPP-IV [pM]
1	6

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de la DPP-IV, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos son adecuados para influir en cualquier afección o trastorno que pueda verse afectada por la inhibición de la actividad de la DPP-IV. Por tanto, es de esperar que los compuestos de acuerdo con la divulgación sean adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como la diabetes mellitus de tipo I y tipo II, prediabetes, tolerancia reducida a la glucosa o cambios en el azúcar en sangre en ayunas, complicaciones de la diabetes (por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías), acidosis o cetosis metabólicas, hipoglucemia reactiva, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipemias de diversos orígenes, artritis, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis provocada por calcitonina. Además, estas sustancias son adecuadas para prevenir la degeneración de las células B tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células B pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restaurar la función de las células pancreáticas y, adicionalmente, aumentar el tamaño y el número de células B pancreáticas.

Adicionalmente, basándose en el papel de los péptidos similares al glucagón, tales como, por ejemplo, GLP-1 y GLP-2 y su vinculación con la inhibición de la DPP-IV, se espera que los compuestos de acuerdo con la divulgación sean adecuados para conseguir un efecto sedante o tranquilizante, así como para tener un efecto favorable en los estados catabólicos después de las operaciones o las respuestas al estrés hormonal o posiblemente para reducir la mortalidad y la morbilidad después del infarto de miocardio. Además, son adecuados para tratar cualquier afección relacionada con los efectos mencionados anteriormente y mediada por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos de acuerdo con la divulgación también pueden usarse como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para prevenir y tratar la insuficiencia renal aguda. También se espera que los compuestos de acuerdo con la divulgación puedan usarse para tratar afecciones inflamatorias del tracto respiratorio. También son adecuados para prevenir y tratar enfermedades inflamatorias crónicas intestinales tales como, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa y también la pancreatitis. También se espera que puedan usarse para todo tipo de lesiones o daños en el tracto gastrointestinal, tal como puede ocurrir en la colitis y la enteritis, por ejemplo. Además, se espera que los inhibidores de la DPP-IV y, por tanto, los compuestos de acuerdo con la divulgación puedan usarse para tratar la infertilidad o para mejorar la fertilidad en seres humanos o mamíferos, en particular si la infertilidad está relacionada con la resistencia a la insulina o con el síndrome de ovario poliquístico. Por otro lado, estas sustancias son adecuadas para influir en la movilidad de los espermatozoides y, por tanto, son adecuadas para su uso como anticonceptivos masculinos. Además, las sustancias son adecuadas para tratar las deficiencias de la hormona del crecimiento relacionadas con el crecimiento restringido y pueden usarse razonablemente para todas las indicaciones para las que puede usarse la hormona del crecimiento. Los compuestos de acuerdo con la divulgación también son adecuados, basándose en su efecto inhibitorio sobre la DPP-IV, para tratar diversas enfermedades autoinmunitarias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, tiroiditis y enfermedad de Basedow, etc. También pueden usarse para tratar enfermedades víricas y también, por ejemplo, en infecciones por VIH, para estimular la producción de sangre, en la hiperplasia prostática benigna, la gingivitis, así como para el tratamiento de defectos neuronales y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo. Los compuestos descritos también pueden usarse para el tratamiento de tumores, en particular para modificar la invasión tumoral y también la metástasis; los ejemplos del presente documento son su uso en el tratamiento de linfomas de linfocitos T, leucemia linfoblástica aguda, carcinomas de

5 tiroides celular, carcinomas de células basales o cánceres de mama. Otras indicaciones son el ictus, la isquemia de diversos orígenes, la enfermedad de Parkinson y la migraña. Además, las indicaciones adicionales incluyen la hiperqueratosis folicular y epidérmica, el aumento de la proliferación de queratinocitos, la psoriasis, a encefalomielitis, la glomerulonefritis, las lipodistrofias, así como enfermedades psicosomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas de todo tipo.

En consecuencia, la presente divulgación se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) o a un tautómero o sal del mismo, para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

10 La presente divulgación se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La presente divulgación se refiere adicionalmente a una combinación o composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo y uno o más de otros principios activos seleccionados entre los mencionados en el presente documento, por ejemplo, los seleccionados entre otras sustancias antidiabéticas, principios activos que disminuyen el nivel de azúcar en sangre, principios activos que disminuyen el nivel de lípidos en sangre, principios activos que aumentan el nivel de HDL en sangre, principios activos que disminuyen la presión arterial y principios activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis o la obesidad, por ejemplo, cada uno de los que se describen en el presente documento; en particular para su uso simultáneo, separado o secuencial en las terapias que se describen en el presente documento.

20 La presente divulgación se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo y otro agente o sustancia, tal como, por ejemplo, en forma libre o en forma de sal (por ejemplo, en forma de sal de adición de ácido) y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 La presente divulgación se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo y metformina (por ejemplo, clorhidrato de metformina), y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La presente divulgación se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo y pioglitazona (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La presente divulgación se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo, o una composición del mismo, en combinación con metformina (por ejemplo, clorhidrato de metformina), para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

40 La presente divulgación se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo, o una composición del mismo, en combinación con pioglitazona (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

45 La presente divulgación se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal del mismo, o una composición del mismo, en combinación con telmisartán, para su uso en las terapias que se describen en el presente documento.

50 La presente divulgación se refiere adicionalmente a un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas, especialmente la diabetes mellitus de tipo 2 y/o afecciones relacionadas con la misma (por ejemplo, complicaciones de la diabetes) que comprende la administración combinada (por ejemplo, simultánea, separada o secuencial) de uno o más antidiabéticos seleccionados entre el grupo que consiste en metformina, una sulfonilurea, nateglinida, repaglinida, una tiazolidinadiona (por ejemplo pioglitazona), un agonista de PPAR-gamma, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, insulina o un análogo de insulina y GLP-1 o un análogo de GLP-1, y un compuesto de fórmula (I), un tautómero o sal del mismo, o una composición del mismo, al paciente (en particular un paciente humano) que lo necesite.

55 Los ejemplos de dichos trastornos o enfermedades metabólicas tratables mediante la terapia de la presente divulgación, en particular en los pacientes que se describen en el presente documento, pueden incluir, pero no se limitan a, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes autoinmunitaria latente en el adulto (DALA), tolerancia alterada a la glucosa (TGA), alteración de la glucosa en sangre en ayunas (AGA), hiperglucemia, hiperglucemia postprandial, hiperglucemia postabsorción, sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoporosis, inflamación sistémica crónica, hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, síndrome de ovario poliquístico y/o síndrome metabólico.

65 La presente divulgación se refiere adicionalmente a al menos uno de los siguientes métodos:

- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar un trastorno o enfermedad metabólica, tal como, por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la diabetes autoinmunitaria latente en el adulto (DALA), la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la alteración de la glucemia en ayunas (AGA), la hiperglucemia, la hiperglucemia postprandial, la hiperglucemia postabsorción, el sobrepeso, la obesidad, la dislipidemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipertensión, la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la osteoporosis, la inflamación sistémica crónica, la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía, el síndrome de ovario poliquístico y/o el síndrome metabólico;
- mejorar y/o mantener el control glucémico y/o reducir la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa plasmática postprandial, la glucosa plasmática postabsorción y/o la hemoglobina glucosilada HbA1c;
- prevenir, ralentizar, retrasar o revertir la progresión de la prediabetes, la tolerancia a la glucosa alterada (TGA), la alteración de la glucemia en ayunas (AGA), la resistencia a la insulina y/o del síndrome metabólico a la diabetes mellitus de tipo 2;
- prevenir, reducir el riesgo, ralentizar la progresión, retrasar o tratar las complicaciones de la diabetes mellitus tales como las enfermedades micro y macrovasculares, tales como la nefropatía, la micro o macroalbuminuria, la proteinuria, la retinopatía, las cataratas, la neuropatía, el deterioro del aprendizaje o la memoria, los trastornos neurodegenerativos o cognitivos, las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, la isquemia tisular, el pie o la úlcera diabética, la aterosclerosis, la hipertensión, la disfunción endotelial, el infarto de miocardio, el síndrome coronario agudo, la angina de pecho inestable, la angina de pecho estable, la arteriopatía oclusiva periférica, la cardiomiopatía, la cardiopatía cardíaca, la insuficiencia cardíaca, los trastornos del ritmo cardíaco, la reestenosis vascular y/o el ictus;
- reducir el peso corporal y/o la grasa corporal o prevenir un aumento del peso corporal y/o la grasa corporal o facilitar una reducción del peso corporal y/o la grasa corporal;
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o la disminución de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o mejorar, preservar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o estimular y/o restaurar o proteger la funcionalidad de la secreción de insulina pancreática;
- prevenir, ralentizar, retrasar o tratar la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), incluyendo la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o la fibrosis hepática (tal como, por ejemplo, prevenir, ralentizar la progresión, retrasar, atenuar, tratar o revertir la esteatosis hepática, la inflamación (hepática) y/o una acumulación anormal de grasa hepática);
- prevenir, ralentizar la progresión, retrasar o tratar la diabetes de tipo 2 con fracaso de la monoterapia o la terapia de combinación antidiabética convencional;
- conseguir una reducción en la dosis de la medicación antidiabética convencional requerida para un efecto terapéutico adecuado;
- reducir el riesgo de efectos adversos asociados a la medicación antidiabética convencional (por ejemplo, hipoglucemia o aumento de peso); y/o
- mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina;

en un paciente que lo necesite (tal como, por ejemplo, un paciente que se describe en el presente documento, especialmente un paciente con diabetes de tipo 2), comprendiendo dicho método administrar un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o sal del mismo, o una composición del mismo, opcionalmente en combinación con una o más sustancias terapéuticas que se describen en el presente documento, al paciente.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral (incluyendo por vía intravenosa), por ejemplo, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites. Entre los posibles modos de administración, se prefieren la entrega oral e intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación pueden contener normalmente al menos uno de los compuestos de la divulgación en una cantidad total de aproximadamente el 0,05 al 80 % en peso o de aproximadamente el 0,1 al 50 % en peso, opcionalmente junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente divulgación, o un tautómero o sal del mismo, comprendida en una forma de dosificación o composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede ser de al menos el 0,1 % al 0,5 % o de al menos el 0,5 % al 1,5 %, o de al menos el 1 % al 3 %, opcionalmente, además de uno o más excipientes.

El experto en la materia está familiarizado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, diluyentes, vehículos, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, vehículos, auxiliares, adyuvantes y/o aditivos adicionales que se sabe que son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas, a causa de su conocimiento experto.

- 5 Como excipientes farmacéuticamente aceptables, por lo general se tiene en cuenta cualquier excipiente que se sepa que es apropiado para composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disolventes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomadas, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, vehículos, espesantes, agentes complejantes, tampones, reguladores de pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), promotores de la permeación, polímeros, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes de ajuste de tonicidad, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes.
- 10 En general, los vehículos adecuados no son solo vehículos inorgánicos, sino también vehículos orgánicos. De este modo, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz) o derivados del mismo, talco, sílice, polivinilpirrolidonas, ácido esteárico o sus sales como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos.
- 15 Son materiales de vehículo adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales de vehículo adecuados para soluciones de inyección o infusión, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son vehículos adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos o polietilenglicoles. Son vehículos adecuados para preparaciones tópicas los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.
- 20 En particular, se usan excipientes, vehículos y/o diluyentes de un tipo apropiado para la composición, formulación o preparación farmacéutica deseada y el modo de administración deseado.
- 25 Las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos) de acuerdo con la divulgación pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con excipientes adecuados, por ejemplo, diluyentes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes inertes conocidos. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas. Las composiciones de la presente divulgación también pueden contener principios activos adicionales.
- 30 En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación pueden prepararse mediante procesos que son conocidos en sí y son familiares para el experto en la materia, por ejemplo, incorporando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente combinadas con otros principios activos) opcionalmente junto con uno o más vehículos convencionales (por ejemplo, vehículos sólidos o líquidos) y/o diluyentes, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilesteárico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como
- 35 grasa sólida o mezclas adecuadas de las mismas, en preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos simples o recubiertas, cápsulas, polvos, suspensiones, o supositorios.
- 40 La dosificación de los compuestos de la divulgación puede variar dentro de amplios límites dependiendo del compuesto que se ha de administrar, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se ha de tratar o prevenir, la edad y la condición individual del paciente y el modo y la frecuencia de administración, y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Por lo general, se tiene en cuenta una dosificación de los compuestos de la divulgación en el orden de magnitud habitual para los inhibidores de la DPP-IV.
- 45 La dosificación normalmente requerida para los compuestos de la presente divulgación, cuando se administra por vía intravenosa, puede ser de 0,001 mg a 10 mg, o de 0,01 mg a 10 mg, o de 0,1 mg a 10 mg, tal como, por ejemplo, de 0,25 mg a 5 mg, y, cuando se administra por vía oral, puede ser de 0,005 mg a 100 mg, o de 0,05 mg a 100 mg, o de 0,5 mg a 100 mg, tal como, por ejemplo, de 2,5 mg a 50 mg, o de 0,5 mg a 10 mg, preferentemente de 2,5 mg a 10 mg o de 1 mg a 5 mg, en cada caso, de 1 a 4 veces al día. Dependiendo de la dosis, puede ser conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.
- 50 Una forma de dosificación que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede comprender normalmente el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente divulgación, o un tautómero o una sal del mismo, en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg a 100 mg.
- 55 En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación que comprenden los compuestos de la presente divulgación son preparadas por el experto en la materia usando excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables como se describe en la técnica y apropiados para la vía de administración deseada.
- 60 Las preparaciones orales o formas de dosificación de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas.
- 65

- 5 Los ejemplos de diluyentes adecuados para compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir polvo de celulosa, hidrógenofosfato de calcio, eritritol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.
- 10 Los ejemplos de lubricantes adecuados para compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.
- 15 Los ejemplos de aglutinantes adecuados para compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir copovidona (copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC).
- 20 Los ejemplos de disgregantes adecuados para compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir almidón de maíz o crospovidona.
- 25 Los métodos adecuados de preparación de formulaciones farmacéuticas de los inhibidores de la DPP-IV de acuerdo con la divulgación pueden ser
- la compresión de comprimidos directa del principio activo en mezclas en polvo con excipientes adecuados de compresión de comprimidos;
 - la granulación con excipientes adecuados y la posterior mezcla con excipientes adecuados y la posterior compresión de comprimidos, así como el recubrimiento pelicular; o
 - el acondicionamiento de mezclas de polvo o gránulos en cápsulas.
- 30 Los métodos de granulación adecuados pueden ser
- la granulación húmeda en el mezclador intensivo seguida del secado en lecho fluidizado;
 - la granulación en un solo paso;
 - la granulación en lecho fluido; o
 - la granulación en seco (por ejemplo, mediante compactación con rodillos) con excipientes adecuados y la posterior compresión de comprimidos o acondicionamiento en cápsulas.
- 35 Una composición ilustrativa (por ejemplo, un núcleo de comprimido) de un compuesto de acuerdo con la divulgación puede comprender el primer diluyente manitol, almidón pregelatinizado como segundo diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz y estearato de magnesio como lubricante; en la que la copovidona y/o el almidón de maíz pueden ser opcionales.
- 40 Un comprimido de un compuesto de acuerdo con la divulgación puede estar recubierto con película, preferentemente el recubrimiento pelicular comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG) o propilenglicol (PG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro (por ejemplo, rojo y/o amarillo).
- 45 Las composiciones farmacéuticas (o formulaciones) pueden acondicionarse de diversas maneras. En general, un artículo para su distribución incluye uno o más recipientes que contienen las una o más composiciones farmacéuticas en una forma apropiada. Los comprimidos normalmente se acondicionan en un envase primario apropiado para su manipulación, distribución y almacenamiento fáciles, y para garantizar la estabilidad adecuada de la composición en contacto prolongado con el entorno durante el almacenamiento. Los envases primarios para comprimidos pueden ser frascos o envases de tipo blíster.
- 50 Un frasco adecuado, por ejemplo, para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación, puede fabricarse a partir de vidrio o polímero (preferentemente polipropileno (PP) o polietileno de alta densidad (HD-PE)) y puede sellarse con una tapa a rosca. La tapa a rosca puede estar provista de un cierre de seguridad a prueba de niños (por ejemplo, cierre a presión y giro) para evitar o dificultar el acceso de los niños al contenido. Si es necesario (por ejemplo, en regiones con alta humedad), mediante
- 55 el uso adicional de un desecante (tal como, por ejemplo, arcilla de bentonita, tamices moleculares o, preferentemente, gel de sílice), la vida útil de la composición acondicionada puede prolongarse.
- 60 Un envase de tipo blíster adecuado, por ejemplo, para una composición o combinación farmacéutica (comprimido) que comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación, puede comprender o estar formado por una lámina superior (que es rompible por los comprimidos) y una parte inferior (que contiene alveolos para los comprimidos). La lámina superior puede contener una lámina metálica, en particular una lámina de aluminio o de aleación de aluminio (por ejemplo, que tiene un espesor de 20 µm a 45 µm, preferentemente de 20 µm a 25 µm) que está recubierta con una capa de polímero termosellable en su cara interna (cara de sellado). La parte inferior puede contener una lámina de polímero de múltiples capas (tal como, por ejemplo, poli(cloruro de vinilo) (PVC) recubierto con poli(cloruro de
- 65 vinilideno) (PVDC); o una lámina de PVC laminada con poli(clorotrifluoroetileno) (PCTFE) o una lámina de polímero-

metal-polímero de múltiples capas (tal como, por ejemplo, una composición de PVC/aluminio/poliamida laminada conformable en frío).

Para garantizar un largo período de almacenamiento, especialmente en condiciones climáticas cálidas y húmedas, puede usarse una envoltura o bolsa adicional hecha de una lámina de polímero-metal-polímero de múltiples capas (por ejemplo, una composición de polietileno/aluminio/poliéster laminada) para los envases de tipo blíster. El desecante complementario (tal como, por ejemplo, arcilla de bentonita, tamices moleculares o, preferentemente, gel de sílice) en este acondicionamiento de bolsa puede prolongar aún más la vida útil en dichas condiciones severas.

El artículo puede comprender adicionalmente una etiqueta o un prospecto, que se refieren a las instrucciones que se e incluyen habitualmente en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que pueden contener información acerca de las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias sobre el uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o los prospectos indican que la composición puede usarse para cualquiera de los propósitos que se describen en el presente documento.

Los inhibidores de la DPP-IV de la presente divulgación, además de su uso en monoterapia, también pueden usarse junto con otros principios activos, por medio de las cuales pueden obtenerse mejores resultados de tratamiento. Un tratamiento combinado de este tipo puede administrarse como una combinación libre de las sustancias o en forma de una combinación fija, por ejemplo, en un comprimido o cápsula. Las formulaciones farmacéuticas del compañero de combinación necesario para esto pueden obtenerse en el mercado en forma de composiciones farmacéuticas o pueden formularse por el experto en la materia usando métodos convencionales. Los principios activos que pueden obtenerse en el mercado en forma de composiciones farmacéuticas se describen en numerosos lugares en la técnica anterior, por ejemplo, en la lista de fármacos que aparece anualmente, el "Rote Liste®" de la asociación federal de la industria farmacéutica o en la recopilación actualizada anualmente de la información de los fabricantes sobre fármacos de prescripción conocida como "Physician's Desk Reference".

Son ejemplos de compañeros de combinación antidiabéticos metformina; sulfonilureas tales como glibenclamida, tolbutamida, glimepirida, glipezida, gliquidón, glibornurida y gliclazida; nateglinida; repaglinida; mitiglinida, tiazolidinonas tales como rosiglitazona y pioglitazona; moduladores de PPAR gamma tales como metaglidazas; agonistas de PPAR-gamma tales como mitoglitazona, INT-131, balaglitazona o rivoglitazona; antagonistas de PPAR-gamma; moduladores de PPAR-gamma/alfa tales como tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, indeglitazar y KRP297; moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta tales como, por ejemplo, lobeglitazona; activadores de AMPK tales como AICAR; inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y ACC2); inhibidores de la diacilglicerol-acetiltransferasa (DGAT); agonistas de GCRP de células beta pancreáticas tales como los agonistas de GPR119 (agonistas del receptor de SMT3), tales como los agonistas de GPR119 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina o 5-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetoxi]-2-(4-metanosulfonilfenil)piridina; inhibidores de la 11 β -HSD; agonistas o análogos de FGF19; bloqueantes de la alfa-glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; antagonistas alfa2; insulina y análogos de insulina tales como insulina humana, insulina lispro, insulina glusilina, r-ADN-insulina-aspart, insulina NPH, insulina detemir, insulina degludec, insulina tregopil, suspensión de cinc de insulina e insulina glargina; péptido inhibidor gástrico (GIP); amilina y análogos de la amilina (por ejemplo, pramlintida o davalintida); GLP-1 y análogos de GLP-1 tales como Exendina-4, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR, liraglutida, taspoglutida, lixisenatida (AVE-0010), LY-2428757 (una versión PEGilada de GLP-1), dulaglutida (LY-2428757), semaglutida o albiglutida; Inhibidores de SGLT2 tales como, por ejemplo, dapagliflozina, sergliflozina (KGT-1251), atigliflozina, canagliflozina o (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-D-glucitol, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa (por ejemplo, trodusquemina); inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; moduladores de la fructosa-1,6-bifosfatasa; moduladores de la glucógeno fosforilasa; antagonistas de los receptores de glucagón; inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasacina (PDK); inhibidores de las tirosina-cinasas (de 50 mg a 600 mg), tales como la receptor del PDGF-cinasa (consúltense los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976) o de serina/treonina cinasas; moduladores de glucocinasa/proteínas reguladoras incluyendo activadores de la glucocinasa; inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa; inhibidores de la inositol 5-fosfatasa de tipo 2 que contiene dominio SH2 (SHIP2); Inhibidores de la IKK tales como el salicilato en dosis altas; Inhibidores de JNK1; inhibidores de la proteína cinasa C-theta; agonistas beta 3 tales como ritobegrón, YM 178, solabegrón, talibegrón, N-5984, GRC-1087, rafabegrón, FMP825; inhibidores de la aldosa reductasa tales como AS 3201, zenarestat, fidarestat, epalrestat, ranirestat, NZ-314, CP-744809 y CT-112; Inhibidores de la SGLT-1 o SGLT-2; inhibidores del canal KV 1.3; moduladores de GPR40 tales como, por ejemplo, ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético; inhibidores de SCD-1; antagonistas de CCR-2; agonistas del receptor de dopamina (mesilato de bromocriptina [Cycloset]); ácido 4-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)-4-oxobutanoico; estimulantes de sirtuinas; y otros inhibidores de la DPP IV.

La metformina por lo general se administra en dosis que varían de aproximadamente 500 mg a 2000 mg hasta 2500 mg por día usando diversas pautas de dosificación de aproximadamente 100 mg a 500 mg o de 200 mg a 850 mg (1-3 veces al día) o de aproximadamente 300 mg a 1000 mg una o dos veces al día, o metformina de liberación retardada en dosis de aproximadamente 100 mg a 1000 mg o preferentemente de 500 mg a 1000 mg una o dos veces al día, o aproximadamente de 500 mg a 2000 mg una vez al día. Las concentraciones de dosificación particulares pueden ser de 250, 500, 625, 750, 850 y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

ES 2 713 566 T3

- 5 Para niños de 10 a 16 años de edad, la dosis inicial recomendada de metformina es de 500 mg administrados una vez al día. Si esta dosis no consigue producir resultados adecuados, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. Pueden realizarse aumentos adicionales en incrementos de 500 mg semanalmente a una dosis diaria máxima de 2000 mg, administrados en dosis divididas (por ejemplo, 2 o 3 dosis divididas). La metformina puede administrarse con alimentos para disminuir las náuseas.
- Una dosis de pioglitazona por lo general es de aproximadamente 1-10 mg, 15 mg, 30 mg o 45 mg una vez al día.
- 10 La rosiglitazona por lo general se administra en dosis de 4 a 8 mg una vez (o divididas en dos veces) al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 2, 4 y 8 mg).
- 15 La glibenclamida (gliburida) por lo general se administra en dosis de 2,5-5 a 20 mg una vez (o divididas en dos veces) al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 1,25, 2,5 y 5 mg) o glibenclamida micronizada en dosis de 0,75-3 a 12 mg una vez (o divididas en dos veces) al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 1,5, 3, 4,5 y 6 mg).
- 20 La glipizida por lo general se administra en dosis de 2,5 a 10-20 mg una vez (o de hasta 40 mg divididos dos veces) al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 5 y 10 mg) o glibenclamida de liberación prolongada en dosis de 5 a 10 mg (hasta 20 mg) una vez al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 2,5, 5 y 10 mg).
- 25 La glimepirida se administra por lo general en dosis de 1-2 a 4 mg (hasta 8 mg) una vez al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 1, 2 y 4 mg).
- Una combinación dual de glibenclamida/metformina por lo general se administra en dosis de 1,25/250 una vez al día a 10/1000 mg dos veces al día. (las concentraciones de dosificación típicas son de 1,25/250, 2,5/500 y 5/500 mg).
- 30 Una combinación dual de glipizida/metformina por lo general se administra en dosis de 2,5/250 a 10/1000 mg dos veces al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 2,5/250, 2,5/500 y 5/500 mg).
- Una combinación dual de glimepirida/metformina por lo general se administra en dosis de 1/250 a 4/1000 mg dos veces al día.
- 35 Una combinación dual de rosiglitazona/glimepirida por lo general se administra en dosis de 4/1 una o dos veces al día a 4/2 mg dos veces al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 y 8/4 mg). Una combinación dual de pioglitazona/glimepirida por lo general se administra en dosis de 30/2 a 30/4 mg una vez al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 30/4 y 45/4 mg).
- 40 Una combinación dual de rosiglitazona/metformina por lo general se administra en dosis de 1/500 a 4/1000 mg dos veces al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 y 4/1000 mg).
- Una combinación dual de pioglitazona/metformina por lo general se administra en dosis de 15/500 una o dos veces al día a 15/850 mg tres veces al día (las concentraciones de dosificación típicas son de 15/500 y 15/850 mg).
- 45 El secretagogo de insulina no de tipo sulfonilurea, nateglinida, por lo general se administra en dosis de 60 a 120 mg con las comidas (hasta 360 mg/día, las concentraciones de dosificación típicas son de 60 y 120 mg); la repaglinida por lo general se administra en dosis de 0,5 a 4 mg con las comidas (hasta 16 mg/día, las concentraciones de dosificación típicas son de 0,5, 1 y 2 mg). Una combinación dual de repaglinida/metformina está disponible en concentraciones de dosificación de 1/500 y 2/850 mg.
- 50 La acarbosa por lo general se administra en dosis de 25 a 100 mg con las comidas. El miglitol por lo general se administra en dosis de 25 a 100 mg con las comidas.
- 55 Son ejemplos de compañeros de combinación que reducen el nivel de lípidos en sangre los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, tales como simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina; los fibratos tales como bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, etofibrato y etofilinclofibrato; el ácido nicotínico y los derivados del mismo tales como acipimox; los agonistas de PPAR-alfa; los agonistas de PPAR-delta tales como, por ejemplo, ácido {4-[(R)-2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; los inhibidores de la acil-coenzima A:coleciltransferasa (ACAT; EC 2.3.1.26) tal como avasimiba; los inhibidores de la reabsorción de colesterol tales como ezetimiba; las sustancias que se unen al ácido biliar, tales como colestiramina, colestipol y colesevelam; los inhibidores del transporte de ácidos biliares; las sustancias activas moduladoras del HDL tales como D4F, D4F inversa, los principios activos moduladores de LXR y los principios activos moduladores de FXR; los inhibidores de CETP, tales como torcetrapib, JTT-705 (dalcetrapib) o el compuesto 12 del documento WO 2007/005572 (anacetrapib); los moduladores de los receptores de LDL; los inhibidores de MTP (por ejemplo, lomitapida); y el ARN antisentido de la ApoB100.
- 65

Una dosis de atorvastatina suele ser de 1 mg a 40 mg o de 10 mg a 80 mg una vez al día.

5 Son ejemplos de compañeros de combinación que disminuyen la presión arterial los bloqueantes beta tales como atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol y carvedilol; los diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, furosemida, piretanida, torasemida, espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno; los bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipino, nifedipina, nitrendipino, nisoldipino, nicardipino, felodipino, lacidipino, lercanipidino, manidipino, isradipino, nilvadipino, verapamilo, galopamilo y diltiazem; los inhibidores de la ECA tales como ramipril, lisinopril, cilazapril, quinapril, captopril, enalapril, benazepril, perindopril, fosinopril y trandolapril; así como los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA), tales como telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, irbesartán, olmesartán, azilsartán y eprosartán.

Una dosis de telmisartán es por lo general de 20 mg a 320 mg o de 40 mg a 160 mg por día.

15 Son ejemplos de compañeros de combinación que aumentan el nivel de HDL en sangre los inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); los inhibidores de la lipasa endotelial; los reguladores de ABC1; los antagonistas de LXRalfa; los agonistas de LXRbeta; los agonistas de PPAR-delta; los reguladores de LXRalfa/beta y las sustancias que aumentan la expresión y/o la concentración plasmática de apolipoproteína A-I.

20 Son ejemplos de compañeros de combinación para el tratamiento de la obesidad la sibutramina; la tetrahidrolipstatina (orlistat); la alizima (cetlistat); la dexfenfluramina; la axokina; los antagonistas del receptor cannabinoide 1, tales como el antagonista de CB1 rimonabant; los antagonistas del receptor MCH-1; los agonistas del receptor MC4; los antagonistas de NPY5 así como de NPY2 (por ejemplo, velneperit); los agonistas de beta3-AR tales como SB-418790 y AD-9677; los agonistas del receptor 5HT2c, tales como APD 356 (lorcaserina); los inhibidores de la miostatina; Acrp30 y adiponectina; los inhibidores de la esteril CoA desaturasa (SCD1); los inhibidores de la ácido graso sintasa (FAS); los agonistas del receptor CCK; los moduladores del receptor de grelina; Pyy 3-36; los antagonistas del receptor de orexina; y la tesofensina; así como las combinaciones duales bupropión/naltrexona, bupropión/zonisamida, topiramato/fentermina y pramlintida/metreleptina.

30 Son ejemplos de compañeros de combinación para el tratamiento de la aterosclerosis los inhibidores de la fosfolipasa A2; los inhibidores de tirosina-cinasas (de 50 mg a 600 mg) tales como receptor del PDGF-cinasa (véanse los documentos EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 y WO 2006/041976); los anticuerpos de oxLDL y las vacunas de oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; y los inhibidores de VCAM-1.

35 En la puesta en práctica de la presente divulgación, los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden administrarse en terapia de combinación por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o escalonada cronológicamente con uno o más principios activos adicionales, tales como, por ejemplo, cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente en el presente documento como un compañero de combinación.

40 En este contexto, la presente divulgación se refiere adicionalmente a una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con la presente divulgación y un segundo principio activo, que es al menos uno de los principios activos descritos anteriormente como un compañero de combinación, para su uso por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o escalonado cronológicamente en terapia, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades metabólicas, tales como, por ejemplo, cualquiera de las mencionadas en el presente documento.

45 Adicionalmente, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación combinado con al menos uno de los principios activos descritos anteriormente como un compañero de combinación, para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que puedan verse afectadas por la inhibición de la actividad de la DPP-IV, en particular una de las enfermedades, trastornos o afecciones enumerados anteriormente, más en particular, las enfermedades metabólicas.

50 Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación y al menos uno de los principios activos descritos anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

55 El término "combinación" de acuerdo con la presente divulgación puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija, una combinación libre o un kit de partes.

60 Una "combinación fija" se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en una mezcla.

Un "kit de partes" se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un "kit de partes" es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes del kit de partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o escalonadas cronológicamente.

Los principios activos primero y segundo de un kit de partes de acuerdo con la presente divulgación pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que posteriormente se reúnen para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, por separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación; o acondicionados y presentados juntos como componentes separados de un paquete de combinación para su uso simultáneo, concurrente, secuencial, por separado o escalonado cronológicamente en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica de los principios activos primero y segundo de un kit de partes de acuerdo con la presente divulgación puede ser similar, es decir, ambos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o puede ser diferente, es decir, adecuado para diferentes formas de administración, tal como, por ejemplo, un principio activo se formula en forma de un comprimido o cápsula y el otro se formula, por ejemplo, para la administración intravenosa.

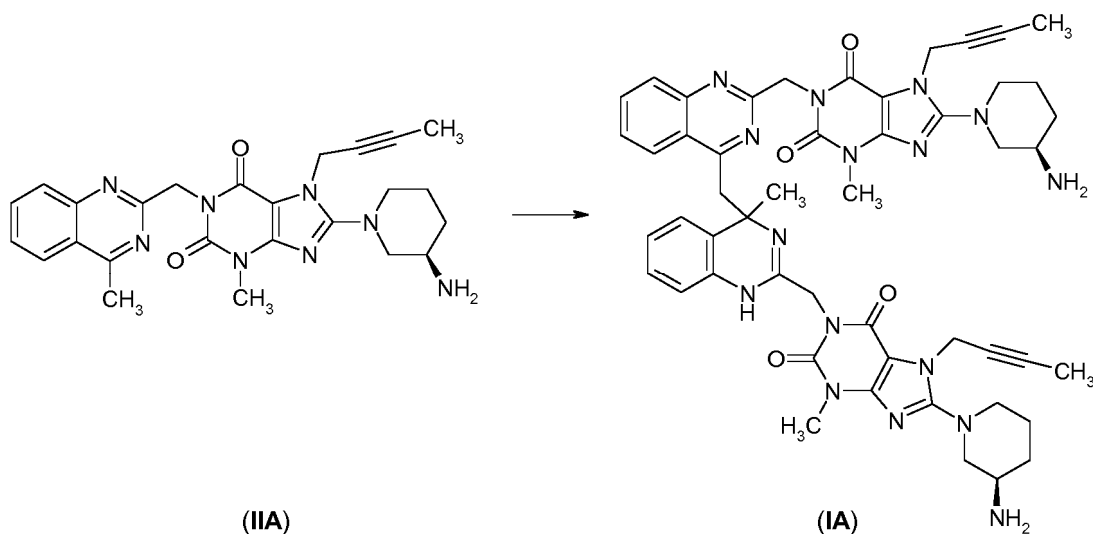
Las cantidades de los principios activos primero y segundo de las combinaciones, composiciones o kits de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente.

La presente divulgación no ha de estar limitada en su alcance por las realizaciones específicas que se describen en el presente documento. Diversas modificaciones de la divulgación, además de las que se describen en el presente documento, pueden resultar evidentes para los expertos en la materia a partir de la presente divulgación. Dichas modificaciones tienen por objeto pertenecer al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las solicitudes de patente citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otras realizaciones, características y ventajas de la presente divulgación pueden resultar evidentes a partir de los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar, a modo de ejemplo, los principios de la divulgación sin restringirla.

Ejemplos

Ejemplo 1 1H-purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-1-[[4-[[2-[[8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butinil)-2,3,6,7-tetrahidro-3-metil-2,6-dioxo-1H-purin-1-il]metil]-1,4-dihidro-4-metil-4-quinazolinil]metil]-2-quinazolinil]metil]-7-(2-butinil)-3,7-dihidro-3-metilo



Se suspenden 10,0 g (21,2 mmol) de 1H-Purina-2,6-diona, 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-7-(2-butin-1-il)-3,7-dihidro-3-metil-1-[(4-metil-2-quinazolinil)metilo] de fórmula (IIA) en 30 ml de ácido clorhídrico acuoso (4 N) y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después, se añaden 30 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (4 N). El precipitado se separa y se disuelve en diclorometano. Después del secado de la fase orgánica y la retirada del disolvente, el residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y las fracciones respectivas se combinan.

ES 2 713 566 T3

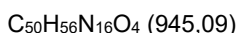
Método: columna: diámetro = 8 cm, longitud = 25 cm; gel de sílice: 35 -70 micrómetros (DAVISIL™),
Eluyente:

- 5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 90/10/0,25 (0,5 l)
 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 40/10/0,25 (0,5 l)
 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 20/30/0,25 (0,5 l)
 MeOH/NH₄OH = 500:1 (1 l)

- 10 CCF: gel de sílice 60 F254, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 4/1/0,1, f_R = 0,48

NH₄OH significa amoníaco acuoso concentrado. La relación de los componentes eluyentes se refiere a unidades de volumen.

- 15 Rendimiento: 4,95 g (25 % del valor teórico) del compuesto del título de fórmula (IA)



- 20 EM: [M+H]⁺ = 945

Ejemplo 2 Comprimidos

25 Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan un inhibidor de la DPP-IV (principio activo), manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se humedece con el líquido de granulación y posteriormente se granula, por ejemplo, usando un mezclador de alta cizalla. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm). El granulado se seca a una temperatura de aire de entrada de aproximadamente 60 °C en un secador de lecho fluido hasta obtener una pérdida en el valor de secado del 1-4 % o el 2-4 %. El granulado seco puede tamizarse a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. Se hace pasar estearato de magnesio a través de un tamiz para retirar grumos y se añade a la granulación. Posteriormente, se produce una mezcla final mediante la mezcla final en un mezclador adecuado. La mezcla final se comprime en núcleos de comprimidos.

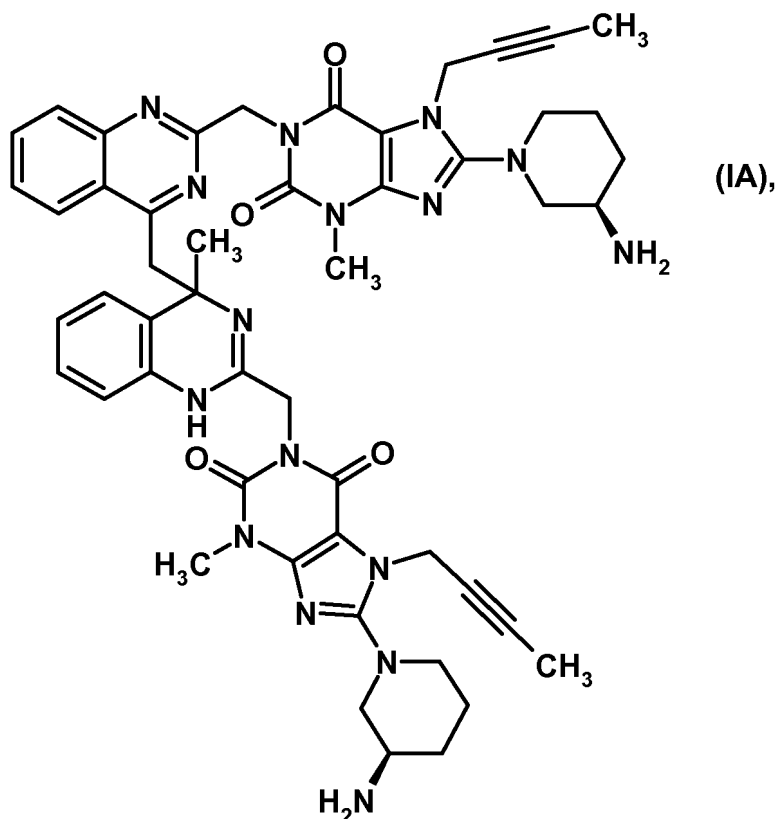
35 Opcionalmente, los núcleos de comprimidos pueden recubrirse con película: se suspenden hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente el 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Pueden obtenerse las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Principio activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa total (núcleo del comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa total (comprimido recubierto)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (IA):



5

o un tautómero, enantiómero, diastereómero, mezcla o sal del mismo;

para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o afecciones que se relacionan con una actividad de la DPP-IV aumentada o que pueden prevenirse o aliviarse reduciendo la actividad de la DPP-IV, en concreto, la diabetes mellitus de tipo I o de tipo II.

10

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una sal fisiológicamente aceptable con un ácido o una base inorgánicos u orgánicos.

15

3. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2 opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

4. Un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II.

25

5. Un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes mellitus de tipo II, comprendiendo el método administrar el compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2 y, opcionalmente, uno o más de otros principios activos, al paciente.

30

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el uno o más de otros principios activos se seleccionan entre metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, bloqueantes de alfa-glucosidasa, insulina o análogos de insulina y GLP-1 y análogos de GLP-1.

35

7. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2 y metformina (por ejemplo, clorhidrato de metformina), opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o complicaciones de la diabetes, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2 y pioglitazona (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona), opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.