

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 843 511**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2014 PCT/US2014/047797**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15013395**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2014 E 14829314 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 3024454**

(54) Título: **Métodos para reducir las concentraciones en sangre de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad**

(30) Prioridad:

25.07.2013 US 201361858450 P

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

19.07.2021

(73) Titular/es:

**MEDICINOVA, INC. (100.0%)
4275 Executive Square, Suite 300
La Jolla, CA 92037, US**

(72) Inventor/es:

MATSUDA, KAZUKO

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 843 511 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para reducir las concentraciones en sangre de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad

5 REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de protección provisional de EE. UU. N.º 61/858,450 presentada el 25 de julio de 2013.

10 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] Esta invención se refiere a la reducción de concentraciones elevadas de triglicéridos, colesterol total y/o lipoproteínas de baja densidad en pacientes mediante la administración de ácidos fenoxialquilcarboxílicos tales como MN-001 y MN-002.

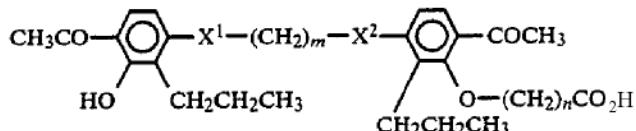
15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia implica concentraciones anormalmente elevadas de cualquiera o de todos los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre y son factores de riesgo para enfermedades tales como las enfermedades cardiovasculares, debido, por ejemplo, a su influencia sobre la aterosclerosis.

[0004] El MN-001 es conocido como un antiinflamatorio biodisponible por vía oral que se está desarrollando en ensayos clínicos para el tratamiento de la cistitis intersticial y el asma. Los mecanismos descritos para el MN-001 incluyen la inhibición de la migración de eosinófilos, el antagonismo de leucotrienos y la inhibición de la fosfodiesterasa III y IV, la 5-lipoxygenasa, la fosfolipasa C y el tromboxano A2. ("MN 001: KCA 757, KCA-757, MN-001 ", Drugs in R&D. 2007, vol. 8, no. 6, 2007, pp 400-402, ISSN: 1174-5886).

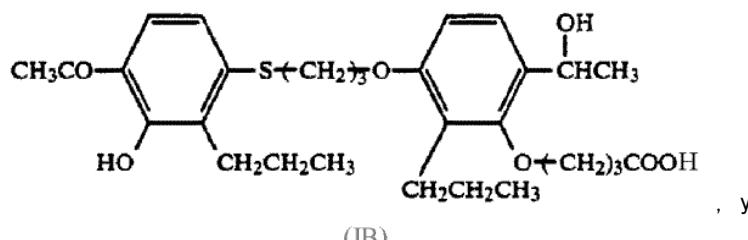
30 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0005] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos para su uso en un método para reducir una concentración de triglicéridos en sangre de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto con la Fórmula (I):



(I)_a

40 un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los anteriores, en donde m es un número entero de 2 a 5, n es un número entero de 3 a 8, X^1 y X^2 representan cada uno de manera independiente un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, teniendo en cuenta que X^1 y X^2 no pueden ser ambos átomos de oxígeno, en donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB):



45 en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

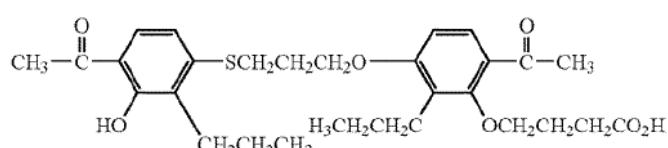
[0006] En una forma de realización, el sujeto padece hipertrigliceridemia.

[0007] En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos para su uso en un método para reducir la concentración de colesterol total en sangre de un sujeto, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos, donde el compuesto con la Fórmula (I) se define como se ha hecho antes, donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB) como se ha definido anteriormente, y donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

- 5 [0008] En una forma de realización, el sujeto padece hipercolesterolemia.
- 10 [0009] En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos para su uso en un método para reducir la concentración en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un sujeto, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en el que el compuesto con la Fórmula (I) se define como anteriormente, en el que el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB) como se ha definido anteriormente, y en el que la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a alrededor de 5000 mg al día.

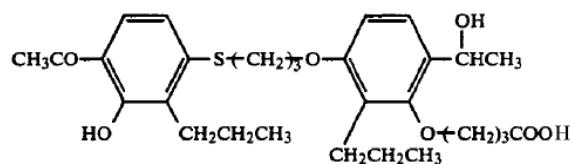
- 20 [0010] En una forma de realización, el sujeto padece hiperlipoproteinemia.

- 25 [0011] En una forma de realización preferida, el compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IA) (o MN-001):



(IA).

[0012] El metabolito del compuesto con la Fórmula (I) y (IA) es un compuesto con la Fórmula (IB) (o MN-002):



(IB).

- 30 Como metabolito activo de MN-001, se espera que la administración de cantidades eficaces de MN-002 proporcione resultados similares a los observados para la administración de MN-001.

- 35 [0013] Se ha descubierto que la administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto da como resultado una reducción de las concentraciones en sangre de triglicéridos (TG), colesterol total (TC) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con un sujeto del grupo de referencia. Se estudiaron los resultados de una variedad de sujetos del grupo de tratamiento, que mostraron una reducción en una o más de las sustancias anteriores después de la administración de una variedad de cantidades de dosis del fármaco de prueba según varios regímenes de tratamiento, descritos en este documento. Entre los sujetos del grupo de tratamiento había sujetos que padecían una determinada dolencia médica, en concreto asma o cistitis intersticial, pero también había sujetos sanos. Independientemente de ello, los resultados mostraron que los analitos de la sangre de estos sujetos del grupo de tratamiento se alteraron de una manera que demuestra la utilidad de la presente invención para reducir las concentraciones en sangre de TG, TC y LDL en comparación con los sujetos del grupo de referencia, que recibieron placebo. La presente invención, por lo tanto, es útil para el tratamiento de determinadas afecciones médicas que se caracterizan por concentraciones en sangre indeseables (generalmente elevadas) de TG, TC y LDL. Tales afecciones médicas incluyen, pero no se limitan a, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hiperlipoproteinemia. Si bien los regímenes de tratamiento de sujetos individuales pueden variar según una

determinación realizada por un médico de cabecera o un médico especialista, en algunas formas de realización, puede ser deseable excluir del tratamiento a un sujeto del grupo de tratamiento al que se le haya diagnosticado asma o cistitis intersticial. En otras formas de realización más, también puede ser deseable excluir del tratamiento a un sujeto del grupo de tratamiento al que se le haya diagnosticado una esteatosis hepática no alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[0014] Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Administrar" o "Administración" de un medicamento a un paciente (y equivalentes gramaticales de esta expresión) incluye tanto la administración directa, incluida la autoadministración, como la administración indirecta, incluido el acto de recetar un medicamento. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, se considera que un médico administra el fármaco al paciente cuando instruye al paciente para que se autoadministre un fármaco y/o cuando proporciona a un paciente una receta para un fármaco.

"de C_x", cuando se coloca tras un grupo, se refiere a que el número de átomos de carbono en ese grupo es X.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo acíclico monovalente que tiene 1-12 átomos de carbono. Los ejemplos no excluyentes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarbilo aromático monovalente que tiene hasta 10 átomos de carbono. Los ejemplos no excluyentes de arilo incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, azufre dentro del anillo aromático, en el que el/los átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del heteroarilo están opcionalmente oxidados (por ejemplo, N-óxido, -S(O)- o -S(O)₂-). Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino o benzotienilo), en donde los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. Los ejemplos no excluyentes de heteroarilo incluyen piridilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo cíclico no aromático monovalente que tiene 3-12 átomos de carbono. Los ejemplos no excluyentes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

"Heterociclico" se refiere a un grupo cíclico no aromático monovalente de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, azufre dentro del ciclo, en el que el/los átomo(s) de nitrógeno y/o azufre de los heteroarilos opcionalmente están oxidados (por ejemplo, N-óxido, -S(O)- o -S(O)₂-). Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piperidinilo o tetrahidrofuranilo) o múltiples anillos condensados, en donde los anillos condensados pueden ser aromáticos o no y/o contener un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heterociclico no aromático. Los ejemplos no excluyentes de heterociclico incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares.

"Amino" se refiere a -NH₂.

"Alquilamino" se refiere a -NHR_B, donde R_B es un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico.

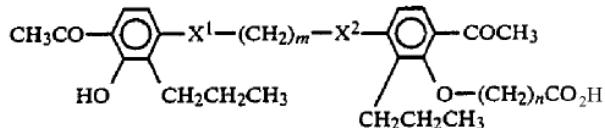
"Dialquilamino" se refiere a -N(R_B)₂, donde R_B se define como se ha hecho antes.

"Que comprende" significará que los métodos y composiciones incluyen los elementos enumerados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en", cuando se utilice para definir métodos y composiciones, significará que se excluyen otros elementos de cualquier importancia esencial para la combinación para el propósito indicado. "Que consiste en" significará que se excluyen más que los oligoelementos de otros ingredientes y etapas del proceso sustanciales para administrar las composiciones de esta invención o las etapas del proceso para producir una composición o lograr el resultado deseado. Las formas de realización definidas por cada uno de estos términos y expresiones de transición están dentro del alcance de esta invención.

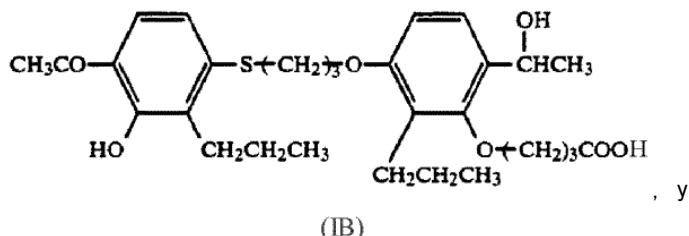
- 5 "Cantidad eficaz" de un compuesto tal como se utiliza en el presente documento es una cantidad que, cuando se administra a un paciente con concentraciones elevadas de uno o más de triglicéridos, colesterol y LDL, tendrá el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, alivio, mejora, paliación o eliminación de una o más manifestaciones del trastorno médico del paciente. El efecto terapéutico completo no ocurre necesariamente mediante la administración de una dosis (o unidad posológica) y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones.
- 10 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que no es tóxico y es adecuado para la administración a un paciente, incluido un paciente humano.
- 15 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que no son tóxicas y son adecuadas para la administración a los pacientes. Los ejemplos no excluyentes incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos y diversas sales de amonio primarias, secundarias y terciarias. Cuando el éster del compuesto con la Fórmula (I) incluye una porción catiónica, por ejemplo, cuando el éster incluye un éster de aminoácido, sus sales pueden incluir diversas sales de ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido mineral. Algunos ejemplos no excluyentes de sales incluyen sales de sodio, de potasio y de calcio.
- 20 "Grupos protectores" se refiere a grupos funcionales conocidos que, cuando se unen a un grupo funcional, hacen que el grupo funcional protegido resultante sea inerte a la reacción que se llevará a cabo en otras porciones de un compuesto y a la condición de reacción correspondiente, y que puede reaccionar para regenerar la funcionalidad original en condiciones de desprotección. El grupo protector se selecciona de modo que sea compatible con el resto de la molécula. Un "grupo protector del ácido carboxílico" protege la funcionalidad carboxílica de los ácidos fenoxialquilcarboxílicos durante su síntesis. Entre los ejemplos no excluyentes de grupos protectores del ácido carboxílico se incluyen bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, alilo, benzidrilo y trítilo. Otros ejemplos adicionales de grupos protectores del ácido carboxílico se encuentran en obras de referencia estándar como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis., 2d Ed., 1991, John Wiley & Sons y McOmie Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press. Los métodos para proteger y desproteger los ácidos carboxílicos descritos en este documento se pueden encontrar en la técnica, y específicamente en Greene y Wuts, *supra*, y las referencias citadas dicha obra.
- 25
- 30
- 35
- 40
- "Tratar" un trastorno médico o a un paciente se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Para los propósitos de los diversos aspectos y formas de realización de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, reducción, alivio o mejora de una o más manifestaciones o efectos negativos de, o asociados con, concentraciones elevadas de uno o más de triglicéridos, colesterol y LDL, mejora en uno o más resultados clínicos, disminución de la extensión de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora, paliación o estabilización del estado de enfermedad y otros resultados beneficiosos descritos en este documento.

Formas de realización preferidas

- 45 [0015] En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los anteriores, para uso en un método para reducir la concentración de triglicéridos en sangre de un sujeto, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto con la Fórmula (I):



- 50 (I),
un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los anteriores, en la que m es un número entero de 2 a 5, n es un número entero de 3 a 8, X^1 y X^2 representan cada uno de manera independiente un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, teniendo en cuenta que X^1 y X^2 no pueden ser ambos átomos de oxígeno, en donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB):



en la que la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

5 [0016] En una forma de realización, al sujeto se le ha diagnosticado hipertrigliceridemia.

10 [0017] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos, para su uso en un método para reducir la concentración de colesterol total en sangre de un sujeto, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos, donde el compuesto con la Fórmula (I) se define como se ha hecho antes, donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB) como se ha definido anteriormente, y donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

15 [0018] En una forma de realización, al sujeto se le ha diagnosticado hipercolesterolemia.

20 [0019] En otro aspecto, en este documento se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este, o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, para su uso en un método para reducir la concentración en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un sujeto, donde dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o un sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, donde el compuesto con la Fórmula (I) se define como antes, donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB) como se ha definido anteriormente, y donde la cantidad eficaz es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

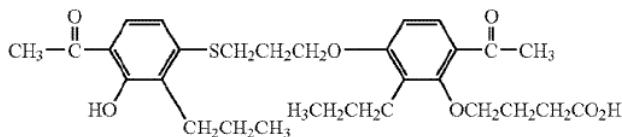
25 [0020] En una forma de realización, al sujeto se le ha diagnosticado hiperlipoproteinemia.

30 [0021] Como se usa en este documento, "un metabolito de este" se refiere a un metabolito que posee una actividad terapéutica sustancialmente similar a un compuesto con la Fórmula (I). Los ejemplos no excluyentes de tales metabolitos incluyen compuestos en los que el grupo -COCH₃, de un compuesto con la Fórmula (I), que está unido al fenilo que contiene el -O-(CH₂)_nCO₂H se metaboliza en un grupo 1-hidroxietilo (-CH(OH)Me).

35 [0022] Los metabolitos que contienen tal grupo 1-hidroxietilo contienen un centro asimétrico en la posición 1 del grupo 1-hidroxietilo. Los enantiómeros correspondientes y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, se incluyen dentro de los metabolitos del compuesto con la Fórmula (I) como se utiliza en la presente invención.

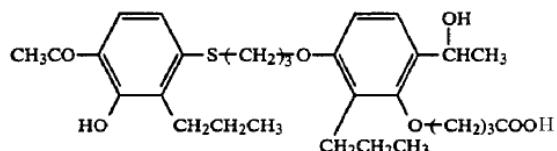
40 [0023] Como se usa en este documento, "un éster de este" se refiere a un éster del grupo hidroxi fenólico y/o un éster del ácido carboxílico mostrado en el compuesto con la Fórmula (I), y un éster del grupo 1-hidroxietilo (un grupo hidroxi alifático) de un metabolito del compuesto con la Fórmula (I). Un éster de los grupos hidroxi fenólico y/o alifático puede incluir, sin limitación, como el ácido correspondiente, un ácido carboxílico R_A-CO₂H, donde R_A es un arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₂ o heterociclico de C₂-C₈, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos alquilamino, dialquilamino, amino, CO₂H, arilo o alquilo de C₁-C₃. También se contemplan otros ácidos tales como ácidos mono-, di- o trifosfóricos. Un éster del ácido carboxílico puede incluir, sin limitación, como el alcohol correspondiente, un compuesto con la Fórmula R_A-OH, en donde R_A se define como antes. En una forma de realización, solo se esterifica el ácido carboxílico con la Fórmula (I). En otra forma de realización, solo se esterifica el grupo hidroxi fenólico con la fórmula (I). En otra forma de realización, R_A es un alquilo de C₁-C₄. Como será evidente para el experto en la materia, tales ésteres actúan como profármacos que se hidrolizan *in vivo* para liberar el compuesto con la Fórmula (I) o una sal de este.

50 [0024] En una forma de realización preferida, el compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IA) (o MN-001):



(IA).

[0025] El metabolito del compuesto con la Fórmula (I) y (IA) es un compuesto con la Fórmula (IB) (o MN-002):



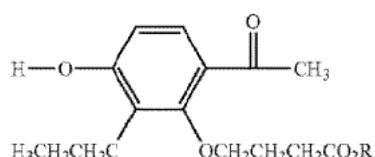
(IB).

5

[0026] En una forma de realización, el compuesto se administra por vía oral. En otra forma de realización, el compuesto se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otra forma de realización, el compuesto se administra en forma de dosis líquida o sólida. En otra forma de realización, el compuesto se administra por vía oral en forma de dosis sólida y está presente en una forma cristalina ortorrómica sustancialmente libre de otras formas polimórficas. En otra forma de realización, se considera que el sujeto está sano. El compuesto se administra en una cantidad que varía de 50 mg/día a 5 000 mg/día, opcionalmente dividido en una, dos o tres porciones. En otra forma de realización, el compuesto se administra a razón de una dosis de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg 1500 mg o 2000 mg, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otras formas de realización, el compuesto se administra a razón de 50 mg una vez al día (una vez al día), 50 mg dos veces al día (dos veces al día), 50 mg tres veces al día, 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, 100 mg tres veces al día, 500 mg una vez al día, 500 mg dos veces al día, 500 mg tres veces al día, 750 mg una vez al día, 750 mg dos veces al día, 750 mg tres veces al día o 500 mg tres veces al día durante 5 días y luego 750 mg dos veces al día durante otros 5 días. En otras formas de realización, el compuesto se administra, por ejemplo, al menos durante 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas o de forma indefinida.

Síntesis

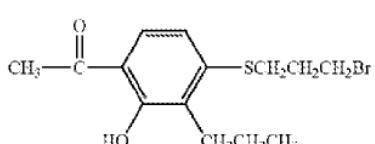
[0027] La síntesis y cierta actividad biológica de los compuestos con la Fórmula (I) se describen en la patente de EE. UU. n.º 4,985,585. Por ejemplo, el compuesto con la Fórmula (IA) se prepara haciendo reaccionar un fenol con la Fórmula (II):



(II)

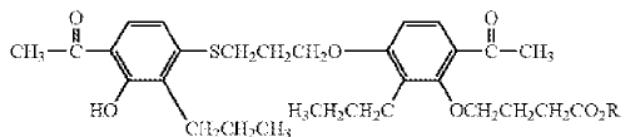
en donde, R es un grupo protector del ácido carboxílico, con un compuesto con la Fórmula (III):

30



(III)

para proporcionar un compuesto con la Fórmula (IC):



(IC).

5 Los ejemplos no excluyentes de grupos protectores de ácido, o grupos R, incluyen bencilo, benzhidrilo, trítilo y alquilo de C₁-C₆, en el que el grupo bencilo, benzhidrilo o trítilo está opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo, alquilo de C₁-C₆ y/o alcoxi de C₁-C₆. Será evidente para el experto en la técnica que puede usarse un grupo saliente distinto del grupo bromo con la Fórmula (III). Los ejemplos no excluyentes de tales otros grupos salientes incluyen cloro o tosilato.

10 [0028] La desprotección del ácido carboxílico protegido con la Fórmula (IC) proporciona el compuesto con la Fórmula (IA). Como es evidente según esta descripción, los compuestos con la Fórmula (IC) son útiles en algunas formas de realización de acuerdo con esta invención. Los ejemplos no excluyentes de métodos de desprotección incluyen hidrogenólisis e hidrólisis alcalina con H₂ y un catalizador como Pd/C o Pt/C.

15 [0029] Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo y no exclusivamente, acetona, metiletilcetona, dietilcetona o dimetilformamida. La reacción de desplazamiento nucleófilo se puede realizar a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente hasta la temperatura de refluxo del disolvente, en presencia de una base inorgánica, como carbonato de potasio o carbonato de sodio, y opcionalmente en presencia de yoduro de potasio. Las reacciones se llevan a cabo durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto sustancial determinado por métodos conocidos, como la cromatografía en capa fina y RMN de ¹H. Otros compuestos utilizados en el presente documento se preparan siguiendo los procedimientos descritos en el presente documento y tras la sustitución apropiada de los materiales de partida y/o siguiendo métodos conocidos por los expertos en la técnica. Véase también la patente de EE. UU. n.º 5,290,812.

20 [0030] El compuesto con la Fórmula (IA) se recristaliza en condiciones controladas para proporcionar un polimorfo ortorrómico esencialmente puro, denominado cristales de Forma A (por ejemplo, 90 % o más, preferiblemente al menos 95 % de Forma A). La forma polimórfica A y los procesos para producirla se describen en las patentes de EE. UU. n.º 7,060,854 y 7,064,146. Todas las formas polimórficas del compuesto con la Fórmula (I) son activas, pero se prefiere la forma polimórfica A. En determinadas condiciones, la solubilidad y biodisponibilidad de este polimorfo es superior a los otros polimorfos y, por tanto, la Forma A puede ofrecer formulaciones sólidas mejoradas.

25 [0031] Pueden obtenerse cristales de Forma A, por ejemplo, disolviendo el compuesto con la Fórmula (IA) en 5 a 10 partes en peso de etanol a 25-40 °C para dar una solución de amarillo a naranja. A la solución de etanol se le añaden 1-10 partes de agua y se agita a 20-25 °C durante aproximadamente 15-60 minutos y luego a 5-10 °C durante un período adicional de 1-4 horas, preferiblemente de 2,0-3,0 horas, dando como resultado una suspensión blanquecina. A esta suspensión se le añaden 5-15 partes de agua y la mezcla se agita a 5-10 °C durante 1-4 horas más, preferiblemente 1,5-2,0 horas. Se aísla un producto sólido, de color blanco a blanquecino, mediante filtración al vacío, y la torta de filtración se lava con agua y se seca al vacío a 25-40 °C durante 12-24 horas.

30 [0032] Para los compuestos utilizados en el presente documento que existen en formas enantioméricas, tales como ciertos metabolitos del compuesto con la Fórmula (I) (por ejemplo, el compuesto con la Fórmula IB), los dos enantiómeros pueden resolverse ópticamente. Dicha resolución se realiza, por ejemplo, y sin limitación, formando una sal diastereoisomérica de una base como (S)-(-)-1-(1-naftil)etilamina con el correspondiente compuesto de ácido carboxílico, o separando los enantiómeros utilizando cromatografía en columna quiral. Los intermedios de dichos compuestos, que también existen en formas enantioméricas, pueden resolverse de manera similar.

Administración y formulación

35 [0033] Los compuestos utilizados en el presente documento se pueden administrar por vía oral o mediante inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, o mediante métodos transdérmicos. Las concentraciones de dosis eficaces pueden variar ampliamente, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 4000 mg al día. En una forma de realización, el intervalo de dosificación diaria es de 250 a 2000 mg, administrados en una, dos o tres porciones. En otra forma de realización, la dosis es de 1000 mg dos veces al día. En otras formas de realización, las dosis adecuadas incluyen 1000 mg una vez al día, 1000 mg dos veces al día y 750 mg tres veces al día.

- [0034] Las cantidades reales dependerán de las circunstancias del paciente que se vaya a someter al tratamiento. Como reconocen los expertos en la técnica, el médico que prescriba el tratamiento tendrá en cuenta muchos factores que modifican la acción de la sustancia activa, como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta y el estado del paciente, la hora de administración, la frecuencia y la vía de administración. Los expertos en la técnica pueden 5 determinar las dosis óptimas para un conjunto dado de condiciones usando pruebas de determinación de dosis convencionales.
- [0035] Los compuestos utilizados en la presente invención se pueden formular en cualquier forma aceptable desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo líquidos, polvos, cremas, emulsiones, comprimidos, pastillas de 10 disolución bucal, supositorios, suspensiones, soluciones y similares. Las composiciones terapéuticas que contienen los compuestos utilizados en el presente documento se formularán normalmente con uno o más ingredientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la práctica conocida y establecida. En general, los comprimidos se forman utilizando un vehículo como almidón modificado, solo o en combinación 15 con un 10 % en peso de carboximetilcelulosa (Avicel). Las formulaciones se comprimen a una presión de entre 1000 y 3000 libras en el proceso de formación de tabletas. Los comprimidos presentan preferiblemente una dureza media de aproximadamente 1,5 a 8,0 kp/cm², preferiblemente de 5,0 a 7,5 kp/cm². El tiempo de desintegración varía desde aproximadamente 30 segundos hasta aproximadamente 15 o 20 minutos.
- [0036] Las formulaciones para uso oral se pueden proporcionar como cápsulas de gelatina dura en las que los 20 compuestos terapéuticamente activos utilizados en la presente invención se mezclan con un diluyente sólido inerte como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos se mezclan con un medio oleaginoso, por ejemplo, parafina líquida o aceite de oliva. Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, 25 gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.
- [0037] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse como suspensiones acuosas mezcladas con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como dispersantes, por ejemplo, 30 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes tales como fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido alcalino con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol, o condensación productos de óxido de etileno con ésteres parciales derivados 35 de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo, monoleato de polioxietilensorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monoleato de polioxietilensorbitano. Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil- o -n-propil-p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol, sacarosa, sacarina o ciclamato de sodio o calcio.
- [0038] Las formulaciones adecuadas también incluyen formas de dosificación de liberación sostenida, como las 40 descritas en las patentes de EE. UU. n.º 4,788,055; 4,816,264; 4,828,836; 4,834,965; 4,834,985; 4,996,047; 5,071,646; y 5,133,974.
- [0039] Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen 45 emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga. Pueden prepararse soluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes y espesantes 50 adecuados. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.
- [0040] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse para la administración parenteral 55 (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa rápida o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, como soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos 60 se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, humectantes, agentes emulsionantes o suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aseptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución para su reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

[0041] Los compuestos utilizados en la presente invención se pueden formular para la administración tópica sobre la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica bucal incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

[0042] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse para su administración como supositorios. En una formulación de este tipo, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

[0043] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del principio activo, vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

[0044] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de dosis única o multidosis. El paciente puede administrar un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión mediante un gotero o una pipeta. Se puede administrar una pulverización, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización atomizadora dosificadora.

[0045] Los compuestos utilizados en la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente en las vías respiratorias e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. El principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano), dióxido de carbono u otros gases adecuados. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante una válvula reguladora. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón o derivados del almidón tales como hidroxipropilmetylcelulosa y polivinilpirrolidina. El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases tipo blíster desde los que se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

[0046] Cuando se deseé, se pueden preparar formulaciones con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del principio activo. Un tipo común de formulación de liberación controlada que puede usarse para los fines de la presente invención comprende un núcleo inerte, tal como una esfera de azúcar, una primera capa, recubierta con una segunda capa interna que contiene fármaco y una membrana externa o tercera capa que controla la liberación del fármaco desde la capa interna.

[0047] Los núcleos son preferiblemente de un material soluble en agua o hinchable, y pueden ser de cualquier material que se use convencionalmente como núcleo o cualquier otro material soluble en agua o hinchable en agua aceptable desde el punto de vista farmacéutico convertido en perlas o gránulos. Los núcleos pueden ser esferas de materiales tales como sacarosa/almidón (Sugar Spheres NF), cristales de sacarosa o esferas extruidas y secas que comprenden típicamente excipientes tales como celulosa microcristalina y lactosa.

[0048] El material sustancialmente insoluble en agua en la primera capa es generalmente un polímero formador de película "insoluble en el tubo digestivo" o "parcialmente insoluble en el tubo digestivo" (dispersado o disuelto en un disolvente). Como ejemplos se pueden mencionar etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, polimetacrilatos tales como copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (Eudragit NE-30-D) y copolímeros de metacrilato de amonio de tipo A y B (Eudragit RL30D y RS30D) y elastómeros de silicona. Por lo general, se usa un plastificante junto con el polímero. Entre los plastificantes ejemplares se incluyen: dibutilsebacato, propilenglicol, trietilcitrato, tributilcitrato, aceite de ricino, monoglicerídos acetilados, acetiltrietilcitrato, acetilbutilcitrato, dietiltalato, dibutiltalato, triacetina, aceite de coco fraccionado (triglicerídos de cadena media).

[0049] La segunda capa que contiene el principio activo puede estar compuesta por el principio activo (fármaco) con o sin un polímero como aglutinante. El aglutinante, cuando se usa, es normalmente hidrófilo pero puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los polímeros ejemplares que se utilizarán en la segunda capa que contiene el fármaco activo son polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona, polialquilenglicol como polietilenglicol, gelatina,

alcohol polivinílico, almidón y sus derivados, derivados de la celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos o cualquier otro polímero aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La relación de fármaco a polímero hidrófilo en la segunda capa está normalmente en el intervalo de 1:100 a 100:1 (p/p).

[0050] Los polímeros adecuados para su uso en la tercera capa, o membrana, para controlar la liberación del fármaco pueden seleccionarse de entre polímeros insolubles en agua o polímeros con solubilidad dependiente del pH, tales como, por ejemplo, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, trimetilato acetato de celulosa, polimetacrilatos o mezclas de estos, eventualmente combinados con plastificantes, como los mencionados anteriormente.

[0051] Opcionalmente, la capa de liberación controlada comprende, además de los polímeros anteriores, otra(s) sustancia(s) con diferentes características de solubilidad, para ajustar la permeabilidad y, por lo tanto, la velocidad de liberación, de la capa de liberación controlada. Entre los ejemplos de polímeros que se pueden usar como modificador junto con, por ejemplo, la etilcelulosa, se incluyen: HPMC, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, polímeros con solubilidad dependiente del pH, tales como como copolímero de acetato de celulosa - ftalato o metacrilato de amonio y copolímero de ácido metacrílico, o mezclas de estos. También se pueden incluir en la capa de liberación controlada aditivos tales como sacarosa, lactosa y tensioactivos de calidad farmacéutica, si se desea.

[0052] También se proporcionan en este documento formas de dosificación unitaria de las formulaciones. En tales formas, la formulación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo (por ejemplo, y sin limitación, un compuesto con la Fórmula (I) o un éster de este, o una sal de cada uno de ellos). La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, en la que el envase contiene pequeñas cantidades de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en frascos o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

[0053] Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pa.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Reducción de las concentraciones de triglicéridos en seres humanos tras la administración de MN-001

[0054] Se administró a sujetos humanos varias cantidades diarias de MN-001 y de placebo y se midieron sus concentraciones de triglicéridos en sangre (mg/decilitro o dl) en varios puntos temporales. Tal y como se presenta en forma de tabla a continuación, la administración de MN-001 demostró, con ciertas excepciones, una disminución sustancial de las concentraciones medias de triglicéridos en sangre en comparación con los sujetos del grupo de referencia (placebo) de acuerdo con la presente invención. En cuanto al punto temporal de la "semana 14" en la Tabla 1-D, proporciona las concentraciones de triglicéridos de los pacientes de seguimiento después de que haberse detenido la administración de MN-001 a las 12 semanas. Sin embargo, como demuestran los datos para los grupos de tratamiento, las concentraciones de triglicéridos continuaron su tendencia a la baja durante este período de seguimiento en comparación con un grupo de referencia.

Tabla 1-A (Sujetos con asma)

Punto temporal	Placebo (N = 36)	500 mg tres veces al día (N = 36)	750 mg dos veces al día (N = 36)	750 mg una vez al día (N = 36)
Cribado	132,3	109,5	125,5	112,2
Semana 4	126,9	91,6	98,5	117,2

Tabla 1-B (Sujetos con cistitis intersticial)

Punto temporal	Placebo (N = 100)	500 mg una vez al día (N = 94)	500 mg dos veces al día (N = 106)
Valor inicial	144,3	136,1	135,7
Semana 4	144,5	109,5	106,7
Semana 8	138,8	124,7	110,7

ES 2 843 511 T3

Tabla 1-C (Sujetos sanos)

Punto temporal	1500 mg/día durante 10 días (N = 11)*
Cribado	145,4
Día 11	87,5
Dosis/Duración = 500 mg tres veces al día durante 5 días y luego 750 mg dos veces al día durante 5 días O BIEN 750mg dos veces al día durante 5 días y luego 500 mg tres veces al día; Total 10 días	

Tabla 1-D (sujetos con asma)

Punto temporal	Placebo (N = 44)	500 mg tres veces al día (N = 54)	750 mg dos veces al día (N = 53)
Valor inicial	135,4	159,4	117,0
Semana 4	123,1	112,5	94,1
Semana 8	167,6	132,4	101,4
Semana 12	142,6	147,7	114,0
Semana 14	155,2	134,1	104,6

5 **Ejemplo 2:** Reducción de las concentraciones de colesterol total en sujetos humanos tras la administración de MN-001

10 [0055] Se administraron varias cantidades diarias de MN-001 y placebo a sujetos humanos y se midieron sus concentraciones de colesterol total en sangre (mg/dl) en varios puntos temporales. Tal y como se presenta en forma de tabla a continuación, la administración de MN-001 demostró, con ciertas excepciones, una reducción sustancial de las concentraciones medias de colesterol total en sangre en comparación con sujetos del grupo de referencia (placebo) de acuerdo con la presente invención.

Tabla 2-A (sujetos con asma)

Punto temporal	Placebo (N = 36)	500 mg tres veces al día (N = 36)	750 mg dos veces al día (N = 36)	750 mg una vez al día (N = 36)
Cribado	197,5	193,5	180,5	191,5
Semana 4	199,7	183,1	181,6	180,6

15 Tabla 2-B (Sujetos con cistitis intersticial)

Punto temporal	Placebo (N = 100)	500 mg una vez al día (N = 94)	500 mg dos veces al día (N = 106)
Valor inicial	169,4	173,8	174,5
Semana 4	167,8	171,5	169,8
Semana 8	166,7	170,5	168,7

Tabla 2-C (Sujetos sanos)

Punto temporal	1500 mg/día durante 10 días (N = 11)*
Cribado	176,9
Día 11	167,8
* Para saber la cantidad de dosis y la frecuencia de administración, véase la Tabla 1-C,	

Tabla 2-D (Sujetos con asma)

Punto temporal	Placebo (N = 44)	500 mg tres veces al día (N = 54)	750 mg dos veces al día (N = 53)
Valor inicial	198,1	182,5	185,4

Punto temporal	Placebo (N = 44)	500 mg tres veces al día (N = 54)	750 mg dos veces al día (N = 53)
Semana 4	192,0	179,3	181,6
Semana 8	194,3	176,9	187,3
Semana 12	221,4	169,6	192,4
Semana 14 *	200,1	182,8	182,6

* En cuanto al Punto temporal de la "semana 14", se refiere a los pacientes de seguimiento después de haberse detenido la administración de MN-001 a las 12 semanas.

Ejemplo 3: Reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en sujetos humanos tras la administración de MN-001

- 5 [0056] Se administraron varias cantidades diarias de MN-001 y placebo a sujetos humanos y se midieron sus concentraciones en sangre de LDL (mg/dl) en varios puntos temporales. Tal y como se presenta en las Tablas 3A-D, la administración de MN-001 demostró, con ciertas excepciones, una disminución sustancial de las concentraciones medias de LDL en sangre en comparación con sujetos del grupo de referencia (placebo) de acuerdo con la presente invención. De manera ventajosa, las concentraciones en sangre de HDL, que desempeña una función positiva en el transporte y metabolismo del colesterol, no se ven alteradas sustancialmente, si es que lo hacen, tras la administración de MN-001.

Tabla 3-A (sujetos con asma)

Punto temporal	Placebo (N = 36)	500 mg tres veces al día (N = 36)	750 mg dos veces al día (N = 36)	750 mg una vez al día (N = 36)
Cribado	113,9	113,8	100,3	115,7
Semana 4	117,1	105,4	104,7	106,9

15

Tabla 3-B (Sujetos con cistitis intersticial)

Punto temporal	Placebo (N = 100)	500 mg una vez al día (N = 94)	500 mg dos veces al día (N = 106)
Valor inicial	55,6	65,8	62,6
Semana 4	50,9	60,1	54,5
Semana 8	50,1	55,5	52,2

Tabla 3-C (sujetos sanos)

Punto temporal	1500 mg/día durante 10 días (N = 11) *
Cribado	99,1
Día 11	103,0

* Para conocer la cantidad de dosis y la frecuencia de administración, véase la Tabla 1-C,

20

Tabla 3-D (sujetos con asma)

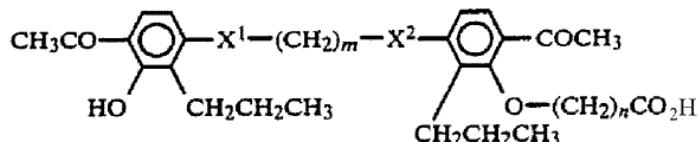
Punto temporal	Placebo (N = 44)	500 mg tres veces al día (N = 54)	750 mg dos veces al día (N = 53)
Valor inicial	112,9	100,2	106,3
Semana 4	109,2	99,5	102,3
Semana 8	110,6	99,1	106,6
Semana 12	142,6	92,5	110,9
Semana 14 *	109,9	102,6	103,6

ES 2 843 511 T3

Punto temporal	Placebo (N = 44)	500 mg tres veces al día (N = 54)	750 mg dos veces al día (N = 53)
* En cuanto al Punto temporal de la "semana 14", se refiere a los pacientes de seguimiento después de haberse detenido la administración de MN-001 a las 12 semanas.			

REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la Fórmula (I):



(I),

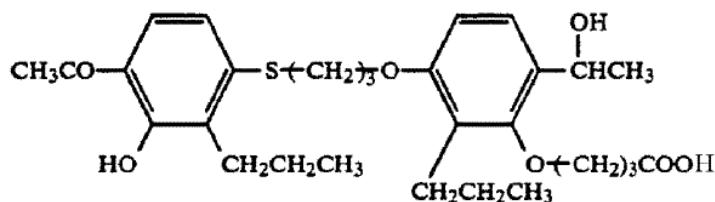
5

un metabolito de este o un éster del compuesto con la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cada uno de los anteriores, para su uso en un método para reducir la concentración de triglicéridos en sangre de un sujeto, en un método para reducir la concentración de colesterol total en sangre de un sujeto, o en un método para reducir una concentración en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un sujeto,

10 en el que dicho compuesto, metabolito, éster o sal se administra a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz, y

15 donde m es un número entero de 2 a 5, n es un número entero de 3 a 8, X^1 y X^2 representan cada uno de manera independiente un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, teniendo en cuenta que X^1 y X^2 no pueden ser ambos átomos de oxígeno,

en donde el metabolito del compuesto con la Fórmula (I) es un compuesto con la Fórmula (IB):

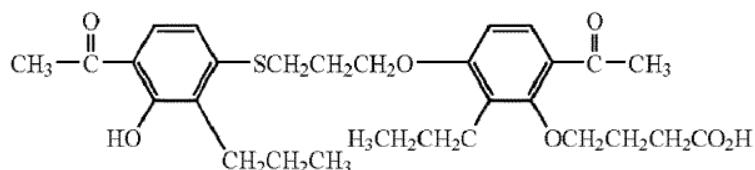


(IB)

20

en el que la cantidad eficaz es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg al día.

2. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA):



(IA).

3. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto se administra por vía oral.

4. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

5. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto se administra como una forma de dosificación líquida o sólida.

6. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto se administra por vía oral en una forma de dosificación sólida y está presente en una forma cristalina ortorrómica.

7. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto se administra en una cantidad que varía de 50 mg/día a 5 000 mg/día, dividida en dos o tres porciones.
- 5 8. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se administra en una dosis de 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.
- 10 9. Compuesto, metabolito, éster o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para reducir una concentración de triglicéridos en sangre de un sujeto, en el que al sujeto se le ha diagnosticado hipertrigliceridemia.
- 15 10. Compuesto, metabolito, éster o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para reducir la concentración del colesterol total en sangre de un sujeto, en el que al sujeto se le ha diagnosticado hipercolesterolemia.
- 20 11. Compuesto, metabolito, éster o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método para reducir la concentración en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de un sujeto, en el que al sujeto se le ha diagnosticado hiperlipoproteinemia.
- 25 12. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el uso es en un método para reducir la concentración de triglicéridos en sangre de un sujeto.
13. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto se administra dos veces al día o tres veces al día.
14. Compuesto, metabolito, éster o sal para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el uso es en un método para reducir la concentración de colesterol total en sangre de un sujeto.