

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1		SOLICITUD DE	
☒ Correccion de Error Material		☐ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón Dirección 1-1 Doshomachi 4 chome Chou-Ku Osaka-Shi Osaka 541 0045 Japón Teléfono 546 09 70 E-mail clientes@camyp.com Fax 249 40 70 Domicilio Osaka Japón	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre Emilio Ferrero Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 E-mail cavelier@cavelier.com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá Colombia	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero <u>438 019</u> TP <u>31 929</u>	
4 Numero de expediente 00 065 981			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada Se presenta una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, en donde se corrigió el número del radical R ²¹ por R ³¹			
6 Comprobante de pago No <u>01-16,189</u> \$73,440.00 Fecha <u>12 de marzo de 2001</u>			
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$ 73,440.00 ☐ Poderes si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica			
8 NOMBRE <u>EMILIO FERRERO</u> FIRMA  C C 438 019 de Usaquén T P 31 929			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página			

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICACAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es útil como un agente para prevenir o tratar la diabetes, etc., que comprende un sensibilizador de insulina (agente que mejora la resistencia a la insulina).

TÉCNICA ANTERIOR

Los ejemplos de referencia de la técnica anterior que describen un antagonista de receptor de adrenalina $\beta 3$ se ilustran a continuación.

- 1) WO98/32753 describe que las bencensulfonamidas sustituidas por tiazol son antagonistas de receptor adrenérgico $\beta 3$.
- 2) En "Diabetes Frontier", Vol. 8. pág.499 (1997) se describe que cuando CL316243 (antagonista de receptor adrenérgico $\beta 3$) y troglitazona se administran a ratas obesas, "el CL316243 inhibe un aumento de peso completamente en los tejidos adiposos marrones causados por troglitazona".
- 3) JP-A H5(1993)-148496 describe que el ácido 4-[2-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)etoxi]fenilacético y sus precursores son antagonistas de receptor adrenérgico $\beta 3$.
- 4) W096/16938 describe un nuevo derivado indol que posee una potente actividad estimuladora de receptor adrenérgico $\beta 3$.

Se desea el desarrollo de drogas de excelencia que sean suficientemente mejoradas como para uso medicinal y que posean un efecto de tratamiento diabético excelente sin detección

evidente de efectos secundarios.

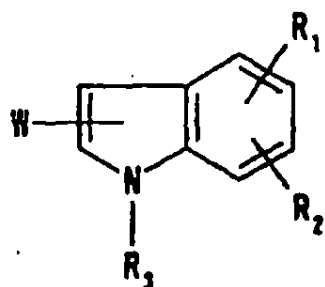
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Como resultado de diversos estudios en la utilización de un sensibilizador de insulina en combinación con otras drogas, los presentes inventores han encontrado una nueva combinación que provee efectos inesperadamente excelentes. Basados en este hallazgo, los presentes inventores han completado la presente solicitud de invención.

A saber, la presente invención se refiere a

(1) una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R₂ para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente

sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

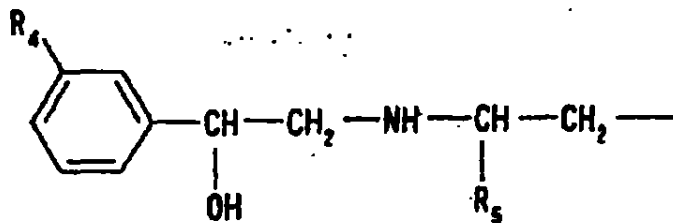
en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con

R₁ para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior,

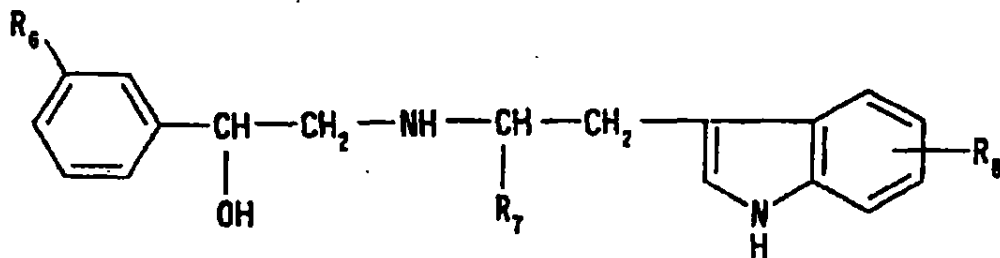
R₂ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₅ representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:

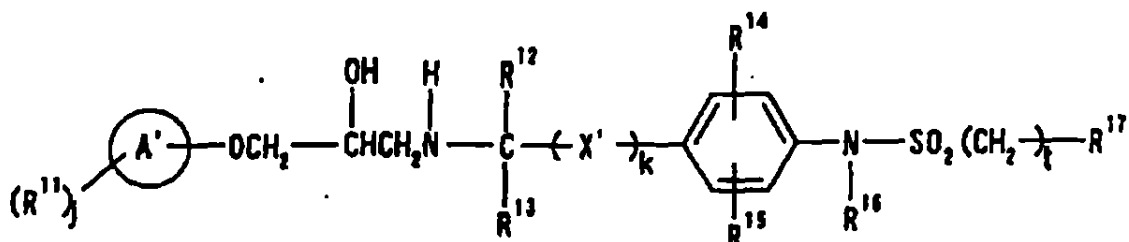


en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₇ representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:

504
482

5



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹²R¹³, SR¹², un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹², NR¹²COR¹³, COR¹³, NR¹²SO₂R¹³, NR¹²CO₂R¹³; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nítro, halógeno, ciano, NR¹²R¹³, SR¹², un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹²COR¹³, COR¹³, SO₂R¹³, NR¹²SO₂R¹³ o NR¹²CO₂R¹³;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcóxilo C_{1-6} , o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{16} , OR^{16} , SO_2R^{17} o $NHSO_2R^{17}$;

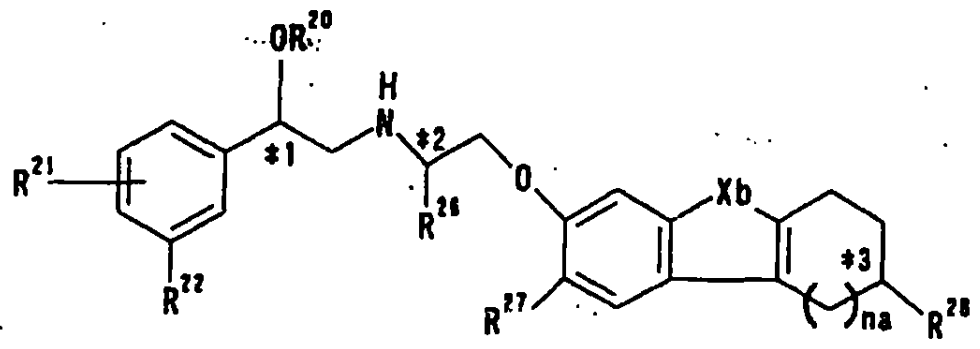
R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ó $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcóxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcóxilo C_{1-6} , o fenilo

sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcóxido C_{1-6} ;
 R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo
 significado como anteriormente, o una sal del mismo;
 4) un compuesto de la fórmula [V]:



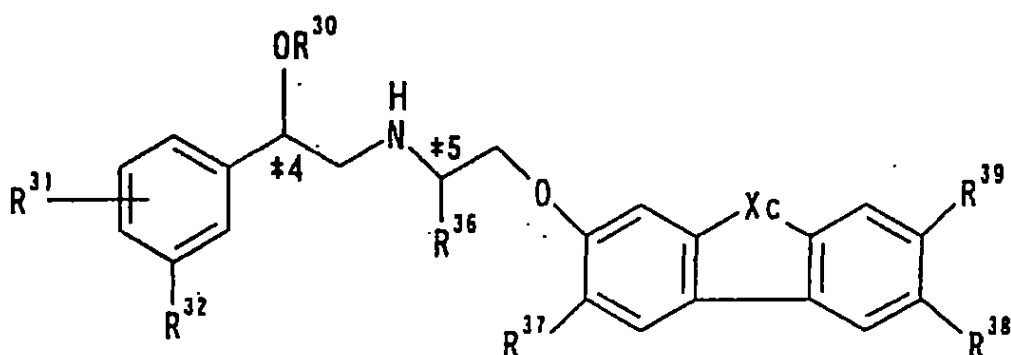
en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo
 hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} ,
 $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo
 formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de
 hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{27} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 n es 1 ó 2,
 Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
 uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo

de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{26} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2, *1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36}$,

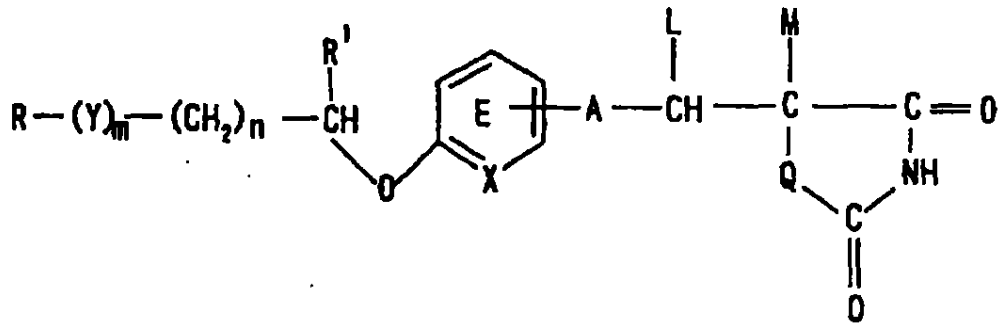
R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R¹⁷ es átomo de hidrógeno, uno de R¹⁷ o R¹⁸ es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

(2) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), en donde el compuesto sensibilizador de insulina posee la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituido; Y

507
487

representa un grupo de la fórmula: $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ o $-\text{NR}^3-$ en donde R^3 representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1, ó 2; X representa CH ó N ; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono; Q representa O ó S ; R^1 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener además 1 a 4 sustituyentes que pueden formar un anillo en la combinación con R_1 ; L y H respectivamente representan átomo de hidrógeno o pueden combinarse para formar un enlace químico entre sí, o una sal del mismo;

(3) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona o su sal;

(4) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal;

(5) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1) que comprende pioglitazona o su hidrocloreto es combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(6) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(7) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto

anterior (1), que es para prevenir o tratar la diabetes;

(8) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (7), en donde la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente;

(9) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1) que es para prevenir o tratar la tolerancia de glucosa disminuida, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario de poliquístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral o complicaciones del diabético;

(10) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (9), en donde las complicaciones diabéticas son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas, osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuido, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular o perturbación circulatoria periférica;

(11) una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;

511
489

- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;
- (12) una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener terapia alimentaria, que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de
- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
 - 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;
- (13) un método para prevenir o tratar la diabetes en un animal que lo necesita que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de
- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
 - 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;
- (14) un método para prevenir o tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad,

hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral o complicaciones del diabético, en un mamífero que necesita del mismo que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;

(15) un método de acuerdo con el punto anterior (14), en donde las complicaciones diabéticas son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedad infecciosa, osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuido, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular o perturbación circulatoria periférica;

(16) un método para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar en el ser humano que lo necesita, que comprende administrar al dicho ser humano una cantidad eficaz de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que

513
491

consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
 - 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;
- (17) un método para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener la terapia alimentaria en el ser humano que lo necesita, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
 - 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;
- (18) la utilización de un sensibilizador de insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar la diabetes que se usa en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;

514
492

(19) la utilización de por lo menos un miembro seleccionó del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar diabetes que se utiliza en combinación con un sensibilizador de insulina;

(20) la utilización de un sensibilizador de insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome X, síndrome de obesidad de de grasa visceral o complicaciones del diabético que se usan en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo;

(21) la utilización de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral o complicaciones del diabético; el cual se utiliza en combinación con un sensibilizador de insulina;

(22) una utilización de acuerdo con el punto anterior (20) o (21), en donde las complicaciones diabéticas son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedad infecciosa, osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomia, sentido de oído disminuído, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular o perturbación circulatoria periférica;

(23) la utilización de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
 - 2) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
 - 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
 - 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar;
- (24) la utilización de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo;
- 2) un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo;
- 3) un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo;
- 4) un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo; y
- 5) un compuesto de la fórmula [VI] o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener la terapia alimentaria.

El sensibilizador de insulina usado en la presente invención significa cualquier y todo tipo de droga que restablezca la función de receptor de insulina disminuída y mejore la resistencia a la insulina. Los ejemplos específicos del sensibilizador de insulina incluyen compuestos que poseen tiazolidinediona o esqueletos oxazolidinediona, preferentemente el compuesto de la fórmula (IV) mencionado precedentemente o una sal del mismo.

Con referencia a la fórmula (IV), los ejemplos del grupo hidrocarburo en el grupo hidrocarburo que puede sustituirse por R incluye el grupo hidrocarburo alifático, el grupo hidrocarburo alicíclico, el grupo hidrocarburo alicíclico-alifático, el grupo hidrocarburo alifático-aromático, y grupos hidrocarburos aromáticos. El número de átomos de carbono que constituyen tales grupos hidrocarburos es preferentemente de 1 a 14.

El grupo hidrocarburo alifático es preferentemente un grupo hidrocarburo alifático C_{1-14} . Los ejemplos del grupo del hidrocarburo alifático incluyen grupos hidrocarburos alifáticos C_{1-14} , saturados (por ejemplo grupo alquilo, etc.) como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t.-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, y octilo; y grupo hidrocarburo alifático C_{1-14} , no saturado (por ejemplo grupo alqueno, el grupo alcadieno, grupo alquino, grupo alcadieno, etc.) como vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilo-1-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 3-metilo-2-butenilo, 1-hexeno, 3-hexeno, 2,4-hexadieno, 5-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-hexino, 3-hexino, 2,4-hexadieno, 5-hexino, 1-heptino, y 1-octino.

El grupo hidrocarburo alicíclico es preferentemente un

grupo hidrocarburo alicíclico C_{3-7} . Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico incluyen el grupo hidrocarburo alicíclico C_{3-7} , saturado (por ejemplo grupo cicloalquilo, etc.) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. y grupo hidrocarburo alicíclico C_{3-7} , no saturado (por ejemplo grupo cicloalquenilo, grupo cicloalcadienilo, etc.) tal como ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo, y 2,4-cicloheptadienilo.

El grupo hidrocarburo alicíclico-alifático es un grupo que consiste del grupo hidrocarburo alicíclico y el grupo hidrocarburo alifático descrito precedentemente (por ejemplo grupos cicloalquilalquilo, grupo cicloalquenil-alquilo, etc.) y es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico-alifático C_{4-} . Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico-alifático incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentenilmetilo, 3-ciclopentenilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, 3-ciclohexenilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, etc.

El grupo del hidrocarburo aromático-alifático es preferiblemente un grupo hidrocarburo alifático aromático C_{1-11} (por ejemplo grupos aralquilo, etc.). Los ejemplos de grupo hidrocarburo aromático alifático incluyen fenilalquilo C_{7-} , como

519
497

bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, y 1-fenilpropilo; naftilalquilo C_{11-13} tal como α -naftilmetilo, α -naftiletilo, β -naftilmetilo, y β -naftiletilo.

El grupo hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo hidrocarburo aromático C_{6-14} (por ejemplo grupo arilo, etc.). Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático incluyen fenilo y naftilo (α -naftilo, β -naftilo).

Con referencia a la fórmula (IV), los ejemplos del grupo heterocíclico en el grupo heterocíclico que puede ser sustituido para R es un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros conteniendo 1 a 4 hetero-átomos seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno además de carbono como los miembros del anillo o un grupo en anillo condensado. Los ejemplos del anillo condensado incluyen uno que consiste de tal grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros con un anillo de 6- miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un anillo benceno, o un anillo de 5- miembros conteniendo un átomo de azufre.

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5 - los pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo,

520
498

tetrazol-5-ilo, benzimidazol-2-ilo, indol3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 1H-imidazo-[4,5-b]pirazin-2-ilo, benzopiraniilo y dihidrobenzopiraniilo. El grupo heterocíclico es preferentemente piridilo, oxazolilo o grupo tiazolilo.

Refiriéndose a la fórmula (IV), el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para R puede tener 1 a 5, preferentemente 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, respectivamente. Tales sustituyentes incluyen por ejemplo el grupo hidrocarburo alifático, grupo hidrocarburo alicíclico, grupo arilo, grupo heterocíclico aromático, grupos heterocíclicos no aromáticos, halógeno, nitro, grupos amino que pueden ser sustituidos, grupos acilo que pueden ser sustituidos, grupos hidroxilo que pueden ser sustituidos, grupos tiol que pueden ser sustituidos, grupos carboxilo que pueden ser esterificados, amidino, carbamoilo, sulfamoilo, sulfo, ciano, azido, y nitroso.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo alifático incluyen grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificado que posee 1 a 15 átomos de carbono, como los grupos alquilo, grupo alquenilo, y grupos alquinilo.

El grupo alquilo preferido es un grupo alquilo C_{1-10} , como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t.-pentilo,

1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo, pentilo, octilo, nonilo, y decilo. El grupo del alquenilo preferido es un grupo alquenilo C_{2-10} , como vinilo, alílico, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metilo-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, y 5-hexenilo.

El grupo alquinilo preferido es un grupo alquinilo C_{2-10} , como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, y 5-hexinilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de alicíclico incluyen grupos hidrocarburo alicíclicos saturados o no saturados que poseen 3 a 12 átomos de carbono, tal como grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo, y grupos cicloalcadienilo.

Los grupos cicloalquilo preferibles son un grupo cicloalquilo C_{3-10} , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, y biciclo[4.3.1]decilo.

El grupo cicloalquenilo preferido es un grupo cicloalquenilo C_{3-10} , como 2-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, y 3-ciclohexen-1-ilo.

572
500

El grupo cicloalcadienilo preferido es un grupo cicloalcadienilo C_{4-10} , como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, y 2,5-ciclohexadien-1-ilo.

El grupo arilo preferido es un grupo arilo C_{6-14} , tal como fenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), antrilo, fenantrilo, y acenaftilenilo.

El grupo heterocíclico aromático preferido incluye grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo; y grupo heterocíclico aromático condensado, como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizininilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo,

523
501

imidazo[1,5a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, y 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo.

El grupo heterocíclico no aromático preferido incluye oxiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietaniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolaniilo, piperidilo, tetrahidropiraniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, piperaziniilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, y tiomorfolino.

Los ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y iodo.

Con referencia al grupo amino que puede ser sustituido, los ejemplos del grupo amino sustituido incluyen los grupos amino N-mono-sustituidos y los grupos amino N,N-di-sustituidos. Los ejemplos del grupo amino sustituido incluyen grupos amino que tienen uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo grupo C_{1-10} , grupo alqueniilo C_{2-10} , grupo alquiniilo C_{3-10} , grupo cicloalquilo C_{1-10} , grupos aromáticos (por ejemplo, fenilo), grupo heterocíclico, o grupo acilo C_{1-10} (por ejemplo, grupo alcanoiilo C_{1-10} , benzoilo, nicotinoilo) (por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dibutilamino, diallilamino, ciclohexilamino, fenilamino, N-metil-N-fenilamino, acetilamino, propionilamino, benzoilamino, nicotinoilamino, etc.).

Los ejemplos del grupo acilo en los grupos acilo que pueden ser sustituidos incluyen grupo acilo C_{1-11} , por ejemplo, grupo

alcanoilo C_{1-10} , grupo alquenoilo C_{1-10} , grupo cicloalcanoilo C_{4-10} , grupo cicloalquenoilo C_{4-10} , grupos carbonilo aromáticos C_{6-12} .

Los ejemplos preferidos de los grupos alcanoilo C_{1-10} incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, y octanoilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos alquenoilo C_{1-10} incluyen acrililo, metacrililo, crotonilo, e isocrotonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalcanoilo C_{4-10} incluyen ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo, y cicloheptancarbonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalquenoilo C_{4-10} incluyen 2-ciclohexenecarbonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos carbonilo aromáticos C_{6-12} incluyen benzoilo, naftoilo, y nicotinoilo.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos acilo sustituidos incluyen grupo alquilo C_{1-3} , grupo alcoxilo C_{1-3} , halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc.), nitro, hidroxilo, y amino.

Con referencia al grupo hidroxilo que puede ser sustituido, los ejemplos del hidroxilo sustituido incluyen grupo alcoxilo, grupo cicloalquiloxilo, grupo alqueniloxilo, grupo cicloalqueniloxilo, grupo aralquiloxilo, grupo aciloxilo, y grupo ariloxilo.

El grupo alcoxilo preferido incluye grupo alcoxilo C_{1-10} .

como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, t.-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, y noniloxilo.

El grupo cicloalquiloxilo preferido incluye grupo cicloalquiloxilo C_{3-10} , como ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, y ciclohexiloxilo.

El grupo alqueniloxilo preferido incluye grupo alqueniloxilo C_{2-10} como el alililoxilo, crotiloxilo, 2-penteniloxilo y 3-hexeniloxilo.

El grupo del cicloalqueniloxilo preferido incluye el grupo cicloalqueniloxilo C_{3-10} , como 2-ciclopenteniloxilo, y 2-ciclohexeniloxilo.

El grupo aralquiloxilo preferido incluye grupo aralquiloxilo C_{7-10} , como fenil-alkiloxilo C_{1-4} (por ejemplo benciloxilo, fenetiloxilo, etc.).

El grupo aciloxilo preferido incluye grupo aciloxilo C_{2-11} , más preferentemente grupo alcanoiloxilo C_{2-4} (por ejemplo acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, etc.).

El grupo ariloxilo preferido incluye grupo ariloxilo C_{6-14} , como fenoxilo, y naftiloxilo. Este grupo ariloxilo puede tener 1 o 2 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc.). Los ejemplos del grupo ariloxilo sustituido incluyen 4-clorofenoxilo.

Con referencia al grupo tiol que puede ser sustituido, los

ejemplos del grupo tiol sustituido incluyen grupo alquiltio, grupo cicloalquiltio, grupo alqueniltio, grupo cicloalqueniltio, grupo aralquiltio, grupo aciltio, y grupos ariltio.

El grupo alquiltio preferido incluye grupo alquiltio C_{1-10} , como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec.-butiltio, t.-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio, y noniltio.

El grupo cicloalquiltio preferido incluye grupo cicloalquiltio C_{3-10} como ciclobutiltio, ciclopentiltio, y ciclohexiltio.

El grupo alqueniltio preferido incluye grupo alqueniltio C_{2-10} , como aliltio, crotiltio, 2- y 3-hexeniltio.

El grupo cicloalqueniltio preferido incluye grupo cicloalqueniltio C_{3-10} como 2-ciclopenteniltio, y 2-ciclohexeniltio.

El grupo aralquiltio preferido incluye el grupo aralquiltio C_{7-10} , como fenil-alquiltio C_{1-4} (por ejemplo benciltio, fenetiltio, etc.). El grupo aciltio es preferentemente un grupo aciltio C_{2-13} , más preferentemente un grupo alcanoiltilio C_{2-4} , (por ejemplo acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, etc.).

El grupo ariltio preferido incluye grupo ariltio C_{6-14} , como feniltio, y naftiltio. Este grupo ariltio puede tener 1 o 2 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, fluoro, bromo, etc.). Los ejemplos de grupo

505

ariltio sustituido incluyen 4-clorofeniltio.

El grupo carboxilo que puede ser esterificado incluye el grupo alcoxycarbonilo, grupo aralquiloxy-carbonilo, y grupo ariloxy-carbonilo.

El grupo alcoxycarbonilo preferido incluye grupos alcoxycarbonilo C_{1-5} , tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, y butoxycarbonilo.

El grupo aralquiloxy-carbonilo preferido incluye grupos aralquiloxy-carbonilo C_{6-10} , tal como benciloxy-carbonilo.

El grupo ariloxy-carbonilo preferido incluye grupos ariloxy-carbonilo C_{7-15} , tales como fenoxycarbonilo, y p-toliloxy-carbonilo.

Los sustituyentes preferidos en el grupo hidrocarburo o grupo heterocíclico para R incluyen grupo alquilo C_{1-10} , grupo heterocíclico aromático, y grupo arilo C_{6-14} . Además son preferidos el alquilo C_{1-3} , furilo, tienilo, fenilo, o naftilo.

Con referencia a la fórmula (IV), cuando el sustituyente en el grupo hidrocarburo o grupos heterocíclicos para R es un grupo hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, o un grupo heterocíclico no aromático, este sustituyente pueden tener uno mas, preferentemente 1 a 3 sustituyentes convenientes. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen grupos alquilo C_{1-6} , grupos alquenoilo C_{2-6} , grupos alquinoilo C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-7} , grupos arilo C_{6-14} , grupos heterocíclicos aromáticos (por ejemplo el tienilo, furilo,

piridilo, oxazolilo, tiazolilo, etc.), los grupos heterocíclicos no aromáticos (por ejemplo tetrahidrofurilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, etc.), grupo aralquilo $C_{7..}$, amino, grupo N-mono-alquilamino $C_{1..4}$, grupo N,N-di-alquilamino $C_{1..4}$, grupo acilamino $C_{1..}$ (por ejemplo acetilamino, propionilamino, benzoilamino, etc.), amidino, grupo acilo $C_{1..}$ (por ejemplo grupo alcanilo $C_{1..}$, etc.), carbamoilo, grupo N-alquilcarbamoilo, grupo N,N-di-alquilcarbamoilo $C_{1..4}$, sulfamoilo, grupos N-mono-alquilsulfamoilo $C_{1..4}$, grupo N,N-di-alquilsulfamoilo $C_{1..4}$, carboxilo, grupos alcoxicarbonilo $C_{1..}$, hidroxilo, grupo alcóxilo $C_{1..4}$, grupo alqueniloxilo $C_{2..3}$, grupo cicloalquiloxilo $C_{3..7}$, grupo aralquiloxilo $C_{7..}$, grupo ariloxilo $C_{6..14}$, mercapto, grupo alquiltio $C_{1..4}$, grupo aralquiltio $C_{7..}$, grupo ariltio $C_{6..14}$, sulfo, ciano, azido, nitro, nitroso, y halógeno.

Con referencia a la fórmula (IV), R es preferentemente un grupo heterocíclico que puede ser sustituido. Más preferentemente, R es piridilo, oxazolilo; o grupo tiazolilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo $C_{1..3}$, furilo, tienilo, fenilo, y naftilo.

Con referencia a la fórmula (IV), Y representa $-CO-$, $-CH(OH)-$ ó $-NR^1-$ en donde R^1 representa un grupo alquilo que puede ser sustituido. El preferido es $-CH(OH)-$ ó $-NR^1-$. Los ejemplos de un grupo alquilo en el grupo alquilo que puede ser sustituido para R^1 , incluyen el grupo alquilo $C_{1..4}$, como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

529
507

sec.-butilo, y t.-butilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo), grupo alcoxilo C_{1-4} (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec.-butoxilo, t.-butoxilo, etc.), hidroxilo, nitro, y grupo acilo C_{1-4} (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, etc.).

El símbolo m representa 0 ó 1, y es preferentemente 0.

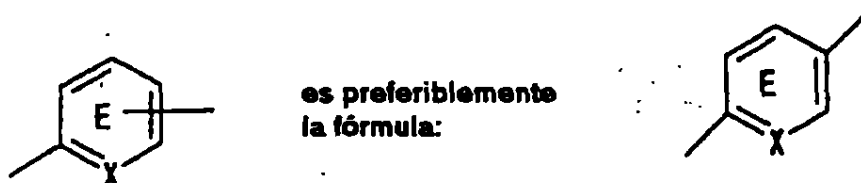
El símbolo n representa 0, 1 ó 2, y es preferentemente 0 ó 1.

El X representa CH ó N, y es preferentemente CH.

Con referencia a la fórmula (IV), A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono. Este grupo hidrocarburo alifático puede ser de cadena lineal o puede ser ramificado y además puede ser saturado o no saturado. Así, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, etc. pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente saturado, mientras que $-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(C_2H_5)=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, etc. pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente no saturado. Preferentemente el A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 4 átomos de carbono, es preferentemente un grupo saturado. Más preferentemente, A representa un enlace químico o $-(CH_2)_2-$.

El grupo alquilo para R^1 incluye el similar al grupo alquilo para el R^1 descrito precedentemente. El R^1 es preferentemente átomo de hidrógeno.

Con referencia a la fórmula (IV), la fórmula estructural parcial es:



en donde cada símbolo posee los mismos significados como los descriptos anteriormente.

Además, el anillo E puede tener opcionalmente además 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un grupo acilo que puede ser sustituido, nitro, y un grupo amino que puede ser sustituido. Éstos sustituyentes son similares a aquéllos en el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para el R descrito precedentemente.

El anillo E, es decir la fórmula estructural parcial:



en donde el R^2 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un acilo,

grupo que puede ser sustituido, nitro, o un grupo amino que puede ser sustituido.

El grupo del alquilo, grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, grupo acilo que puede ser sustituido, y grupo amino que puede ser sustituido, para R', es similar a aquéllos en el grupo hidrocarburo o grupo heterocíclico para el R. descripto precedentemente R' es preferentemente átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, o halógeno. Mas preferentemente R₂ es átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido. Especialmente R' es preferentemente átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxilo C₁₋₄.

Con referencia a la fórmula (IV), L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí para formar un enlace químico, y preferentemente éstos son átomo de hidrógeno.

El compuesto en que se combinan L y M entre sí para formar un enlace químico, puede existir como isómeros (E)- y (Z)-, debido al enlace doble en posición 5- del anillo azolidinediona.

El compuesto en donde la L y M respectivamente representan átomo de hidrógeno, puede existir como isómeros ópticos, es decir forma (R)- y (S)-, con respecto al carbono asimétrico en la posición 5- del anillo azolidindiona. Este compuesto incluye los compuestos ópticamente activos, es decir formas (R)- y (S)-, así como la forma racémica.

El compuesto preferido de la fórmula (IV) incluye el

compuesto en donde R representa grupo piridilo, oxazolilo, o tiazolilo cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₃, furilo, tienilo, fenilo, y naftilo; m es 0; n es 0 ó 1; el X representa CH; A representa un enlace químico o -(CH₂)_n; R¹ representa hidrógeno; el anillo E, a saber la fórmula estructural parcial:



en donde R₂ es hidrógeno o un grupo alcoxilo C₁₋₄; y la L y M representan átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del compuesto preferido de fórmula (IV) incluyen 5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: pioglitazona); 5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación común: troglitazona); 5-[[4-[2-(metil-2-piridilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: rosiglitazona); 5-[3-[4-(5-metil-2-fenil-4-tiazolilmetoxi]fenil]propil]-2,4-oxazolidindiona; 5[4-(6-metoxi-1-H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bencil]-2,4-tiazolidindiona; y 5-[4-(6-metoxi-1-metilbenzimidazol-2-ilmetoxi)bencil]-2,4-tiazolidindiona.

Una sal de un compuesto representada por la fórmula (IV) es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable que

incluye las sales con bases inorgánicas, las sales con bases orgánicas, las sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

La sal preferida con una base inorgánica incluye sales con metal alcalino como sodio, potasio, etc.; el metal alcalino térreo como calcio, magnesio, etc.,; aluminio; amonio etc.

La sal preferida con una base orgánica incluye las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, etc.

La sal preferida con un ácido inorgánico incluye sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

La sal preferida con un ácido orgánico incluye sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.

La sal preferida con un aminoácido básico incluye las sales con arginina, lisina, ornitina, etc. La sal preferida con un aminoácido ácido incluye las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Un compuesto representado por la fórmula (IV) o sales del mismo es preferentemente pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o sus sales; mas preferentemente pioglitazona o

su hidrocloreto, troglitazona, rosiglitazona o su maleato; especialmente preferentemente hidrocloreto pioglitazona.

Un compuesto representado por la fórmula (IV) o sales del mismo puede producirse de acuerdo con los métodos descriptos en JP-A S55(1980)-22636 (EP-A-8203), JP-A S60(1985)-208980 (EP-A-155845), JP-A S61(1986)-286376 (EP-A-208420), JP-A S61(1986)-85372 (EP-A-177353), JP-A S61(1986)-267580 (EP-A-193256), JP-A H5(1993)-86057 (WO-A92/18501), JP-A H7(1995)-82269 (EP-A-605228), JP-A H7(1995)-101945 (EP-A612743), EP-A-643050, EP-A-710659, USP 5002953, JP-A H9(1997)295970, etc., o métodos análogos a los mismos.

Los ejemplos del sensibilizador de insulina utilizado en la presente invención incluyen, además de los compuestos descriptos precedentemente,

(±)-4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona (JTT-501) o su sal; 5-[[3,4-dihidro-2-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-6-il]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: englitazona) o su sal (preferentemente la sal de sodio);

5-[[4-[3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: darglitazona/CP-86325) o su sal (preferentemente la sal de sodio);

5-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetil)benzofuran-5-ilmetil]-2,4-oxazolidindiona (CP-92768) o su sal; 5-(2-

naftalenilsulfonil)-2,4-tiazolidindiona (AY31637) o su sal;
 4-[(2-naftalenil)metil]-3H-1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxido
 (AY-30711) o su sal;
 5-[[6-(2-fluorobenciloxi)-2-naftil]metil]-2,4-tiazolidindiona
 (MCC-555) o su sal;
 (±)-[5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-
 N-[[4(trifluoroinetil)fenil]metil]benzamido (AHG-255) o su sal;
 ácido 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-
 il)etenil]benzoico (LGD1069) o su sal;
 ácido 6-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-
 il)ciclopropil]nicotínico (LGD100268) o su sal;
 1,4-bis[4[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-
 il)metil]fenoxi]-2-butileno (YM-440) o su sal;
 R-119702; dexlipotam; GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901;
 FK-614, KRP-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261;
 KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC3255;
 L-746449; L-767827; L-783281; GW-409544; CS-011; etc.

Las sales de estos compuestos incluyen las similares a la
 sal de un compuesto de la fórmula (IV) expresado
 precedentemente.

Un sensibilizador de insulina es preferentemente
 pioglitazona o su hidrocioruro, troglitazona, rosiglitazona o
 su maleato, o (±)-4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-
 il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona, especialmente
 preferentemente el hidrocioruro de pioglitazona.

~~536~~
514

En la presente invención, el sensibilizador de insulina puede utilizarse como una mezcla de dos o más especies en una proporción apropiada.

El compuesto de la fórmula (I) o su sal es un compuesto conocido que se describe en W096/16938 y posee una actividad estimulante de receptor adrenérgico β 3, o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método descrito en la W096/16938. En la fórmula (I); los grupos que poseen el término "inferior" indican que estos grupos poseen 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula (I) o su sal incluyen

2-[3-(7-metoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;

2-[3-(7-etoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;

2-[3-(7-metoxycarbonilmetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;

2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol; y sus isómeros ópticos o sales. Entre éstos, los preferidos son 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1H)-1-clorofenil)etanol, también denominado como ácido 2-[[3-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]1H-indol-7-il]oxilacético (de ahora en adelante abreviado como Compuesto A).

El compuesto de la fórmula (II) o su sal es un compuesto conocido que se describe en JP-A H6(1994)-345731 y posee una

actividad estimulante de receptor adrenérgico β 3, o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método descrito en JP-A H6(1994)-345731. En la fórmula (II), "grupo alquilo inferior" en "grupo alquilo inferior" y "grupo alquilo inferior - halogeno" significa grupo alquilo C_{1-3} .

Los ejemplos preferibles de compuesto de fórmula (II) o su sal incluyen

2-[(1R)-2-(indol-3-il)-1-metiletilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol (de ahora en adelante abreviado como el Compuesto B) y su sal de adición ácida farmacológicamente aceptable.

El compuesto de la fórmula (III) o su sal es un compuesto conocido que se describe en la USP 5451677 y posee una actividad agonista de receptor adrenérgico β 3.

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula (III) o su sal incluyen

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propilamino]etil]fenil]bencensulfonamida;
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-iodobencensulfonamida;
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida;
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-(benzo-2,1,3-tiadiazol)sulfonamida;

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-feniletansulfonamida;
N-[4-[2-[[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-bencensulfonamida;
N-[4-[2-[[3-[(2-amino-5-piridinil)oxi]-2-hidroxi]propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida.

El compuesto de la fórmula (V) o su sal es un compuesto conocido que se describe en W099/01431 y posee una actividad agonista de β_3 . En la fórmula (V), los grupos que tienen el término "inferior" significa que éstos grupos tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula (V) o su sal incluyen

hidrocloruro de (R)-N'-[5-[2-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-9H-carbazol-2-iloxi)etilamino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil]-N,N-dimetilsulfamida.

El compuesto de la fórmula (VI) o su sal es un compuesto conocido que se describe en la W097/23511 y se posee una actividad agonista de β_3 . En la fórmula (VI), los grupos que tienen el término "inferior" significa que éstos grupos tienen 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula (VI) o su sal incluyen

hidrocloruro de (+)-N'-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-iloxi)etilamino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil]metansulfonamida;
hidrocloruro de (+)-N-[3-[2-[2-(9H-carbazol-2-

~~539~~
517

iloxi)etilamino]-1-hidroxietil]fenil]metansulfonamida;
hidrocloruro de (+)-2-[N-[2-(9H-carbazol-2-iloxi)etil]amino]-1-
feniletanol; y sus isómeros ópticos.

Adicionalmente, los ejemplos del compuesto de fórmula (V)
ó (VI), o su sal incluye AZ40140, etc.

Las sales del compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (V)
ó (VI) incluyen aquellas similares a la sal de un compuesto de
la fórmula (IV) expresada precedentemente.

En la composición farmacéutica de la presente invención,
la combinación de un sensibilizador de insulina y un compuesto
de la fórmula (I) es preferible.

Los ejemplos preferidos de la composición farmacéutica de
la presente invención incluyen

- 1) una composición farmacéutica que comprende pioglitazona o su
hidrocloruro en combinación con el Compuesto A;
- 2) una composición farmacéutica que comprende troglitazona en
combinación con el Compuesto A;
- 3) una composición farmacéutica que comprende rosiglitazona o
su maleato en combinación con el Compuesto A.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su
ingrediente activo puede usarse como un agente para prevención
o tratamiento de la diabetes. Los ejemplos de diabetes incluyen
la diabetes mellitus insulina dependiente (tipo I); diabetes
mellitus no insulina dependiente (tipo II), etc. Una composición
farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo

se utiliza sobre todo preferentemente para la diabetes mellitus no insulina dependiente.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para tratar la tolerancia a glucosa disminuida. Con referencia a la definición de tolerancia de glucosa disminuida, la WHO (la Organización Mundial de la Salud) sugiere un criterio de una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g (75g OGTT). Según este criterio, la tolerancia a glucosa disminuida significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menor de 140mg/dl, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno durante la noche, los rangos varían de 140 a 199 mg/dl.

La diabetes significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 140mg/dl o más, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 200 mg/dl o más.

Con respecto al criterio de diabetes, un nuevo criterio informa la ADA (Asociación Americana de Diabetes) en 1997 y WHO en 1998.

Según estos informes, la diabetes significa una condición

en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 126mg/dl o más, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g se realiza después del ayuno de noche, es de 200,mg/dl o más.

Según los informes anteriores, la tolerancia a glucosa disminuída significa una condición en donde un nivel de ayuno de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menos de 126 mg/dl, y unas 2 hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso cuando se realiza una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 140 mg/dl o más y menos de 200 mg/dl.

Según los informes de ADA, una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es 110mg/dl o más y menos de 126mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glucosa disminuído). Según informa WHO, una condición, entre este IFG (Ayuno de glucosa disminuído), en donde un nivel de glucosa 2hr después (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g se realiza después de un ayuno de noche, es menos de 140mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glicemia disminuído).

La composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para tratar o prevenir la diabetes, la tolerancia a glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído), IFG (Ayuno de

glicemia disminuído) todos los cuales se definen por el nuevo criterio anterior. La composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden prevenir el progreso a la diabetes desde la tolerancia de glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído) o IFG (Ayuno de glicemia disminuído).

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades como hiperlipidemia (por ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-lipoproteinemia de alta densidad, hiperlipidemia postprandial, etc.), hiperinsulinemia, obesidad (incluso el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar, después de detener la terapia alimentaria, o después de detener el ejercicio), hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino (por ejemplo, colitis inflamatoria, colitis ulcerativa), etc.; o síndromes (por ejemplo, síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral, etc.) que poseen algunas de estas enfermedades en combinación.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente

para prevenir o tratar las complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, las enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección de tejido blando dérmico, infección de miembro inferior), osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuido, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, apoplejía cerebral, infarto cerebral) o la perturbación circulatoria periférica, etc.).

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para prevenir o tratar el síndrome del intestino irritable, la diarrea aguda o crónica; o para mejorar el dolor abdominal, náusea, vómito, o disforia en epigastrio cada uno de los cuales se acompaña por úlcera gastrointestinal, gastritis aguda o crónica, diskinesia biliar, o colecistitis.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo posee el efecto de mejorar caquexia, a saber un efecto de mejorar el síndrome sistemático que ofrece pérdida progresiva de peso de cuerpo, (inclusive de pérdida de peso del cuerpo debido a lipólisis y pérdida de peso del cuerpo debido a miólisis), anemia, edema, y anorexia en las enfermedades crónicas como el tumor maligno, tuberculosis, diabetes, discrasia sanguínea, las enfermedades endocrinas, las

enfermedades infecciosas, y síndrome de inmunodeficiencia adquirido.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo puede usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias en las que interviene TNF- α . Las enfermedades inflamatorias relacionadas al TNF- α indican enfermedades inflamatorias que ocurren en la presencia de TNF- α y pueden tratarse por medio de una acción inhibitoria de TNF- α .

Los ejemplos de tales enfermedades inflamatorias incluyen las complicaciones diabéticas (por ej., retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía), artritis reumatoidea, osteoartritis de la columna, osteoartritis, dolor de espalda inferior, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis, pulmonía, lesión de mucosa gástrica (incluyendo la lesión de mucosa gástrica inducida por aspirina), etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo tienen una actividad inhibitoria de apoptosis, y pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con la promoción de apoptosis.

Los ejemplos de las enfermedades relacionadas con la promoción de apoptosis incluyen las enfermedades virales (por ejemplo, SIDA, hepatitis fulminante), enferma neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, degeneración cerebelar), mielodisplasia (por ejemplo, anemia aplástica), enfermedad isquémica (por ejemplo, infarto del inf del miocardio, apoplejía cerebral), las enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis alcohólicas, hepatitis B, hepatitis C), enfermedades de articulaciones (por ejemplo, osteoartritis), ateroesclerosis, etc.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse para reducir las grasas viscerales, mientras que inhiben la acumulación de grasas viscerales, se mejora el metabolismo de glucosa, mejorando el metabolismo del lípido, mejorando la resistencia de insulina, inhibiendo producción de LDL oxidado, mejorando el metabolismo de lipoproteína, mejorando el metabolismo de la arteria coronaria, previniendo o tratando las complicaciones cardiovasculares, previniendo o tratando las complicaciones de la deficiencia cardíaca, remanente de sangre disminuido, previniendo o tratando la anovulación, previniendo o tratando el hirsutismo, previniendo o tratando el hiperandrogenismo, etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo posee la acción de controlar el apetito, y así puede usarse para tratar adelgazamiento o rechazo a comida.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo puede usarse para la prevención secundaria y adelanto; para la inhibición de varias enfermedades descriptas

precedentemente (por ejemplo, eventos cardiovasculares como infarto del miocardio, etc.).

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse en combinación con midazolam, quetoconazol, etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse combinando los ingredientes activos, un sensibilizador de insulina y por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (I) o su sal, un compuesto de la fórmula (II) o su sal, un compuesto de la fórmula (III) o su sal, un compuesto de la fórmula (V) o su sal, y un compuesto de la fórmula (VI) o su sal (de ahora en adelante también abreviado como el compuesto (I) a (III), (V), (VI), respectivamente). Estos ingredientes activos pueden someterse separadamente o concomitantemente a los procesos de fabricación farmacéuticos por mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con por los medios conocidos por sí mismos [los medios convencionales en los campos de técnicas industriales farmacéuticas, por ejemplo, los medios que se describen en la Farmacopea de Japón (por ejemplo, la Decimotercer Edición, etc.)].

Los ejemplos de presentaciones de medicamento de una composición farmacéutica de la presente invención o sus ingredientes activos respectivos incluyen las presentaciones de medicamento orales como las tabletas, cápsulas (incluyendo

cápsulas blandas y microcapsulas), polvos, gránulos, jarabes, etc.; y presentaciones de medicamento no orales como las inyecciones (por ejemplo, inyecciones hipodérmicas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc.), la forma de aplicación externa (por ejemplo, las preparaciones de rocío nasales, preparaciones transdermales, ungüentos, supositorios etc. (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc.); óvulos, infusiones de goteo, preparaciones de liberación prolongada, etc.

Los métodos de producción de presentaciones de medicamento orales y presentaciones de medicamento no orales se explican específicamente a continuación.

Las formas de dosificación orales son producidos agregando al (los) ingrediente(s) activo(s), por ejemplo, un vehículo (por ej., lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, xilitol, sorbitol, eritriol, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc.), un disintegrador (por ej., carbonato de calcio, almidón, carboximetilcelulosa, calcio carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero, etc.), un aglomerante (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, metilcelulosa, sacarosa, D-mannitol, trehalosa,

dextrina, etc.), o un lubricante (por ej., talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, polietilen glicol 6000, etc.), y luego comprimiendo y moldeando la mezcla resultante. A la presentación de medicamento oral, ácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido succínico, ácido DL-málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, etc.; o bases tales como el carbonato de sodio, carbonato hidrógeno de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, etc. pueden agregarse con el propósito de promover la disolución de ingrediente(s) activo(s).

Las formas de dosificación orales pueden recubrirse, por métodos conocido por sí mismos, para enmascarar el sabor o para disolución entérica o liberación prolongada. Los ejemplos de un material de la capa que puede emplearse incluyen, polímeros de la capa entéricos como el ftalato de acetado de celulosa, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, etc.; los polímeros de recubrimiento gástrico como el dietilaminoacetate de polivinilacetal, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, etc.; los polímeros solubles agua tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.; los polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa, copolímero

de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímeros de etilacrilato-metilmecacrilato, etc.; cera, etc. Cuando el recubrimiento se lleva realiza, los plastificadores tales como el polietilen glicol, etc.; y pantallas solares como el óxido de titanio, sesquióxido férrico, etc. pueden utilizarse junto con el material de recubrimiento anterior.

Las inyecciones pueden ser producidas por disolución, suspensión o emulsionado de ingrediente(s) activo(s) en un vehículo acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución fisiológica salina, solución de Ringer, etc.) o un vehículo aceitoso (por ejemplo, aceite vegetal como el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de la semilla de algodón, aceite de maíz, etc.; o propilenglicol, macrogol, tricaprilin, etc.) junto con un dispersante (por ejemplo, Tween 80 (producido por "Atlas Powder", E. U. A.), HCO 60 (producido por "Nikko Chemicals"), polietilen glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), agente de isotonización (por ej., cloruro de sodio, glicerol, D-sorbitol, D-manitol, xilitol, glucosa, fructosa, etc.) etc.

Si se desea, también se utilizan los aditivos como un solubilizador (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, polietilen glicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol,

trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.), agente de suspensión (por ejemplo, agentes tensioactivos como el esteariltrietaolamina, sulfato láurico de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monostearato de glicerilo, etc.; y polímeros hidrófilos como polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc.), agente de amortiguación (por ejemplo, soluciones tampón como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.), un estabilizador (por ejemplo, albúmina de suero humana, etc.), agente de suavizado (por ejemplo, propilenglicol, hidroccloruro de lidocaína, alcohol bencílico, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, fenetil alcohol, ácido sórbico, ácido deshidroacético, etc.), etc.

Las formas de la aplicación externa pueden ser producidas procesando ingrediente(s) activo(s) en una composición sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, una composición sólida se produce procesando ingredient(s) activo(s), o tal como está o en una mezcla con un vehículo (por ej., lactosa, D-mannitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.). un espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, etc.), etc., en forma de polvo. La composición líquida anterior se produce substancialmente de la

misma manera como en el caso de las inyecciones. La composición semisólida se provee preferentemente en una forma de gel hidratado o aceitoso o una forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un agente de control de pH (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, bencil alcohol, fenetil alcohol, ácido sórbico, ácido deshidroacético, etc.), etc.

Los supositorios pueden ser producidos procesando el ingrediente(s) activo(s) en una composición aceitosa o acuosa, sea sólida, semisólida o líquida. Los ejemplos de excipientes grasos que pueden usarse para producir la composición incluyen glicéridos de ácido graso superior [por ejemplo, aceite de manteca de cacao, Witepsols ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc.], medio triglicéridos de ácido graso de cadena intermedia [por ejemplo, "Migriols" ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc.], aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de la semilla de algodón, etc.), etc. Los ejemplos de bases acuosas incluyen polietilen glicoles, propilenglicol, etc. Adicionalmente, los ejemplos de las bases de gel acuosas incluyen las gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, y polímeros del ácido acrílico, etc.,

El método para administrar una composición farmacéutica de,

la presente invención no está limitado en tanto un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se combinan en el momento de la administración.

Los ejemplos de tales métodos incluyen 1) la administración de una sola preparación realizada con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] al mismo tiempo; 2) la administración concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración; 3) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración; 4) la administración concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración; 5) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración (por ejemplo, administración de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en este orden, o en orden inverso); etc. Entre otros, los anteriores 2) y 3) son los que se prefieren.

Las modalidades de realización preferidas incluyen el proceso de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente en presentaciones de medicamento orales tales como tabletas, y administrar las presentaciones de medicamento orales concomitantemente o con un tiempo alternado.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo es baja en toxicidad potencial, y puede usarse de manera segura en los mamíferos (por ej., ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, etc.), oralmente o no oralmente.

La dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención puede determinarse apropiadamente con referencia a la dosificación recomendada para ingrediente(s) activo(s) respectivo(s), y puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, combinación de droga(s), etc.

La dosificación de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] puede seleccionarse apropiadamente basada en la dosificación clínicamente usada.

Para la administración de un sensibilizador de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,01 a 1000 mg,

preferentemente 0,1 a 500 mg. Esta dosis puede administrarse una vez a varios veces por día. Especialmente, cuando el hidrocloreto de pioglitazona es utilizado como el sensibilizador de insulina, la dosis de hidrocloreto de pioglitazona por día normalmente es de 7,5 a 60 mg, preferentemente 15 a 45 mg. Cuando la troglitazona es utilizada como el sensibilizador de insulina, la dosis de troglitazona por día normalmente es de 100 a 1000 mg, preferentemente de 200 a 600 mg. Cuando se utiliza rosiglitazona (o su maleato) como el sensibilizador de insulina, la dosis de rosiglitazona por día normalmente es de 1 a 12 mg, preferentemente 2 a 8 mg. Para la administración de compuestos [I] a [III], [V] y [VI] a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 500 mg, preferentemente 0,1 a 200 mg, más preferentemente de 0,1 a 50 mg., Especialmente, la dosis de compuesto A por día normalmente es de 0,1 a 10 mg, preferentemente de 0,2 a 3 mg.

La proporción de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en una composición farmacéutica de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, la presentación de medicamento, método de administración, la combinación de droga(s), etc. por ejemplo, los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se usan en una proporción normalmente de aproximadamente 0,005 a 1 parte en peso y preferentemente aproximadamente 0,001

a 0,2 partes en peso a una parte de peso de un sensibilizador de insulina.

Una composición farmacéutica de la presente invención posee acción de disminución de azúcar en la sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee una acción de disminución de lípido en sangre reforzada o acción de disminución de insulina en sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente. Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, y por consiguiente, la cantidad de drogas usada puede ser reducida en comparación con la administración de un sensibilizador insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

Adicionalmente, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra a un paciente diabético, se observa una tendencia a disminución en el peso del cuerpo del paciente en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] solo.

Con referencia a una composición farmacéutica de la

presente invención, las drogas concomitantes que no interfieren con un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [VI] y [VII] pueden usarse con el propósito de "reforzar efectos de tratamiento de diabetes de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VII]", "reducir la dosis de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VI]", "reducir efectos colaterales de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VII]", etc. Los ejemplos de las drogas concomitantes incluyen "agentes para tratar diabetes", "agentes para tratar complicaciones diabéticas", "agentes anti-obesidad", "agentes para tratar hipertensión", "agentes para tratar hiperlipidemia", "diuréticos", etc. Adicionalmente, una terapia dietética (la terapia por restricción de nutrición o calorías) o un ejercicio terapéutico pueden emplearse en el momento de usar una composición farmacéutica de la presente invención.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la diabetes" incluyen insulina, mejoradores de secreción de insulina, biguanidas, un inhibidor de glucosidasa, etc.,

La insulina significa cualquiera y todas las sustancias que tienen una acción de insulina, y son ejemplificadas mediante, por ejemplo, la insulina animal extraída de bovino o páncreas de porcino; insulina humana semisintetizada que se sintetiza enzimáticamente de la insulina extraída del páncreas del porcino; y la insulina humana sintetizada por técnicas de

ingeniería genéticaa que usan típicamente *Escherichia coli* o levaduras ; etc.

Adicionalmente, como insulina se utiliza insulina-cinc que contiene 0,45 a 0,9 (p/p)% de cinc; protamina producida del cloruro de zinc, sulfato de protamina e insulina; etc. La insulina puede estar en la forma de sus fragmentos o derivados (por ejemplo, INS-1). La insulina puede ser de sustancias similares a insulina (por ejemplo, L83281, agonistas de insulina).

Mientras la insulina está disponible en una variedad de tipos como el de acción super inmediata, acción inmediata, acción bimodal, acción intermedio, acción posterior, etc., estos tipos pueden seleccionarse apropiadamente según la condición del paciente.

El uso de una composición farmacéutica de la presente invención en combinación con la insulina habilita reducción de la dosis de insulina en comparación exclusivamente con la dosis en el momento de administración de la insulina. Por consiguiente, el riesgo de complicación del vaso sanguíneo e inducción de la hipoglucemia, presetándose estos dos problemas con grandes cantidades de administración de insulina es bajo.

Debido a que una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, un efecto satisfactorio para tratar la diabetes puede obtenerse aun cuando la dosis de insulina es reducida en comparación con la

administración exclusiva de insulina.

Los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen sulfonilureas. Los ejemplos específicos de sulfonilureas incluyen tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida y su sal de amonio, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamide, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidine, glipinamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida, etc.

Además de lo anterior, los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen nateglinida (AY-4166), calcio hidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinilcarbonil)propionato (mitiglinida, KAD1229), repaglinida, etc.

Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformin, metformin, buformin, etc.

Los ejemplos de un inhibidor de α -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato, etc.

Además de los anterior, los ejemplos de "agentes para tratar diabetes" incluyen ergoset, pramlintide, leptin, BAY-27-9955, T-1095, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la diabetes" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg) por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2500 mg, preferentemente desde 0,5 a 1000 mg. Esta dosis puede

administrarse de una vez a varios veces por día.

Para la administración (normalmente la administración en la forma de inyecciones) de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 100 U (Unidades), preferentemente de 10 a 80 U (Unidades). Esta dosis puede administrarse una vez a varias veces por día.

Para la administración de mejoradores de secreción de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 1000 mg, preferentemente desde 1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse una vez a varios veces por día.

Para la administración de biguanidas a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 2500 mg, preferentemente desde 100 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varios veces por día.

Para la administración de un inhibidor de α -glucosidasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 400 mg, preferentemente desde 0,6 a 300 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" incluyen inhibidores de aldosa reductasa, los inhibidores de glicación, los inhibidores quinasa proteínica C

, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de aldosa reductasa incluyen tolurestat; epalrestat; ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazin-4-acético; imirestat; zenarestat; 6-fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-spiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida (SNK 860); zopolrestat; sorbinil; 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidindiona (M-16209); CT-112; NZ-314; ARI-509; etc.

Los ejemplos de los inhibidores de glicación incluyen pimagedina, etc.,

Los ejemplos de los inhibidores de quinase proteínica C incluyen NGF, LY-333531, etc.

Además de lo anterior, los ejemplos de los "agentes para complicaciones diabéticas" incluyen alprostadil, hidrocloreto de tiaprida, cilostazol, hidrocloreto de mexiletina, eicosapentaenoato de etilo, memantina, pimagedline (ALT-711), etc.

Para la administración de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de aldosa reductasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la

dosis por día normalmente es desde 1 a 1000 mg. Esta dosis puede ser administrada de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de glicación a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de quinasa proteínica C a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 mg. Esta dosis puede ser administrado de vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la obesidad" incluyen inhibidores de lipasa, anorécticos, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de lipasa incluyen orlistat, etc.

Los ejemplos de anorécticos incluyen dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiaminz, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la obesidad" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse desde una vez hasta varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de lipasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día.

Para la administración de anorécticos a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la hipertensión" incluyen los inhibidores de enzima que convierte angiotensina, antagonistas de calcio, abridor de canal de potasio, antagonistas de angiotensina II, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima que convierte angiotensin incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, manidipina, etc.

Los ejemplos de los antagonistas del calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.

Los ejemplos de abridor de canal de potasio incluyen levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121, etc.

Los ejemplos de antagonistas de angiotensina II incluyen losartan, cilexetil, valsartan, candesartan, irbesartan, (5-metil-2 -oxo-1,3-dioxoran-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato (C-866), E4177, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la hipertensión" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo:

50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de los inhibidores que convierte la enzima angiotensina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 500 mg, preferentemente desde 0,1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de antagonistas del calcio a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, preferentemente desde 1 a 200 mg. que Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de abridores de canal de potasio a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg. Esta dosis puede ser administrado de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de antagonistas de angiotensina II a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, es preferentemente desde 1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar hiperlipidemia" incluyen, inhibidores de reductasa HMG-CoA, compuestos de fibrato, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de reductasa HMG-CoA incluyen pravastatina y su sal sódica, cerivastatina y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, itavastatina, ZD-4522, etc.

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclofibrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar hiperlipidemia" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 3000 mg, preferentemente desde 1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de reductasa HMG-CoA a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 100 mg, preferentemente desde 0,5 a 50 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de compuestos fibrato a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "diuréticos" incluyen las preparaciones

derivadas de xantina, las preparaciones tiazide, las preparaciones de antialdosterona, los inhibidores de carbonato deshidratasa, las preparaciones de clorbencensulfonamida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones derivadas de xantina incluyen teobromina y salicilato de sodio, teobromina y salicilato de calcio, etc.

Los ejemplos de las preparaciones tiazida incluyen etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones antialdosterona incluyen espironolactona, triamtereno, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de carbonato de deshidratasa incluyen acetazolamida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones de clorobencensulfonamida incluyen clortalidona, mefrusida, indapamide, etc.,

Además de lo anterior, los ejemplos de los "diuréticos" incluyen azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

Para la administración de los "diuréticos" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 mg a 100 g, preferentemente desde 0,05, mg a 10 g. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de las preparaciones derivadas de

xantina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 g, preferentemente desde 0,5 a 10 g. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de preparaciones de tiazida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 2000 mg, preferentemente desde 0,05 a 500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de preparaciones de antialdosterona a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de carbonato de deshidratasa a un adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 10 a 5000 mg, preferentemente desde 50 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de preparaciones de clorbencensulfonamida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Las drogas concomitantes mencionadas precedentemente pueden

usarse opcionalmente como una mezcla de dos o más especies seleccionadas. Los ejemplos específicos de combinación cuando se usan dos tipos de drogas concomitantes en combinación incluyen "combinación de un mejorador de secreción de insulina y una biguanida", "combinación de un mejorador de secreción de insulina y un inhibidor de glucosidasa", la "combinación de insulina y una biguanida", la "combinación de insulina y un inhibidor de glucosidasa, etc.

El método de administración de una composición farmacéutica de la presente invención y una droga concomitante no está limitada con la condición que éstas se usen en combinación en el momento de administración.

La proporción de una composición farmacéutica de la presente invención y una droga concomitante puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, etc. por ejemplo, una droga concomitante se usa en una proporción desde 0,0001 hasta 10000 partes de peso en relación a una parte de peso de una composición farmacéutica de la presente invención.

El uso de por lo menos una especie entre los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en combinación con por lo menos una especie entre la droga concomitante expresada precedentemente, sin usar un sensibilizador de insulina, provee diversos efectos farmacéuticos en referencia a los de una composición

farmacéutica de la presente invención, tal como un efecto excelente para tratar la diabetes.

La combinación específica de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] con las drogas concomitantes anteriores incluye, por ejemplo, "combinación de Compuesto A y una insulina", "combinación de Compuesto B y una insulina", "combinación de Compuesto A y un mejorador de secreción de insulina (preferentemente sulfonilureas tales como glibenclamida; repaglinida, nateglinida, mitiglinida, etc.)", "combinación de Compuesto B y un mejorador de secreción de insulina (preferentemente sulfonilureas tales como glibenclamida; repaglinida, nateglinida, mitiglinida, etc.)", "combinación de Compuesto A y una biguanida (preferentemente metformin, etc.)", "combinación de Compuesto B y una biguanida (preferentemente metformin, etc.)", "combinación de Compuesto A y un inhibidor de glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc.)", "combinación de Compuesto B y un inhibidor de α -glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc.)", "combinación de Compuesto A y un inhibidor de reductasa HMG-CoA (preferiblemente pravastatina o su sal sódica, cerivastatina o su sal de sodio, atorvastatina, etc.)", "combinación de Compuesto B y un inhibidor de reductasa HMGCoA (preferiblemente pravastatina o su sal de sodio, cerivastatina o su sal de sodio, atorvastatina, etc.)", etc.

Cuando cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se usan solos, método de utilización en la composición

farmacéutica de la presente invención mencionada precedentemente puede aplicarse apropiadamente, y un método conocido de uso también puede aplicarse apropiadamente.

La utilización de una composición farmacéutica de la presente invención o su ingrediente activo (por ejemplo, hidrocloreto de pioglitazona, maleato del rosiglitazona, Compuesto A, Compuesto B, etc.) en combinación con las drogas concomitantes anteriores (por ejemplo, insulina; mejoradores de secreción de insulina tales como sulfonilureas; biguanidas tales como metformina; inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como sal de sodio cerivastatina, etc.) provee mejoramiento de los diversos efectos farmacéuticos como aquellos de una composición farmacéutica de la presente invención, tales como los efectos para tratar la diabetes, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, etc.

Además, tal combinación habilita la reducción en la dosis de "una composición farmacéutica de la presente invención o su ingrediente activo (por ejemplo, hidrocloreto de pioglitazona, maleato del rosiglitazona, Compuesto A, Compuesto B, etc.) o "drogas concomitantes (por ejemplo, insulina; mejoradores de secreción de insulina tales como sulfonilureas; biguanidas tales como metformina; inhibidores de reductasa HMG-CoA tal como sal de sodio cerivastatina, etc.)" en comparación con la dosis en el momento de administración de éstos compuestos solos."

El efecto de disminución de azúcar en la sangre de una composición farmacéutica de la presente invención puede

evaluarse mediante determinación de concentración de glucosa o Hb (hemoglobins)A_{1c} en el plasma de sangre venosa en el sujeto antes y después de la administración, y comparar la concentración obtenida entonces antes de la administración y después de la administración. El HbA_{1c} quiere decir la hemoglobina glicosilada, y se produce gradualmente en respuesta a la concentración de glucosa en sangre. Por consiguiente, se cree que HbA_{1c} es importante como un índice del control de azúcar en sangre que no es influenciado fácilmente por el rápido cambio de azúcar en sangre en los pacientes diabéticos.

MEJOR MODALIDAD PARA REALIZAR LA INVENCION

Los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos describen la presente invención en mayor detalle y no deben ser tomados de ninguna manera como definiendo el alcance de la invención.

Ejemplo de referencia 1

Una máquina de granulación y secado en lecho fluidizado (producida por "Powerex") se cargó con 2479,5 g de hidrocloreuro de pioglitazona (2250 g por lo que se refiere a pioglitazona), 13930,5 g de lactosa y 540 g de carboximetilcelulosa de calcio (caramelosa de calcio), seguido por mezclado a la temperatura de precalentamiento y 7500 g de una solución acuosa que contiene 450 g de hidroxipropilcelulosa para producir los gránulos. Se procesaron 16820 g de los gránulos con el molino de corte (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho") para producir

los gránulos molidos. Se mezclaron 16530 g de los gránulos molidos, 513 g de caramelsa de calcio y 57 g de estearato de magnesio para producir los polvos mezclados usando un mezclador de movimiento de rotación (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho"). A 16800 g de los polvos mixtos se los moldea en tabletas usando una máquina de formación de tableta (producida por "Kikusui Seisakusho") para producir 140000 tabletas que tienen la siguiente la composición y cada uno que contiene 15 mg de pioglitazona. La composición por tableta (Unidad: mg):

1) Hidrocloruro de Pioglitazona	16,53
2) Lactosa	92,87
3) Caramelsa de calcio	7,2
4) Hidroxipropilcelulosa	3,0
5) <u>Estearato de magnesio</u>	<u>0,4</u>
Total:	120,0

Ejemplo de referencia 2

En una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1, 140000 tabletas que tienen una composición siguiente y cada una contiene 30 mg de pioglitazona fueron obtenidas. La composición por la tableta (Unidad: mg):

1) Hidrocloruro de Pioglitazona	33,06
2) Lactosa	76,34
3) Caramelos de calcio	7,2
4) Hidroxipropilcelulosa	3,0
5) <u>Estearato de magnesio</u>	<u>0,4</u>

Total: 120,0

Ejemplo de referencia 3

En una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2, 140000 tabletas que tienen una composición siguiente y cada una contiene 45 mg de pioglitazona fueron obtenidos. La composición por tableta (Unidad: mg):

1)	Hidrocloruro de Pioglitazona	49,59
2)	Lactosa	114,51
3)	Caramelosa de calcio	10,8
4)	Hidroxipropilcelulosa	4,5
5)	<u>Estearato de magnesio</u>	<u>0,6</u>
Total:		180,0

Ejemplo 1

Cuando el hidrocloruro de pioglitazona (30 mg/día, administración oral) y Compuesto A (0,5 mg/día, administración oral) se administra concomitantemente a un paciente NIDDM durante un período de 8 semanas, se observa una excelente acción de disminución de la glucosa en sangre.

Ejemplo 2

Cuando el hidrocloruro de pioglitazona (30 mg/día, administración oral) y el Compuesto B (0,5 mg/día, administración oral) se administra concomitantemente a un paciente NIDDM durante un periodo de 8 semanas, se observa una excelente acción de disminución de la glucosa en sangre.

Ejemplo 3

Veintitrés ratas Wistar grasosas, modelos genéticamente obesos y con diabetes no insulino dependiente (diabético tipo 2), (16 semanas de edad, macho) fueron divididas en los Grupos A a D.

Al grupo A (6 ratas), un 0,5% (p/p) de metilcelulosa/suspensión salina fisiológica (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) y 0,5% (p/p) de suspensión acuosa de goma tragacanto (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) se administró oralmente durante 14 días. Este grupo fue considerado como un grupo de control.

Al grupo B (6 ratas), 0,5% (p/p) de metilcelulosa/suspensión salina fisiológica (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) conteniendo hidrocloreuro de pioglitazona (1 mg/kg de peso de cuerpo/día) y 0,5% (p/p) de suspensión acuosa de goma tragacanto (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) se administró oralmente durante 14 días. Al grupo C (6 ratas), 0,5% (p/p) de metilcelulosa/suspensión salina fisiológica, (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) y 0,5% (p/p) la suspensión acuosa de goma tragacanto (2 ml/kg de peso del cuerpo/día) conteniendo el Compuesto A (0,1 mg/kg de peso de cuerpo/día) se administró oralmente durante 14 días.

Al grupo D (5 ratas), un 0,5% (p/p) de metilcelulosa/suspensión salina fisiológica (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) conteniendo hidrocloreuro de pioglitazona (1 mg/kg de peso de cuerpo/día) y 0,5% (p/p) de la suspensión acuosa de

goma tragacanto (2 ml/kg de peso de cuerpo/día) conteniendo el Compuesto A (0,1 mg/kg de peso de cuerpo/día) se administró oralmente durante 14 días. A las ratas se les permitió tomar la comida libremente.

Después de la realización de administración durante 14 días, la sangre, fue recolectada de la vena de la cola de las ratas; y el plasma fue separado. Luego, la glucosa y triglicérido en plasma fueron cuantificados por el instrumento "L Type Wako Glu 2" ("Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y "L Type Wako TG • H" ("Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), respectivamente. Los resultados se ilustran en la Tabla 1.

Después de la realización de la administración durante 14 días, el peso de cuerpo de las ratas fue determinado. Los resultados se ilustran en la Tabla 2.

En las tablas siguientes, "pio" y "cpd A" significan hidroclicloruro de pioglitazona y Compuesto A, respectivamente. Las figuras en las tablas representan $\pm$ SD (desviación cuadrática media).

[Tabla 1]

	Glucosa en plasma (mg/dl)	Triglicérido en plasma (mg/dl)
Grupo A (Control)	352 1 $\pm$ 89,0	362,9 $\pm$ 76,6
Grupo B (pio)	235,0 $\pm$ 56,6	143,1 $\pm$ 33,0
Grupo C (cpd A)	230,6 $\pm$ 88,1	210,6 $\pm$ 125,4
Grupo D (pio+cpd A)	148,5 $\pm$ 20,1	76,2 $\pm$ 14,2

[Tabla 2]

	Peso del cuerpo (g)
Grupo A (Control)	605,4±34,0
Grupo B (pio)	641,9±15,9
Grupo C (cpd A)	595,3±26,0
Grupo D (pio+cpd A)	620,2±24,2

Según se observa en la Tabla 1, el uso de hidrocloreuro de pioglitazona en combinación con el Compuesto A provee efectos excelentes de disminución de glucosa en el plasma y triglicéridos en el plasma.

Adicionalmente, según se observa en Tabla 2, usando hidrocloreuro de pioglitazona en combinación con el Compuesto A inesperadamente provee un efecto de inhibición del aumento de peso de cuerpo.

A saber, se esperó que el aumento de peso de cuerpo en el Grupo D sea de 26,4 (36,5 - 10,1) g debido al hecho que el aumento de peso de cuerpo en el Grupo B era de 36,5 (641,9 - 605,4) g y el aumento de peso de cuerpo en el Grupo C era -10,1 (595,3 - 605,4) g. Realmente, el aumento de peso de cuerpo en el Grupo D era inesperadamente bajo y fue de 14,8 (620,2 - 605,4) g.

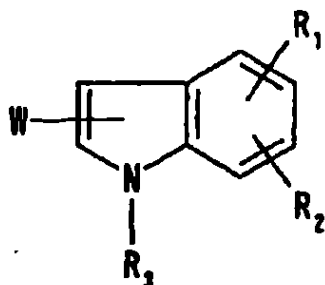
Aplicabilidad industrial

Una composición farmacéutica de la presente invención posee acción reforzada de disminución de azúcar en sangre, acción reforzada de disminución de lípidos en sangre o acción de

disminución de insulina en sangre en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de
1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un

grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

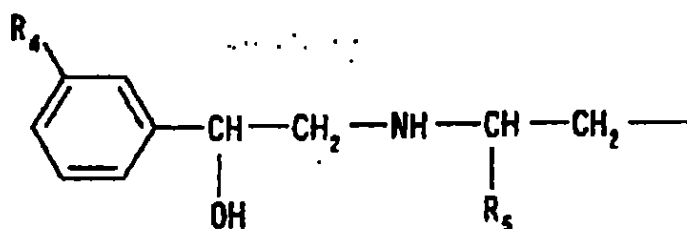
(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

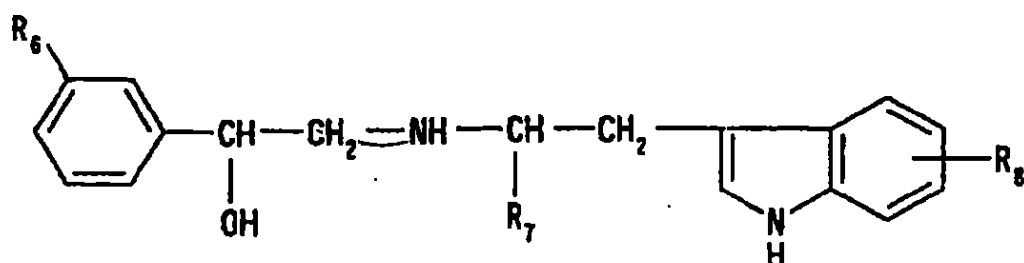
R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



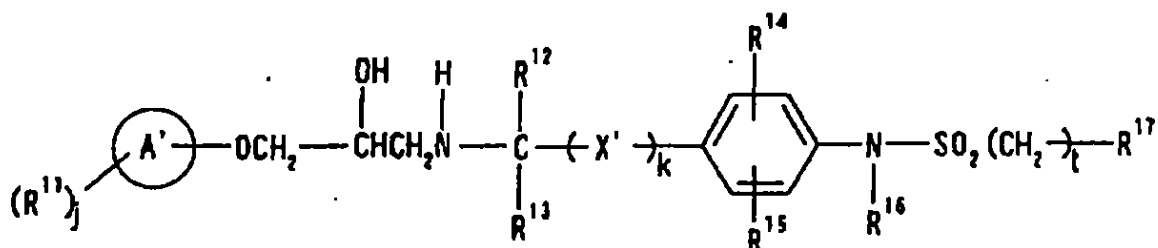
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ o NR¹⁸CO₂R¹⁸;

o R¹¹ representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹² y R¹³ representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o halógeno; X' representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ó -CH₂O-; R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente átomo de hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{16} , OR^{16} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

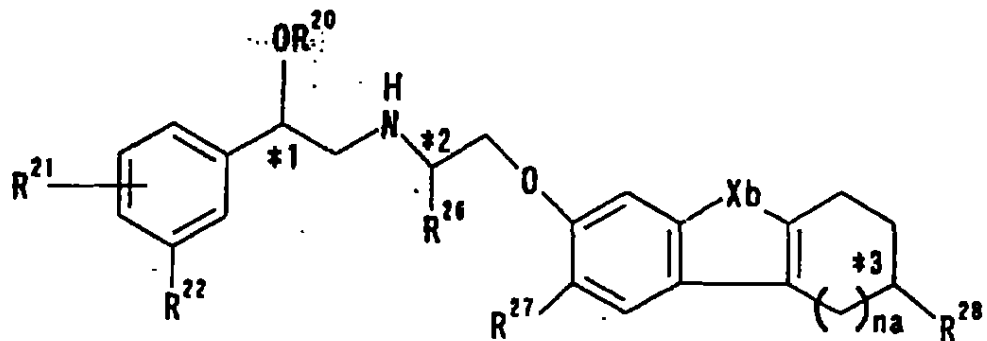
R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o $-B'-(R^{11})$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-8} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{3-10} ; cicloalquilo C_{3-8} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{16} , NHR^{16} o NR^{16} en donde R^{16} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:

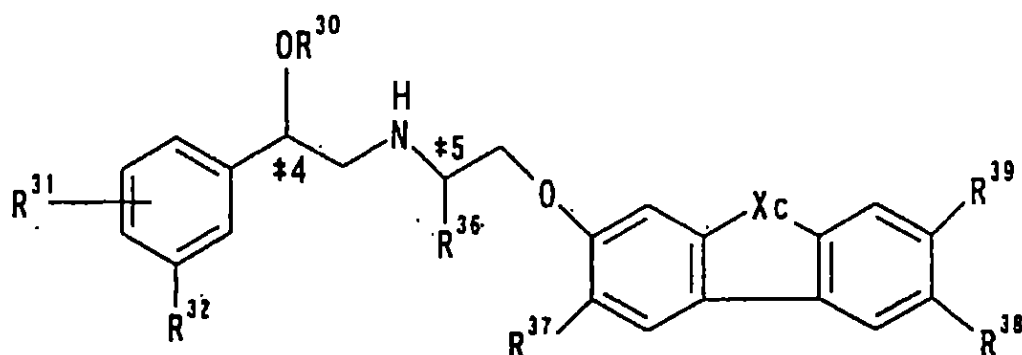


en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 na es 1 ó 2,
 Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,
 R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

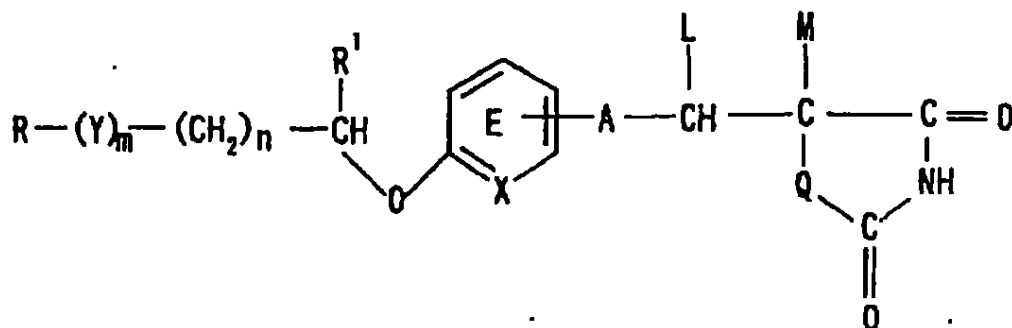
R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el sensibilizador de insulina es un compuesto de la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo del hidrocarburo o un grupo del heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituidos; Y representa un grupo de la fórmula: $-CO-$, $-CH(OH)-$ ó $-NR^3-$ en donde R^3 representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1 ó 2; el X representa CH ó N; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente

que posee 1 a 7 átomos de carbono; la Q representa O ó S; R¹ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener 1 a 4 sustituyentes adicionales, que pueden formar un anillo en combinación con R¹; la L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí para formar un enlace químico, o una sal del mismo.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona o su sal.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende pioglitazona o su hidrocloruro en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que es para prevenir o tratar la diabetes.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

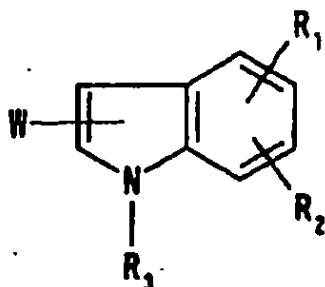
reivindicación 7, caracterizada por que la diabetes es es la diabetes mellitus no insulín dependiente.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que es para prevenir o tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome X, síndrome de obesidad por grasa visceral o las complicaciones del diabético.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que las complicaciones diabéticas son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedad infecciosa, osteoporosis la gangrena diabética, xerostomia, sentido de oído disminuído, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular o perturbación circulatoria periférica.

11. Una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar caracterizada por que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o

di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:



en donde R_s es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

r es un entero de valor 1 a 4,

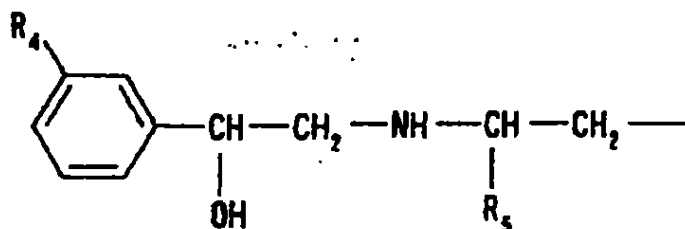
(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-R_d$

en donde Ya es NH ó S , R_d es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

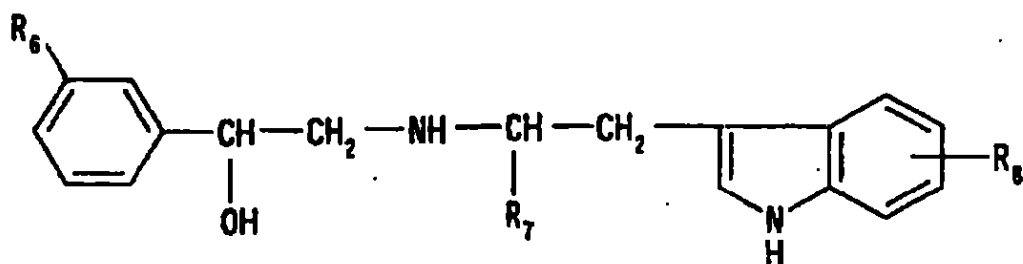
R_3 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



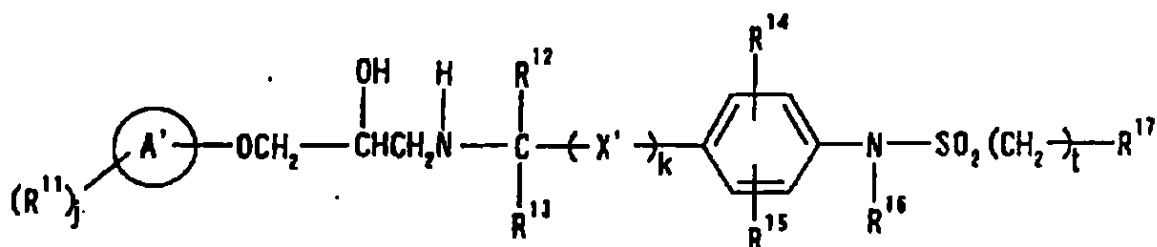
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, ó una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_6 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-8} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ o $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$; R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

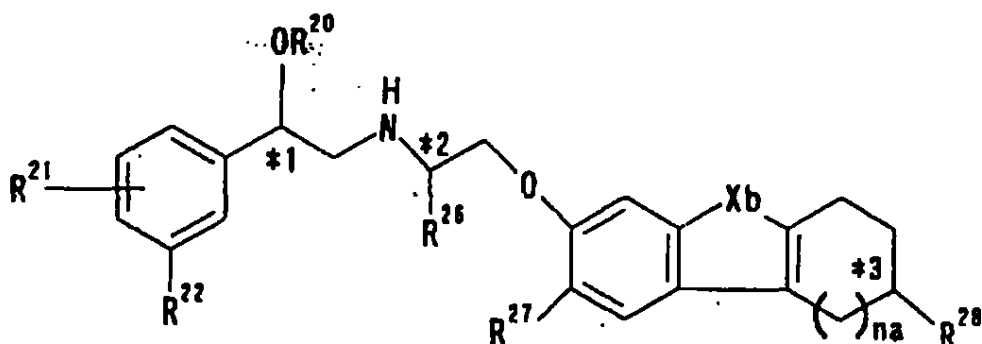
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- 6 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{22} ,

$\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. $\text{SO}_2\text{NR}^{25}$, grupo formilo, o CONHR^{26} ,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$,

R^{24} y $\text{R}^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$\text{R}^{26'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

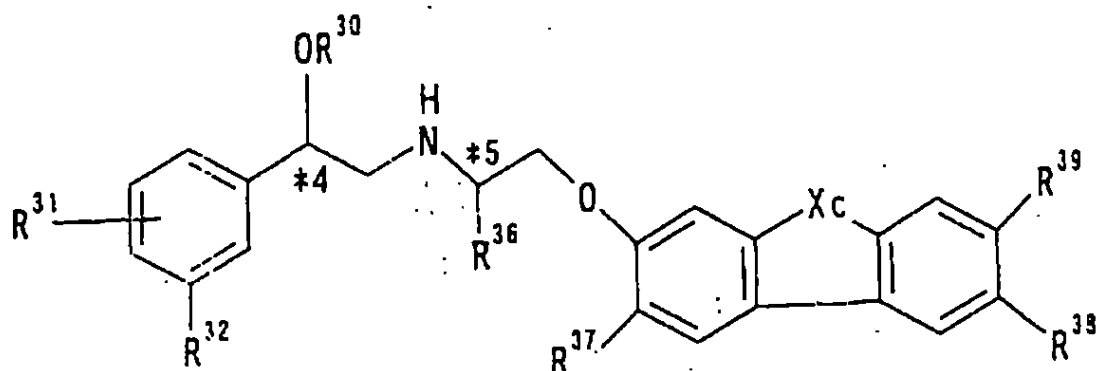
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno; grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,
 R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36}$,
 R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,
 R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.
 R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

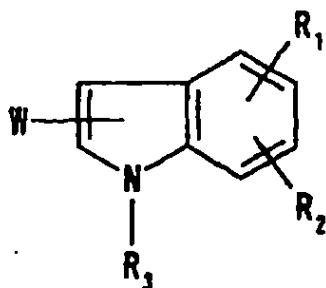
R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

12. Una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener la terapia alimentaria caracterizada por que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

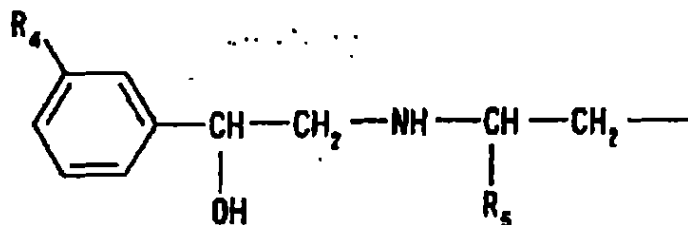
en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

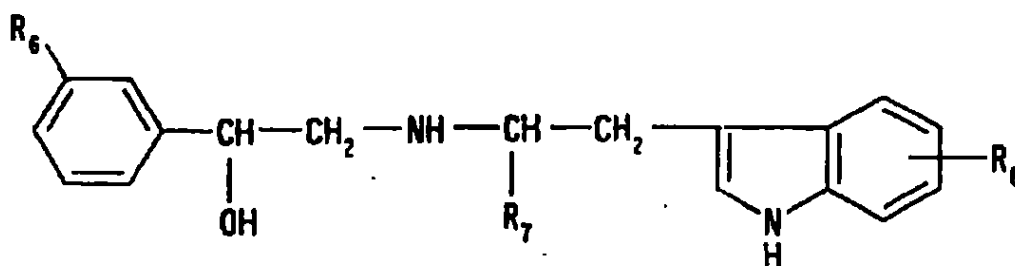
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior,

R₄ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₅ representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

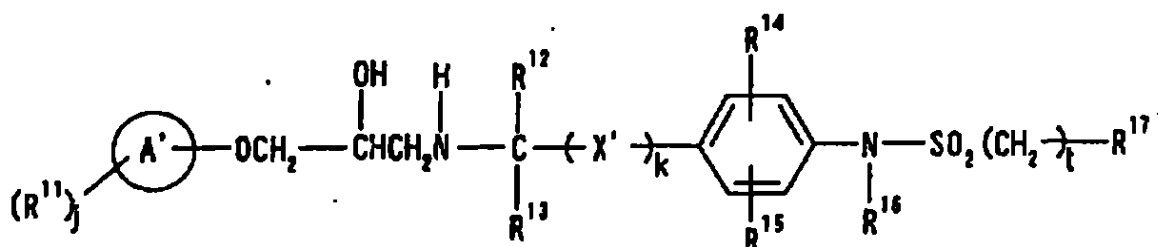
2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₇ representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:

515
575



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁹, SR¹⁹, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁹; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁹, SR¹⁹, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ o NR¹⁸CO₂R¹⁹;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{16} , OR^{16} , SO_2R^{16} o $NHSO_2R^{16}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

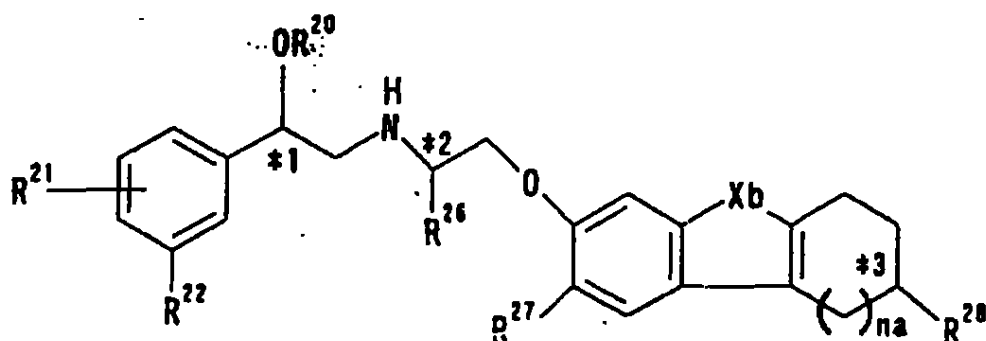
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo

sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcóxido C_{1-6} ;

R^{13} representa R^{10} , NHR^{10} o NR^{10} en donde R^{10} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

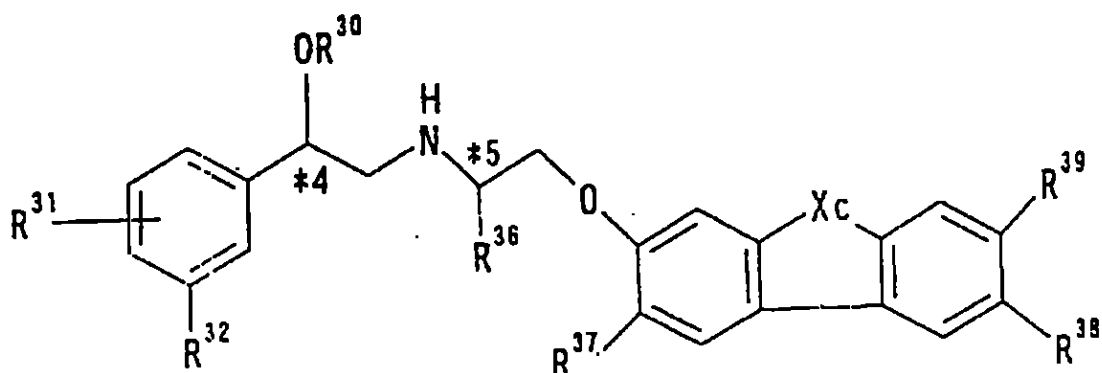
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo

de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2, *1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo bencilóxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo. R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo, $R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, X_c representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

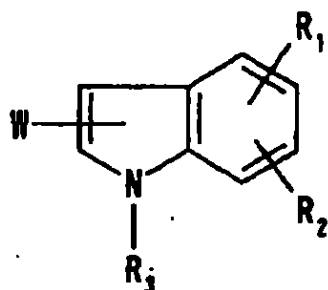
R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

13. Un método para prevenir o tratar la diabetes en un el mamífero que necesita de este método caracterizado por que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcónoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o

di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:



en donde R_s es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

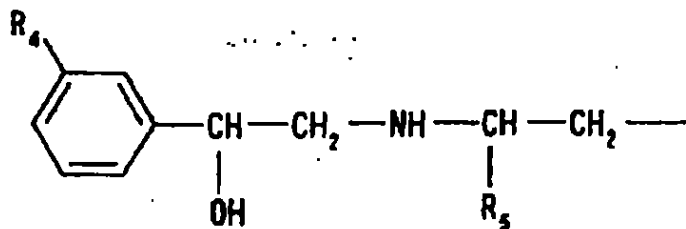
r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S , Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

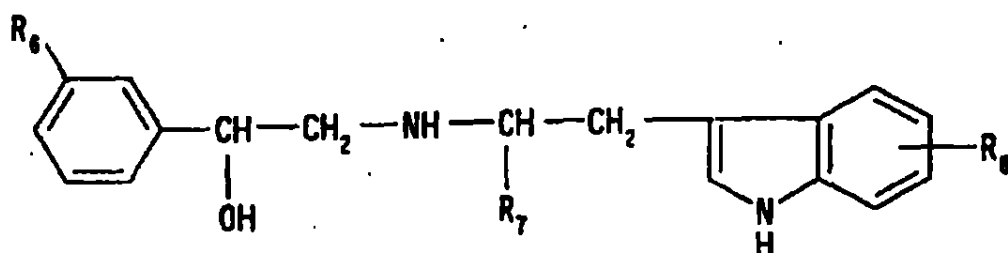
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



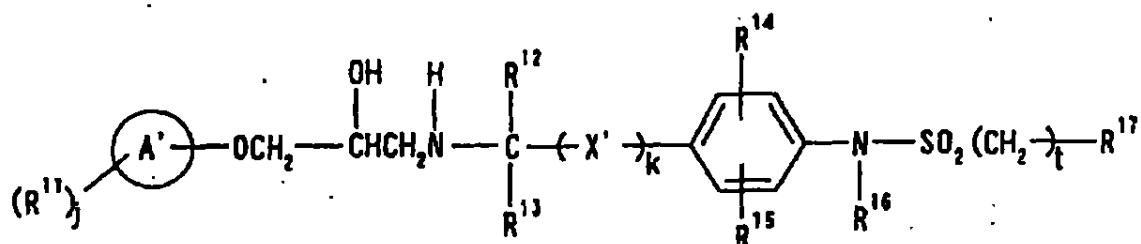
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno;

un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4

hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno

condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros

conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ o $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

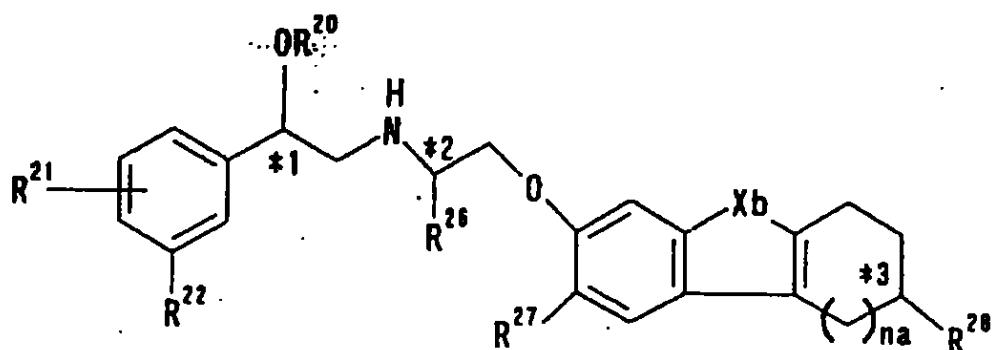
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxí-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{22} ,

SO, NR²⁴R^{24'} o grupo nitro,

R²³ representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO, NR²⁵, grupo formilo, o CONHR²⁶,

R²⁵ representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR²⁴R^{24'},

R²⁴ y R^{24'} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R^{26'} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R²⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

uno de R²⁷ o R²⁸ es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

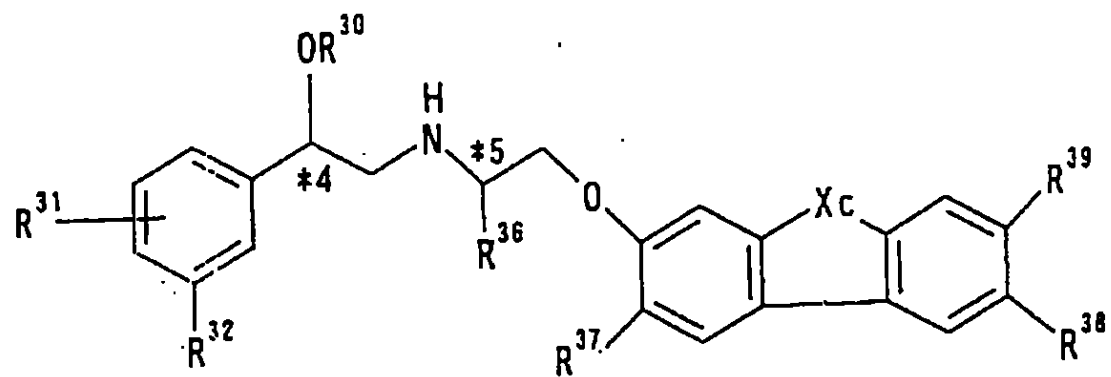
R²⁸ es átomo de hidrógeno, y R²⁷ es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R²⁶ y R²⁸ no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:

609
586



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,
 R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36}$,
 R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,
 R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.
 R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

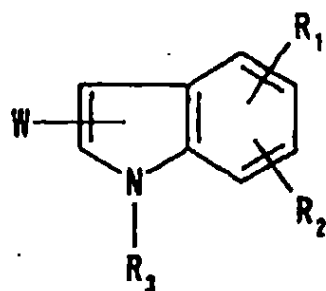
R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

14. Un método para prevenir o tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome X, síndrome de obesidad por grasa visceral o complicaciones del diabético, en un mamífero que necesita del mismo caracterizado por que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

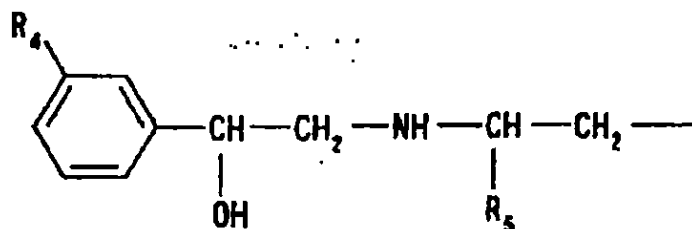
(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_s es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

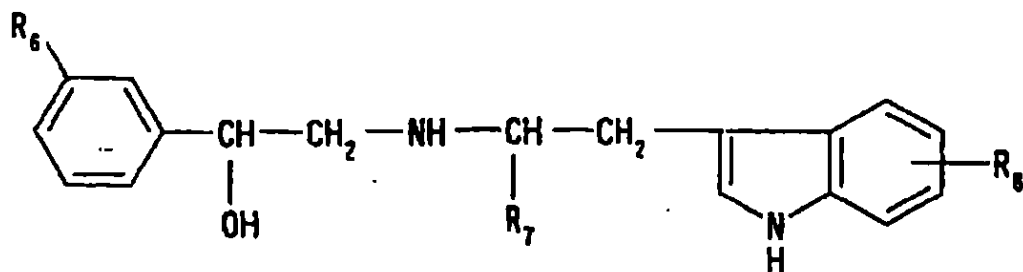
(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4, R₁ representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, que un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R₁ para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior, R₂ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



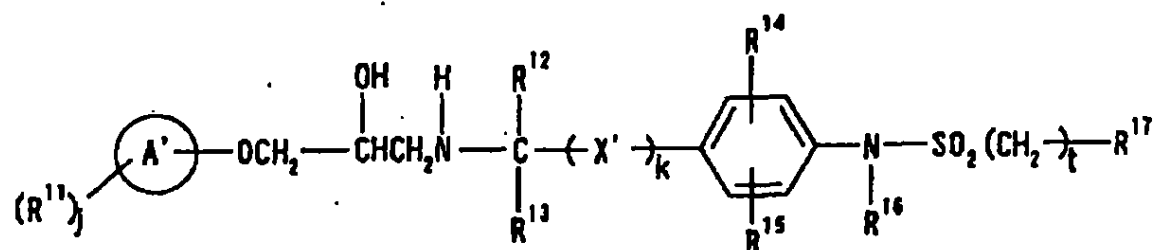
en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₅ representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{19}$,

SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ o NR¹⁸CO₂R¹⁸;

o R¹¹ representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹² y R¹³ representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o halógeno; X' representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ó -CH₂O-;

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, NHR¹⁸, OR¹⁸, SO₂R¹⁹ o NHSO₂R¹⁹;

R¹⁶ representa átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁷ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -B'-(R¹¹), en donde R¹¹ y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

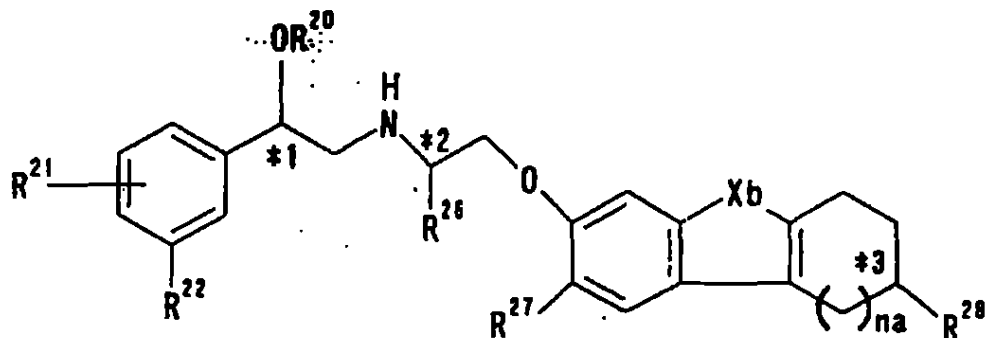
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-8} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxycarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de

hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{26'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

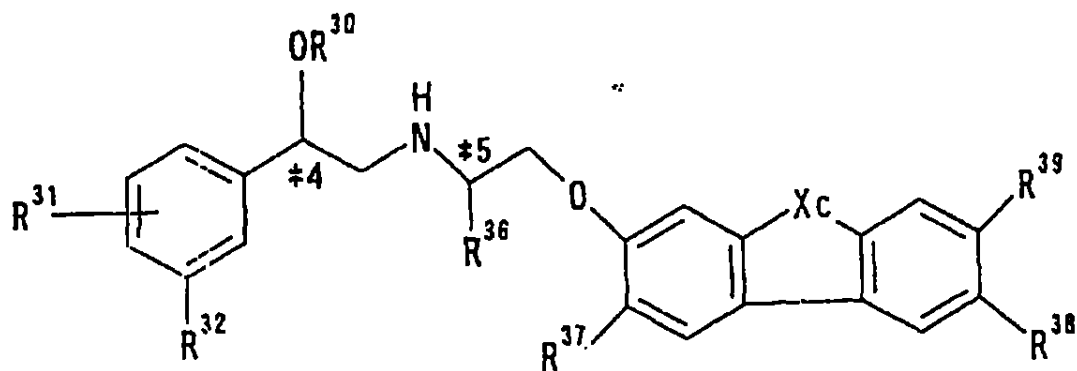
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R³² representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR³³, SO₂NR³⁴R^{34'} o grupo nitro,

R³³ representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO₂NR³⁵, grupo formilo, o CONHR^{36'},

R³⁵ representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR³⁴R^{34'}, R³⁴ y R^{34'} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R^{36'} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R³⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R³⁹ es átomo de hidrógeno, uno de R³⁷ o R³⁸ es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R³⁷ y R³⁸ son ambos átomo de hidrógeno, y R³⁹ es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

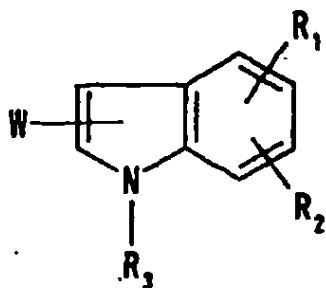
*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R³⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que las complicaciones diabéticas son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedad infecciosa, osteoporosis

diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuído, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular o la perturbación circulatoria periférica.

16. Un método para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener un hábito de fumar en el ser humano que necesita del mismo, caracterizado por que comprende administrar a dicho humano una cantidad eficaz de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R₂ para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo

inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

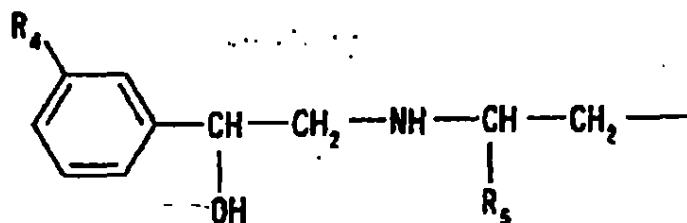
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2-

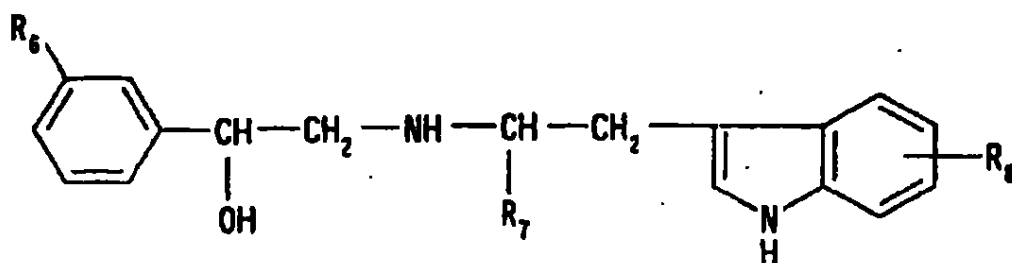
620
597

o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



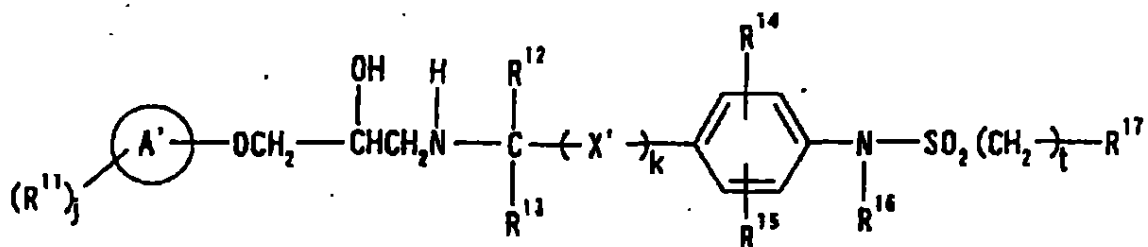
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_6 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



625
598

en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno;

un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4

hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno

condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros

conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3

heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3

heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁸,

SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹,

NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo,

nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior

halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹,

COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ ó NR¹⁸CO₂R¹⁸;

o R¹¹ representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros

conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹² y R¹³ representan independientemente átomo de hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxilo

C₁₋₆, o halógeno; X' representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ó -CH₂O-;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

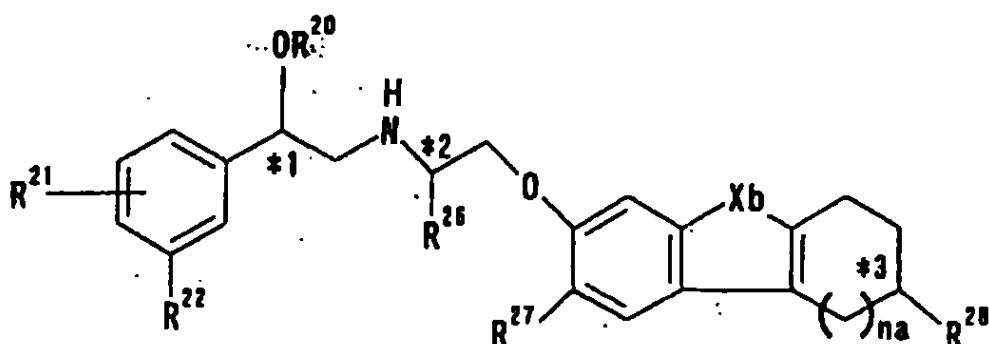
R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-8} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{3-10} ; cicloalquilo C_{3-8} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

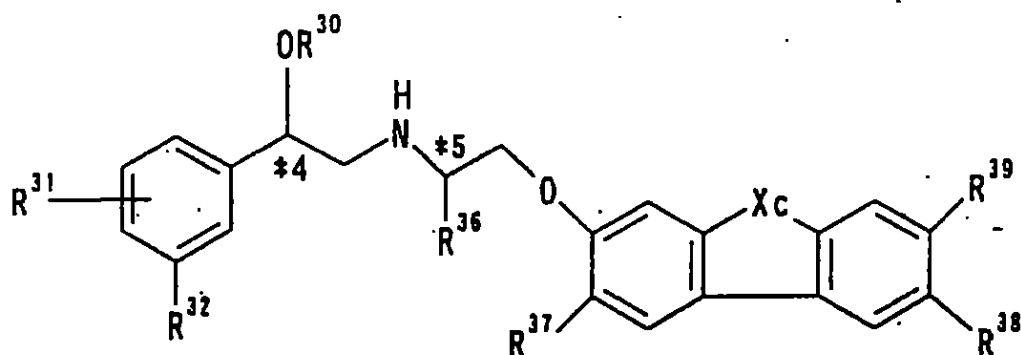
4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 na es 1 ó 2,
 Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
 uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,
 R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R²⁶ y R²⁸ no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo. R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R³⁵ representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR³⁴R^{34'}, R³⁴ y R^{34'} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R³⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R³⁷ es átomo de hidrógeno, uno de R³⁷ o R³⁸ es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

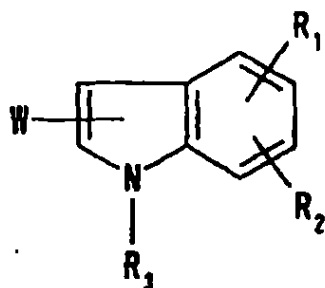
R³⁷ y R³⁸ son ambos átomo de hidrógeno, y R³⁹ es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R³⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

17. Un método para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener la terapia alimentaria en el ser humano que necesita del mismo caracterizado por que comprende administrar a dicho humano una cantidad eficaz de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los

siguientes (a) al (d), o se combina con R, para formar el grupo metilendioxi, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-X_a-R_a$

en donde X_a es O, S ó NH, R_a es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que R_a sea un grupo alquilo inferior cuando X_a sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(R_b)]_q-R_{bb}$

en donde R_b es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, R_{bb} es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-R_c$

en donde R_c es un grupo alcóxi inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$

en donde Y_a es NH ó S, R_d es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

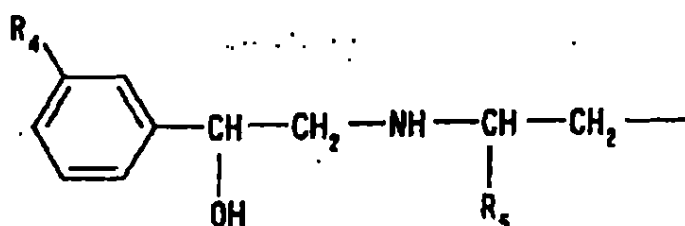
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo

~~627~~
604

hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxilo anterior, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por grupo carboxiló o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

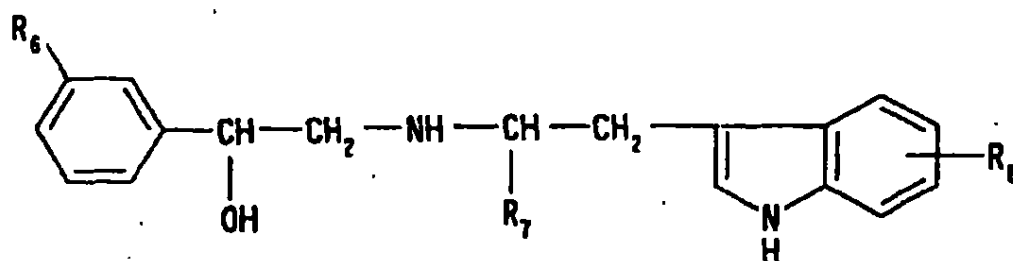
R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:

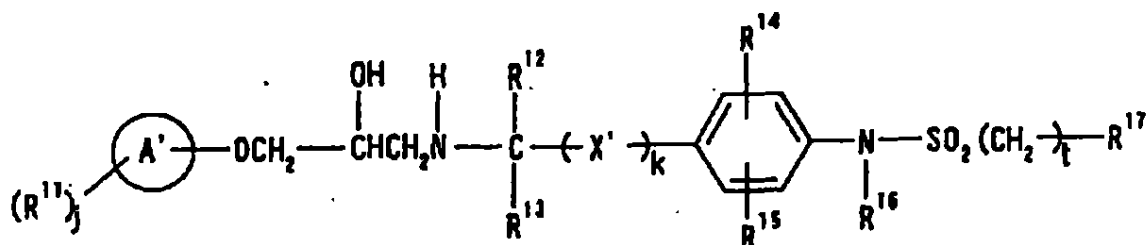


en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior

~~628~~
605

halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior

629
606

halogenado, alcóxido C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ ó $NR^{18}CO_2R^{19}$;

o R^{12} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcóxido C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

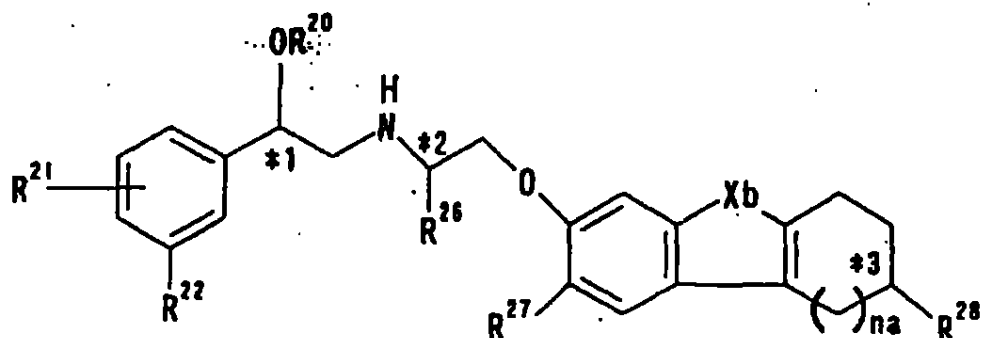
R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcóxido C_{1-6} ;

630
607

alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

na es 1 ó 2,

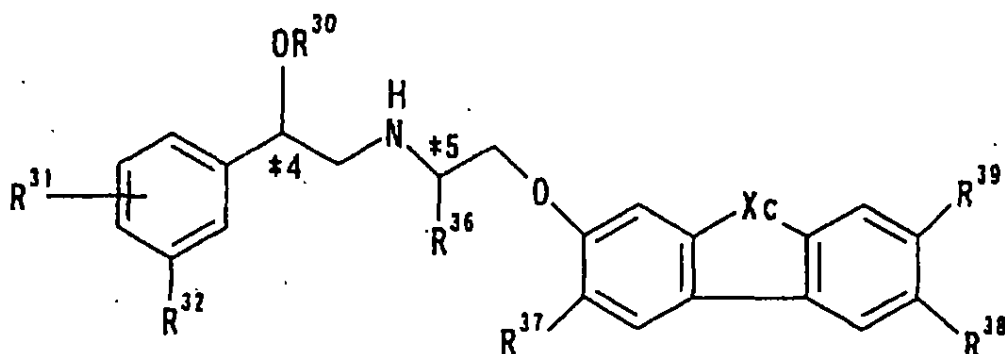
631
608

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
uno de R³⁷ o R³⁸ es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo
de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo,
cuando el na es 1,

R³⁸ es átomo de hidrógeno, y R³⁷ es átomo de hidrógeno, grupo
amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,
*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R³⁶ y
R³⁵ no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del
mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R³⁰ representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R³¹ representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo
hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R³² representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR³³,
SO₂NR³⁴R^{34'} o grupo nitro,

R³³ representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO₂NR³⁵, grupo
formilo, o CONHR³⁶,

R³⁵ representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR³⁴R^{34'},

~~632~~
609

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo, $R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, X_c representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es grupo metileno.

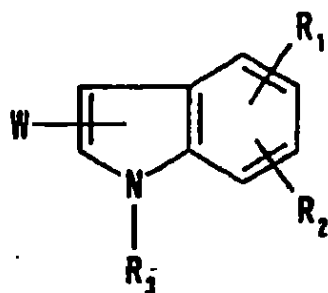
*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

18. Una utilización de un sensibilizador de insulina para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar diabetes caracterizada por que se aplica en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

- 1) un compuesto de la fórmula [I]

635
610



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o

di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:



en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

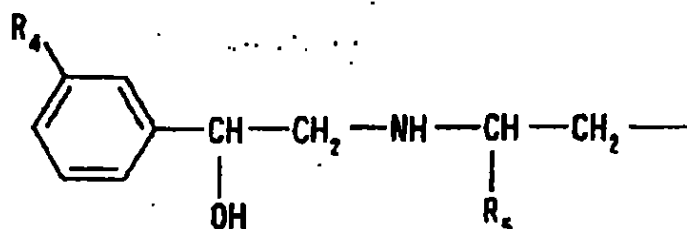
r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$

en donde Y_a es NH ó S, R_d es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxilo inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior,

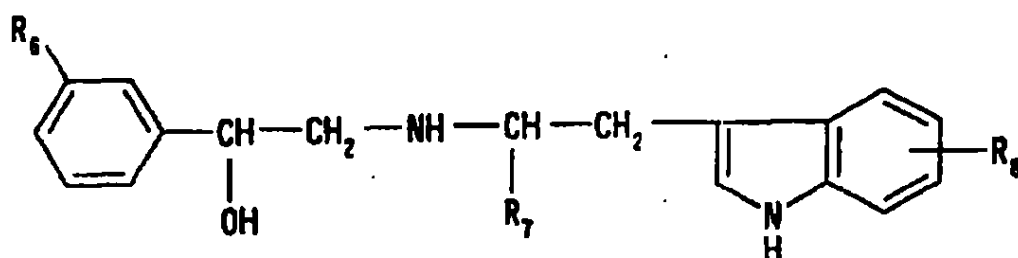
R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

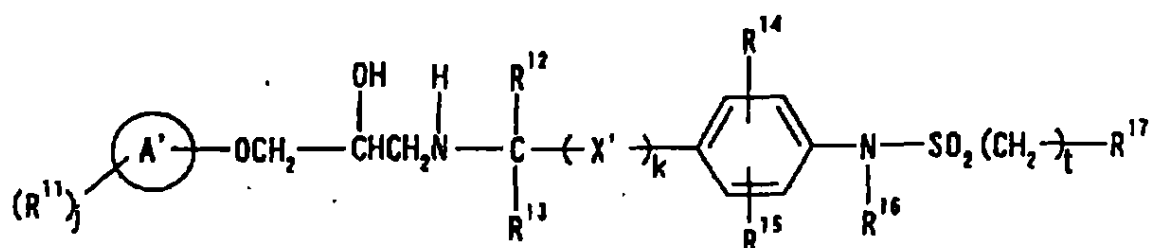
2) un compuesto de la fórmula [II]:

635
612



en donde R_6 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ ó $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

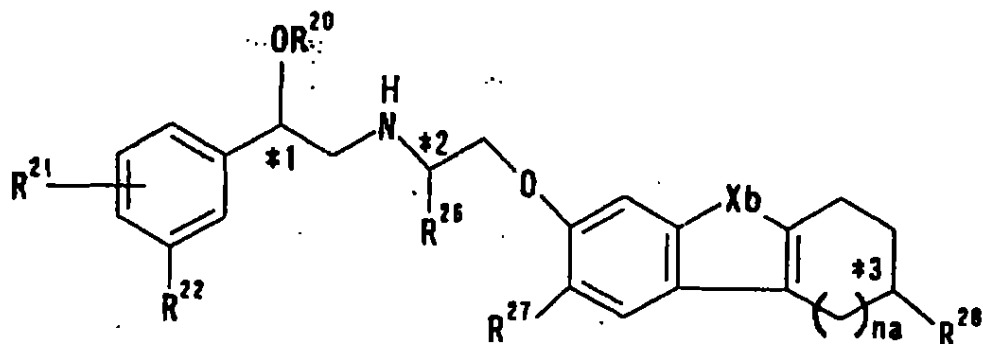
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con anillo cicloalquilo C_{3-8} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-8} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} ,

638
615

$\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. $\text{SO}_2\text{NR}^{25}$, grupo formilo, o CONHR^{26} ,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$,

R^{24} y $\text{R}^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$\text{R}^{26'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

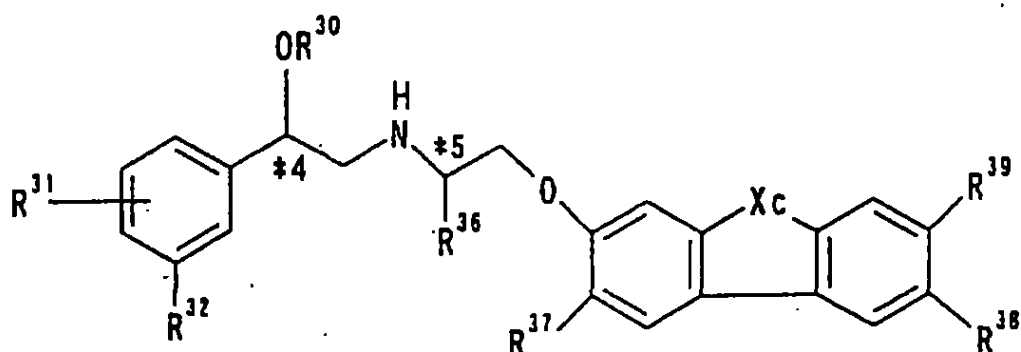
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

X_c representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de

640
b17

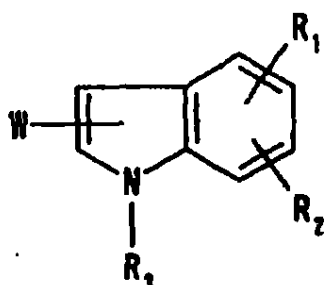
hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R³⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

19. Una utilización caracterizada por que es de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R₂ para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

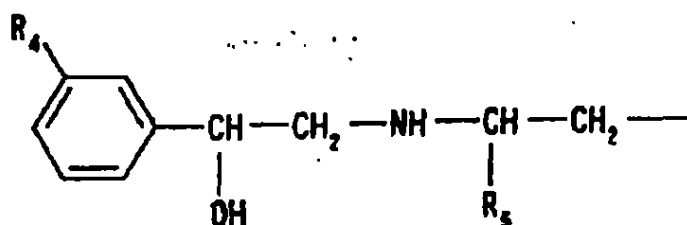
en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

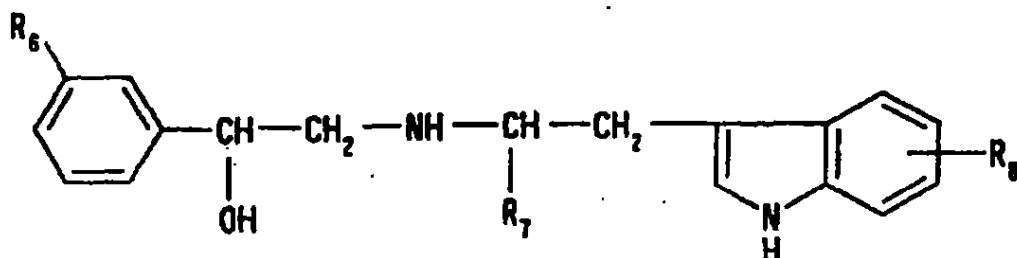
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



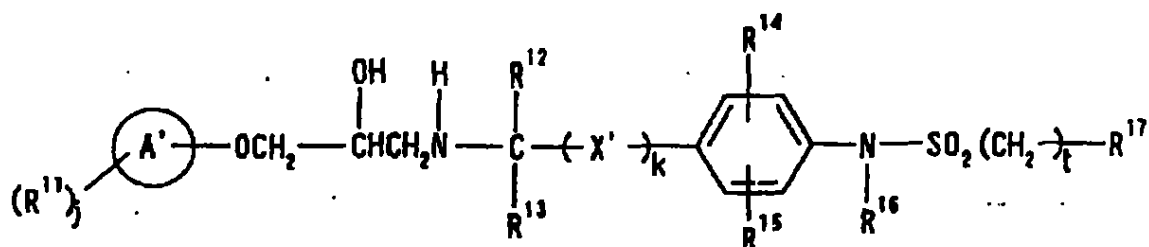
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁸, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ ó NR¹⁸CO₂R¹⁸;

o R¹¹ representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹² y R¹³ representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ o halógeno; X' representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ó -CH₂O-; R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente átomo de hidrógeno,

644
621

alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

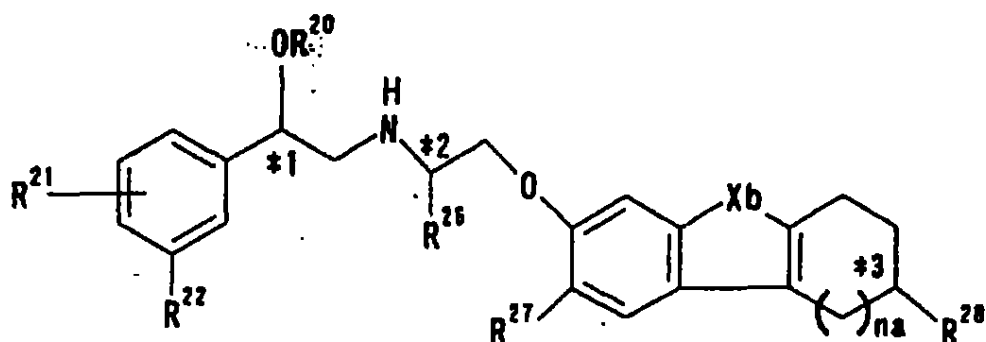
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:

645
622



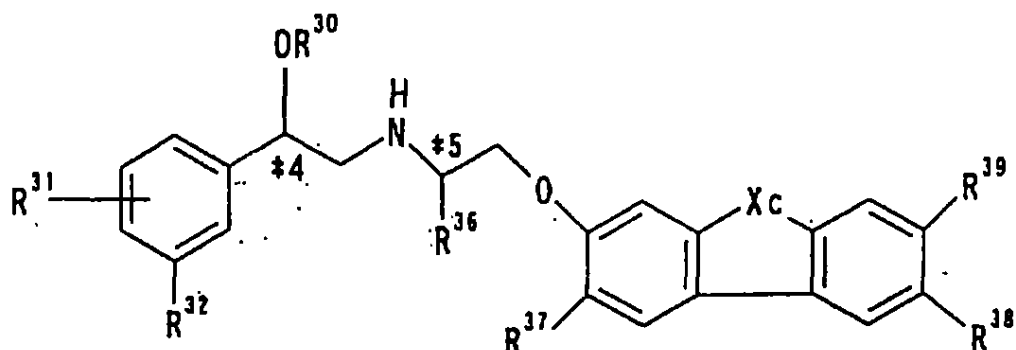
en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo;
 $R^{25'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 na es 1 ó 2,
 Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,
 R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

646
623

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

~~647~~
624

R^{3'} es átomo de hidrógeno, uno de R^{3''} o R^{3*} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{3''} y R^{3*} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{3'} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

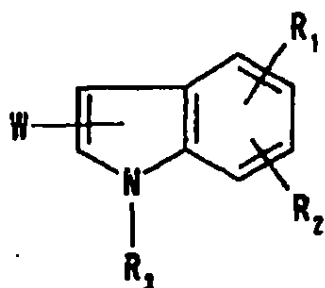
*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{3*} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar diabetes que es utilizada en combinación con un sensibilizador de insulina.

20. Una utilización de un sensibilizador de insulina caracterizada por que es para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar la tolerancia a glucosa disminuída, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, obesidad, hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino, síndrome X, síndrome de obesidad por grasa visceral o complicaciones de diabético, que se usa por lo menos en combinación con un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]

648
625



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o

di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:



en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

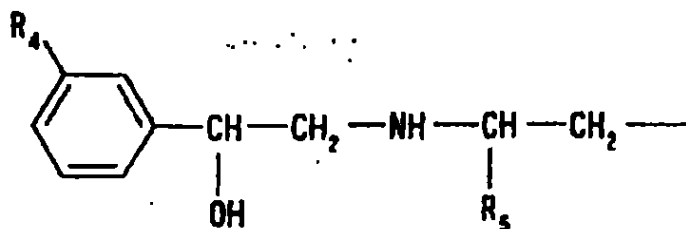
r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$

en donde Y_a es NH ó S, R_d es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

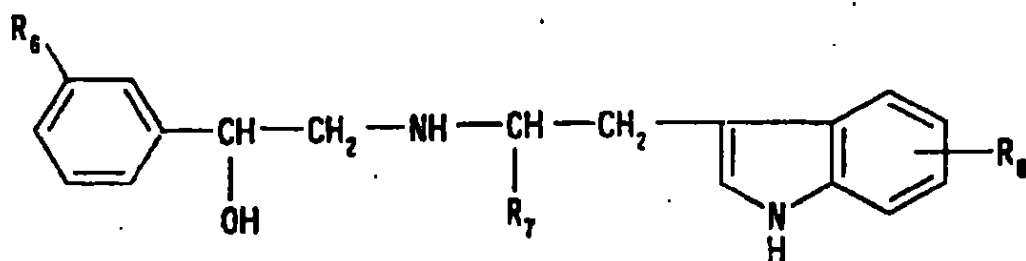
R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

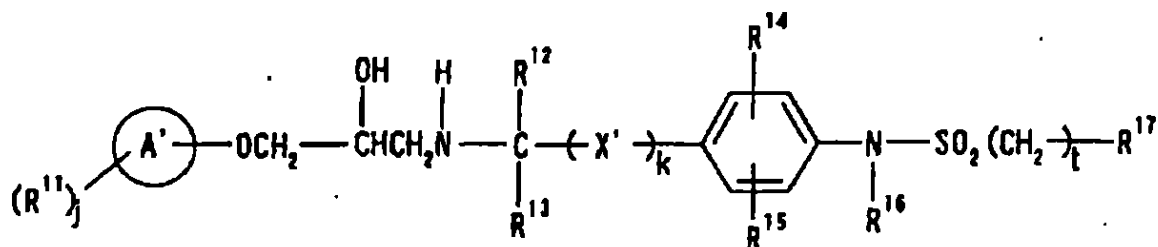
2) un compuesto de la fórmula [II]:

850
627



en donde R_6 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ ó $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

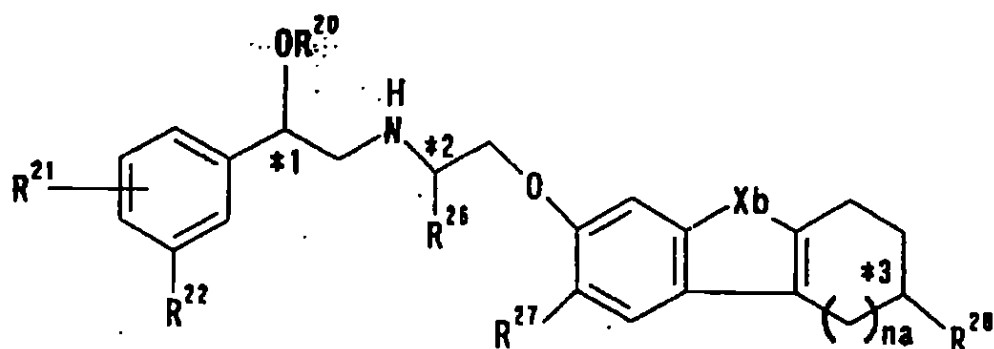
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con anillo cicloalquilo C_{3-10} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxilo C_{1-10} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significando como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{22} ,

$\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$ o grupo nitro,

R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. $\text{SO}_2\text{NR}^{25}$, grupo formilo, o CONHR^{26} ,

R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$, R^{24} y $\text{R}^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$\text{R}^{26'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

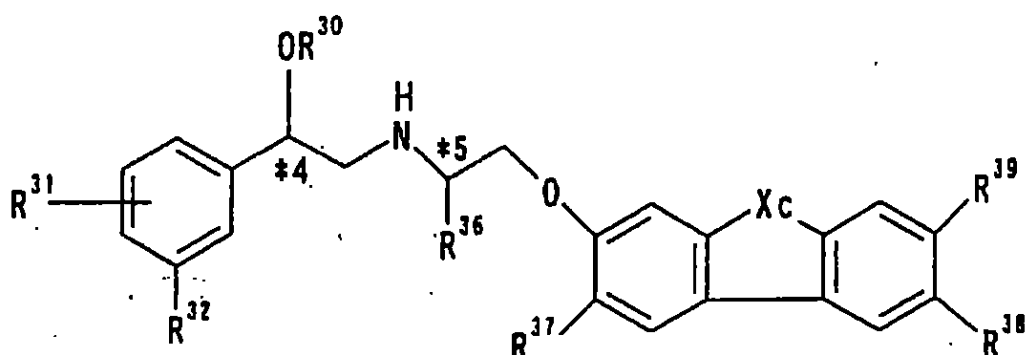
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2, *1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:

~~651~~
631



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,
 R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36}$,
 R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,
 R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.
 R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.
 R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de

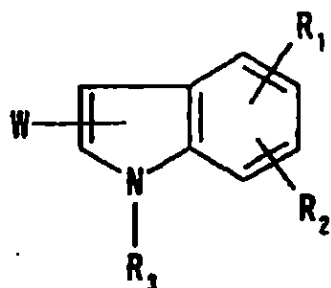
hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R¹⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo

21. Una utilización caracterizada por que es de por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R₂ para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

656
633

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

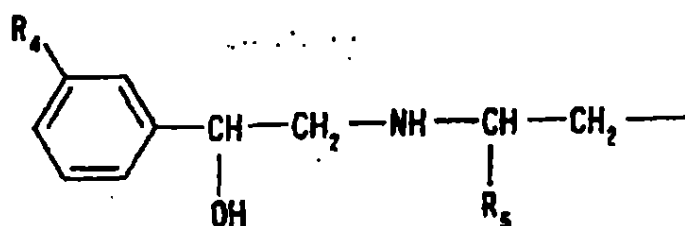
en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

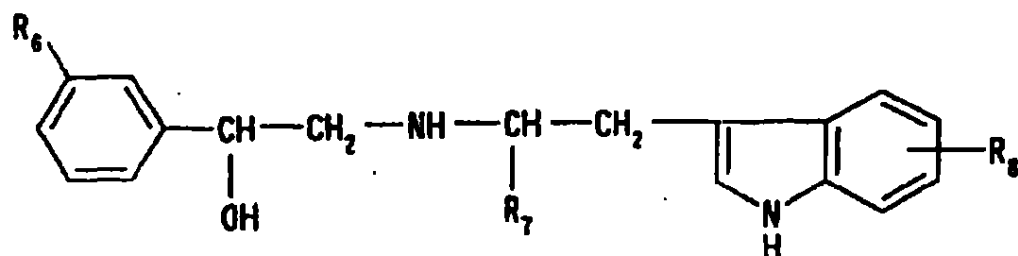
R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



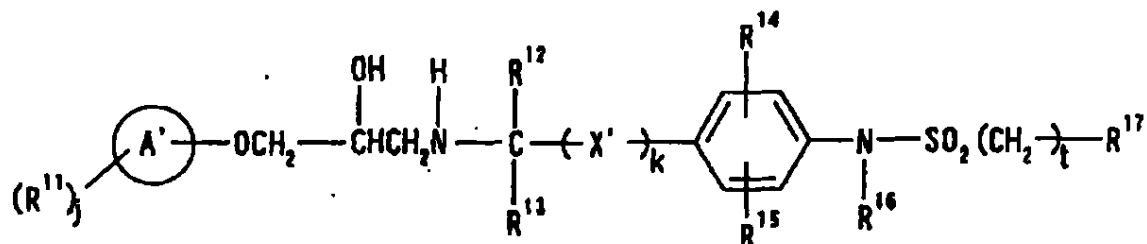
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_7 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{18}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ ó $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

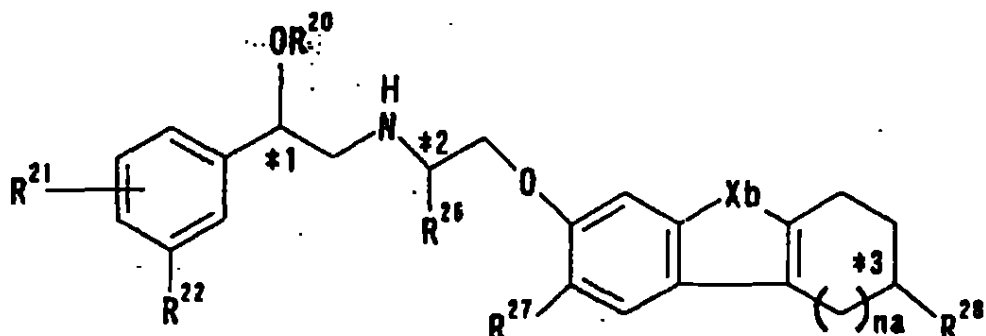
el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcóxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcóxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcóxilo C_{1-6} ;

R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:

660
637



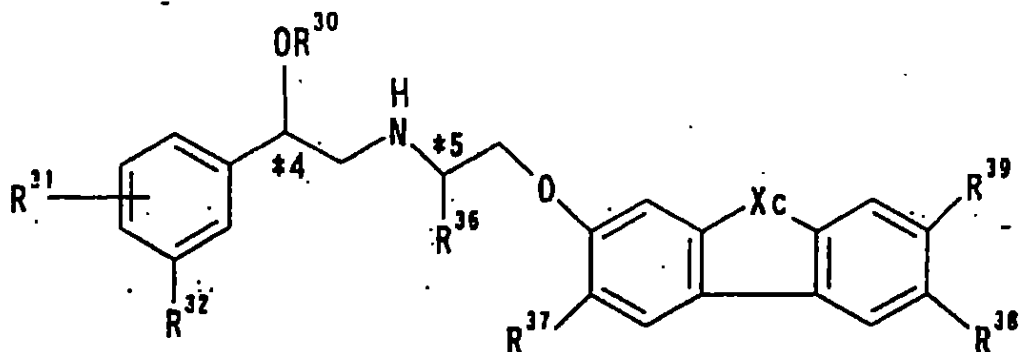
en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
na es 1 ó 2,
 Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,
 R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

661
638

*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

662
639

R³⁷ es átomo de hidrógeno, uno de R³⁷ o R³⁸ es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R³⁷ y R³⁸ son ambos átomo de hidrógeno, y R³⁹ es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

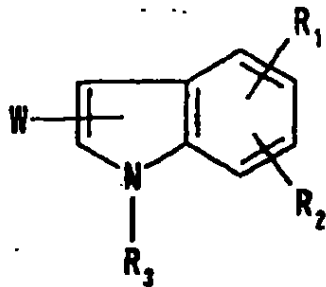
*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R³⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar la tolerancia de glucosa disminuía, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, la obesidad, hiperfagia, hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario de policístico, diabetes de gestación, la pancreatitis, glomerulonefritis, la esclerosis del glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome X, síndrome de obesidad grasa visceral o complicaciones del diabético; que se usa en combinación con un sensibilizador de insulina.

22. Una utilización de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, caracterizada por que las complicaciones del diabético son retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, enfermedad infecciosa, osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido del oído disminuido, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedades

cerebrovasculares o perturbación circulatoria periférica.

23. Una utilización caracterizada por que es por lo menos de un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R_1 representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R_2 para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: $-Xa-Ra$

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero

66A
641

de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:

$-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

r es un entero de valor 1 a 4,

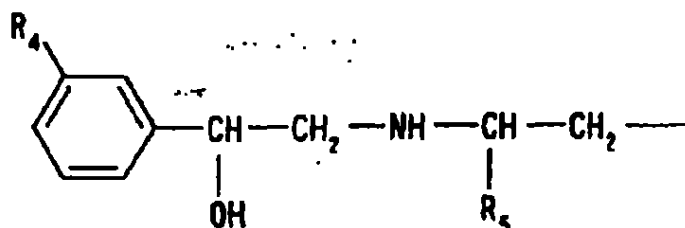
(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

R_1 representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R_1 para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior,

R_2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

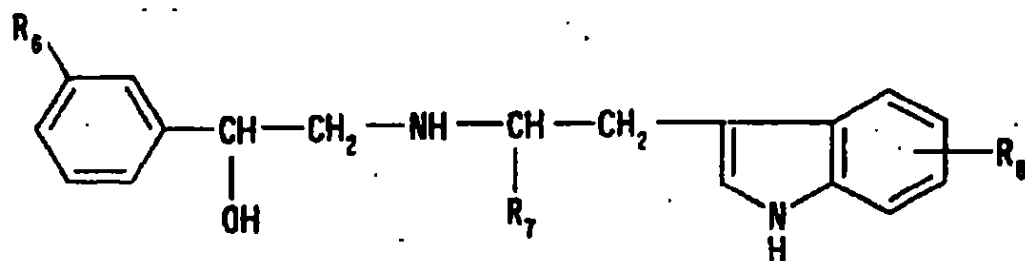
W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



665
642

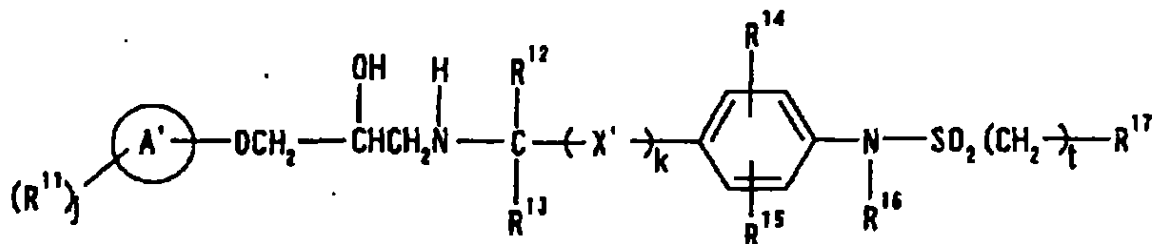
en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R_4 representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R_5 representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno;

un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4

666
643

hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{11} representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, $NR^{18}R^{19}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alquilo C_{1-6} , alcóxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, SO_2R^{19} , $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$, $NR^{18}CO_2R^{18}$; o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, $NR^{18}R^{19}$, SR^{18} , un alquilo inferior halogenado, alcóxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, $NR^{18}COR^{19}$, COR^{19} , SO_2R^{19} , $NR^{18}SO_2R^{19}$ ó $NR^{18}CO_2R^{18}$;

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcóxilo C_{1-6} , o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos

669
644

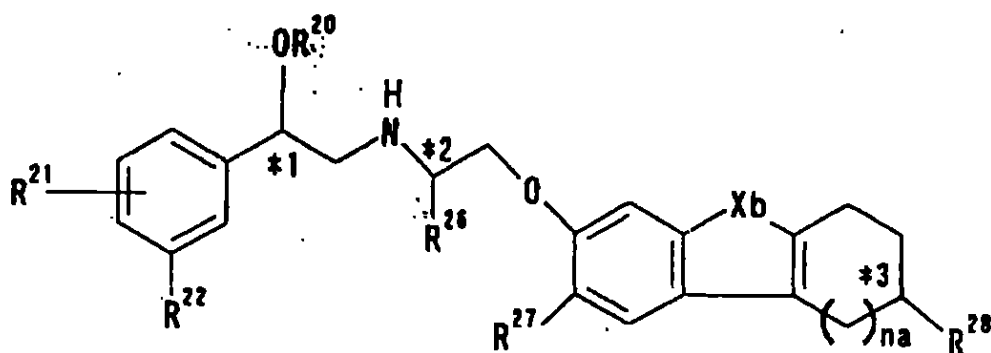
precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ;

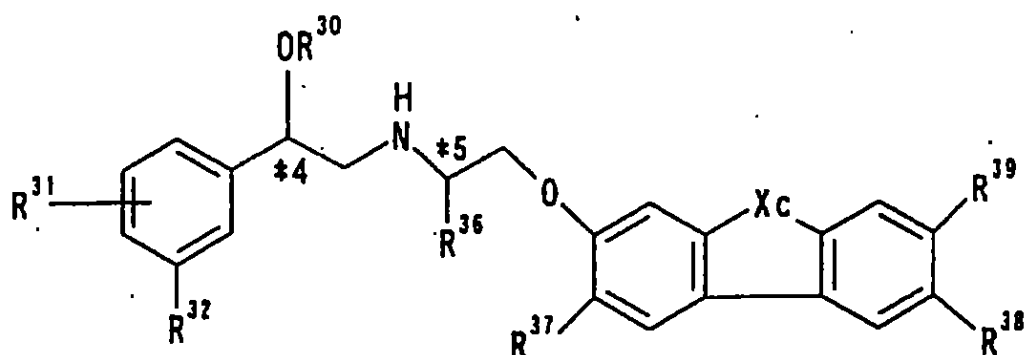
R^{19} representa R^{18} , NHR^{18} o NR^{18} en donde R^{18} posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R^{20} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,
 R^{21} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.
 R^{22} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{23} , $SO_2NR^{24}R^{24'}$ o grupo nitro,
 R^{23} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO_2NR^{25} , grupo formilo, o $CONHR^{26}$,
 R^{25} representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,
 R^{24} y $R^{24'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R^{26} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
na es 1 ó 2,
Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,
uno de R^{27} o R^{28} es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,
 R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,
*1 representan un átomo de carbono asimétrico.
*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y
5) un compuesto de la fórmula [VI]:

669
646



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo; grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36'}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{34}R^{34'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de

670
647

hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

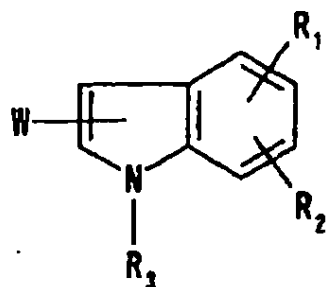
*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R¹⁶ es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo,

para la fabricación de una preparación farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar.

24. Una utilización caracterizada por que es por lo menos de un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R₁ representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R₂ para formar el grupo metilendioxilo, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

671
648

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula: $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula: $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula: $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

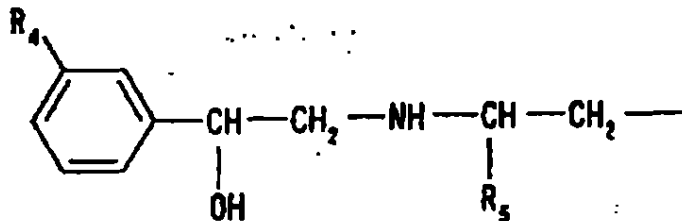
en donde R_A es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula: $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

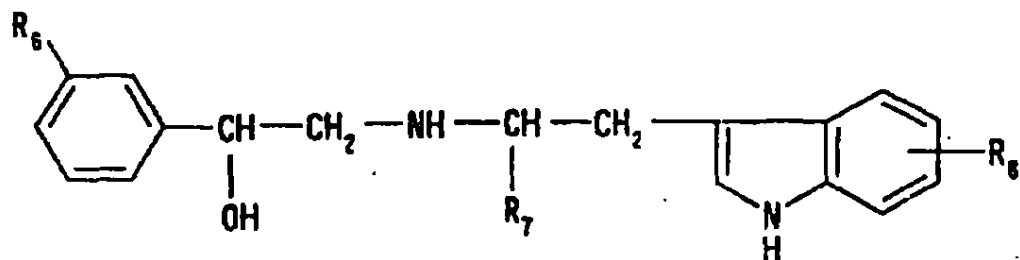
R₁ representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con R₁ para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

R₁ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



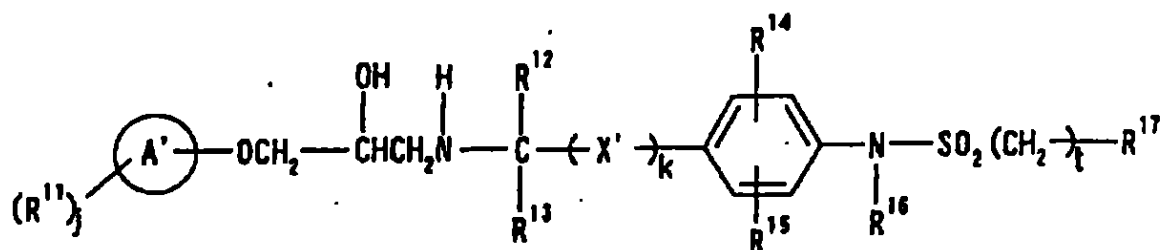
en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₅ representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R₄ representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R₇ representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C₃₋₆; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹¹ representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR¹⁸R¹⁹, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, SO₂R¹⁹, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, NR¹⁸CO₂R¹⁸; o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR¹⁸R¹⁹, SR¹⁸, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, NR¹⁸COR¹⁹, COR¹⁹, SO₂R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹ ó NR¹⁸CO₂R¹⁸;

674
651

o R^{11} representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R^{12} y R^{13} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} o halógeno; X' representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CH_2O-$;

R^{14} y R^{15} representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, NHR^{18} , OR^{18} , SO_2R^{19} o $NHSO_2R^{19}$;

R^{16} representa átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{17} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-B'-(R^{11})_j$, en donde R^{11} y j poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo B' representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo C_{3-6} ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

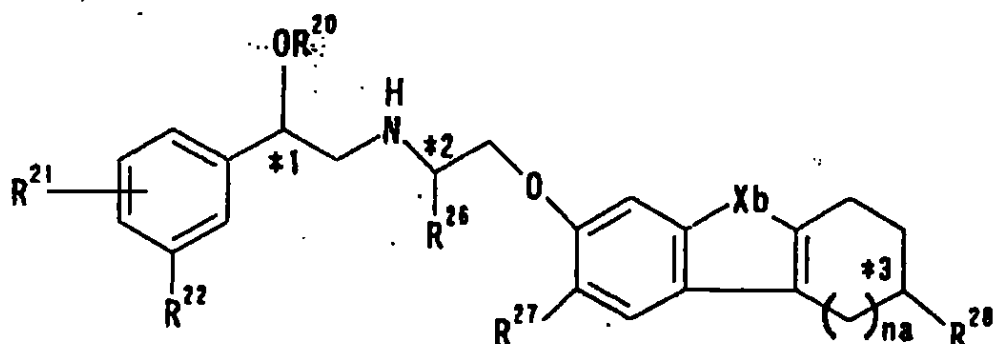
R^{18} representa átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-6} ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-10} sustituido por hidroxilo, halógeno, CO_2H , alcoxi-carbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-6} , o fenilo

675
652

sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxilo C₁₋₆;

R¹⁹ representa R¹⁸, NHR¹⁸ o NR¹⁸ en donde R¹⁸ posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde R²⁰ representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R²¹ representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R²² representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR²³, SO₂NR²⁴R^{24'} o grupo nitro,

R²³ representa átomo de hidrógeno, grupo metilo. SO₂NR²⁵, grupo formilo, o CONHR²⁶,

R²⁵ representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR²⁴R^{24'},

R²⁴ y R^{24'} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R²⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R²⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

na es 1 ó 2,

Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

uno de R²⁷ o R²⁸ es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo

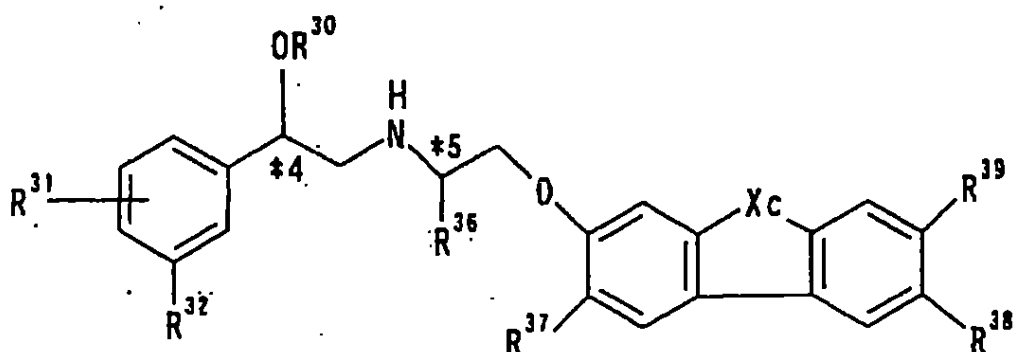
676
653

de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,

R^{28} es átomo de hidrógeno, y R^{27} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2, *1 representan un átomo de carbono asimétrico.

*2 y *3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando R^{26} y R^{28} no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde R^{30} representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

R^{31} representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

R^{32} representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo, NHR^{33} , $SO_2NR^{34}R^{34'}$ o grupo nitro,

R^{33} representa átomo de hidrógeno, grupo metilo, SO_2NR^{35} , grupo formilo, o $CONHR^{36}$,

R^{35} representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o $NR^{24}R^{24'}$,

R^{34} y $R^{34'}$ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{36} representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, X_c representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R^{39} es átomo de hidrógeno, uno de R^{37} o R^{38} es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R^{37} y R^{38} son ambos átomo de hidrógeno, y R^{39} es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando X_c es grupo metileno.

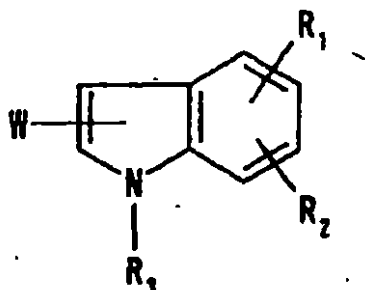
*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R^{36} es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo,

para la fabricación de una preparación farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener una terapia alimentaria.

RESUMEN

Una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con un compuesto de la fórmula [I]:

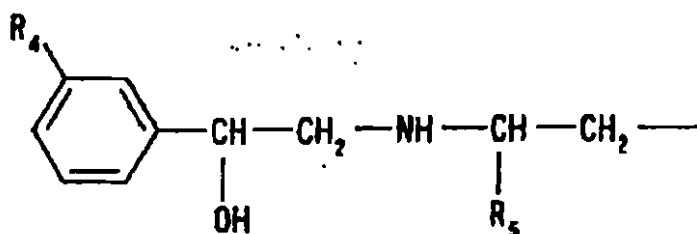


en donde R_1 , representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, etc.,

R_2 representa átomo de hidrógeno, etc.,

R_3 representa átomo de hidrógeno, etc.,

W Representa un grupo de la fórmula que se enlaza a la posición 2- ó 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



donde R_4 representa un átomo halógeno, etc., R_5 representa un grupo alquilo inferior, o a una sal, que es útil como un agente para prevenir o tratar la diabetes.

656 679

U. SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00065901 00000003 Folios: 180
Fecha (AMD): 2001-04-04 16:59:19
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,189
FECHA : MARZO 12 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749335	12/03/2001	36,451,460.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	73,440.00
		TOTAL :	\$ 73,440.00

SON: SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 680

Radicación no 00-659815

Concepto Técnico no 883

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/404

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

El título de la invención ha sido modificado, según folios 477-478.
Anexa nuevo formato de solicitud folio 480.
Se anexa nueva tarjeta de propietarios folio 489, Tarjeta de archivo
temático folios 481-488, Extracto para publicación folios 490-493,
Arte final folio 494.
EXAMINADOR TÉCNICO 202033 Anexa nuevo memorial descriptivo y nuevo capítulo
reivindicatorio del 04-04 de 2001, por modifica-
ción solicitada.

Bogotá D. C., Abril 23/02

658

Folio ~~881~~

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-85981
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	901
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cumplase
Dado en Bogotá, D.C., a los

06 MAYO 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 03-10-2005 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 518 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-07-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 25-10-2002 y SI NO se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038