



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 312 624**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**C07D 205/08** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02770534 .2**

⑯ Fecha de presentación : **19.09.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1427409**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

④ Título: **Métodos para tratar o prevenir la inflamación vascular usando un inhibidor (inhibidores) de la absorción de esterol.**

⑩ Prioridad: **21.09.2001 US 323937 P**

⑦ Titular/es: **Schering Corporation  
2000 Galloping Hill Road  
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

④ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

⑦ Inventor/es: **Davis, Harry, R.**

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

⑦ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 312 624 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 tratar o prevenir la inflamación vascular usando un inhibidor (inhibidores) de la absorción de esterol.

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. de número de serie 60/323.937, presentada el 21 de septiembre de 2001, y es una solicitud de continuación en parte de la solicitud de patente de EE.UU. de número de serie 10/166.942, presentada el 11 de junio de 2002, cada una de las cuales se 10 incorpora en la presente memoria como referencia.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso como se define en las reivindicaciones para tratar o prevenir la inflamación 15 vascular en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una combinación de (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles y/o un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis del colesterol.

**Antecedentes de la invención**

20 La inflamación vascular es un evento etiológico que con frecuencia precede al desarrollo y al proceso continuo de la enfermedad cardiaca coronaria aterosclerótica. La inflamación vascular, que empieza con una lesión o cambio en la pared endotelial de la arteria, puede causar una alteración en la capa íntima que aumenta la adhesión de plaquetas al endotelio.

25 Estímulos vasculares para mamíferos, tales como lesión celular o inflamación, pueden conducir a la producción de varias proteínas, comúnmente denominadas proteínas de respuesta aguda, en el cuerpo. Un tipo particular de proteína de fase aguda es la proteína c-reactiva (abreviadamente denominada CRP por la expresión inglesa *C Reactive Proteína*). Sintetizada en el hígado y depositada en el tejido dañado, la CRP se encuentra en altos niveles en fluidos inflamatorios y tanto en la capa íntima de la arteria aterosclerótica como dentro de las lesiones de placa aterosclerótica.

30 Hay estudios que han mostrado una asociación positiva entre la CRP y la enfermedad de las arterias coronarias. Por ejemplo, en una encuesta realizada a 388 hombres británicos con edad de 50-69 años, la prevalencia de la enfermedad de la arteria coronaria aumentó 1,5 veces para cada duplicación de nivel de CRP (Mendall MA, Patel P, Ballam L, *et al.*, “*C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: A population based cross sectional study*”, *BMJ*. 1996; 312:1061-1065). Múltiples estudios prospectivos también han demostrado que la CRP de línea basal es un buen marcador de futuros eventos cardiovaseculares (Riker P, Haughe P. *Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J Investig Med.* 1998;46: 391-395).

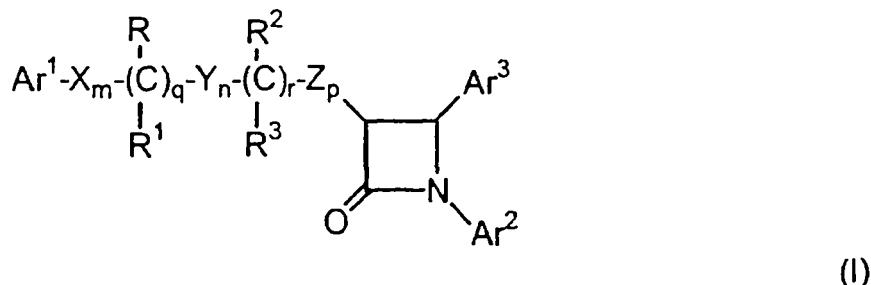
40 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de composiciones y tratamientos para prevenir o tratar la inflamación vascular. Además, existe la necesidad en la técnica de disminuir o tratar la proteína c-reactiva en sistemas vasculares.

**Sumario de la invención**

45 Una realización de la presente invención proporciona el uso de una combinación de (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles, por lo menos un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol o una de sus mezclas y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis del colesterol para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva, que comprende la etapa de administrar la combinación a un sujeto que necesite dicha administración.

50 Otra realización de la presente invención proporciona el uso de una combinación de (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles, por lo menos un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol o una de sus mezclas y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis de colesterol para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la inflamación vascular en un sujeto, que comprende la etapa de administrar la combinación a un sujeto que tiene un nivel de proteína c-reactiva que indica la presencia de inflamación vascular o el potencial para inflamación vascular.

60 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una combinación de (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles, por lo menos un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol o una de sus mezclas y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis de colesterol para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir la proteína c-reactiva, que comprende la etapa de administrar a un sujeto la combinación, en donde dicho por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles se selecciona del grupo de compuestos representados por la fórmula (I):



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

15 Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arilo y arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

Ar<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>5</sup>;

20 X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)- y -C(dialquilo inferior)-;

25 R y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y arilo;

30 q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

35 m, n y p se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que por lo menos uno de q y r es 1, y la suma de m, n, p, q y r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y con la condición de que cuando p es 0 y r es 1, la suma de m, q y n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

40 R<sup>4</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquileno inferior)-COOR<sup>6</sup>, -CH=CH-COOR<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;

45 R<sup>5</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquileno inferior)COOR<sup>6</sup> y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo; y

45 R<sup>9</sup> es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo.

Aparte de los ejemplos de operación, o en donde se indica de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la presente memoria y reivindicaciones se deben entender 50 como si estuvieran precedidos en todos los casos por el término "aproximadamente".

### Descripción detallada de la invención

55 En una realización, la presente invención se refiere al uso de una combinación de (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles, por lo menos un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol o una de sus mezclas y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis del colesterol para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la inflamación vascular administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación, en donde dicho por lo menos uno (uno o más) inhibidor de la absorción de esteroles, por lo menos un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol o sus mezclas, tal como, pero sin estar limitados a: azetidinona sustituida o inhibidores de absorción de 60 esteroles  $\beta$ -lactámicos sustituidos descritos con detalle más adelante.

65 Los ésteres de colesterol son un componente importante de lesiones ateroscleróticas que pueden dar como resultado inflamación vascular y un aumento en los niveles de proteína c-reactiva en el plasma. Los ésteres de colesterol también son un componente importante de y una forma de almacenamiento importante de colesterol en las células de las paredes arteriales. La formación de ésteres de colesterol es también una etapa en la absorción intestinal de colesterol de la dieta. Por lo tanto, la inhibición de la formación de éster de colesterol y la disminución de colesterol en el suero puede inhibir la progresión de formación de lesión aterosclerótica, tratando o previniendo así la inflamación vascular.

La presente invención se refiere al uso como se define en las reivindicaciones para prevenir o tratar la inflamación vascular y/o disminuir los niveles de proteína c-reactiva en el plasma en un sujeto. La administración de las composiciones inhibidoras de la absorción de esteroles de la presente invención previene o trata la inflamación vascular al inhibir la progresión de la formación de lesión aterosclerótica. Con dicha administración también se disminuyen los niveles de proteína c-reactiva.

Se ha descrito que los pacientes con niveles de proteína c-reactiva mayores de aproximadamente 0,4 mg/dl tienen mayor inflamación vascular y mayor riesgo de enfermedad vascular en comparación con pacientes que tienen niveles menores de 0,4 mg/dl. (L. Gruberb, "Inflammatory Markers in Acute Coronary Syndromes: C-reactive Protein (CRP) and Chlamydia", American Heart Assoc. Scientific Sessions 2000). Se describió que los pacientes con niveles mayores de 3,4 mg/dl de proteína c-reactiva están en el cuartil de riesgo más alto. Los pacientes en el segundo cuartil (0,4 a 1,0 mg/dl de proteína c-reactiva) y tercer cuartil (1,0 a 3,4 mg/dl de proteína c-reactiva) también tienen mayor riesgo de enfermedad vascular en comparación con pacientes en el cuartil más bajo (<0,4 mg/dl de proteína c-reactiva).

Las valoraciones de proteína c-reactiva y las metodologías para las mismas están disponibles de Behring Diagnostics Inc., de Somerville, NJ. Además, los métodos para analizar proteínas c-reactivas se describen en las patentes de EE.UU. Nº 5.358.852; 6.040.147; y 6.277.584, cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria como referencia. Un método particularmente útil se describe en el apartado de procedimiento analítico de esta solicitud.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un agente terapéutico de la composición, tal como el/los inhibidor(es) de absorción de esteroles y otros agentes farmacológicos o terapéuticos descritos más adelante, que inducirán una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por el administrador (tal como un investigador, doctor o veterinario) que incluye el alivio de los síntomas del estado o enfermedad que esté siendo tratada y la prevención, ralentización o interrupción de la progresión del estado de inflamación vascular y/o disminución del nivel de proteína c-reactiva en el plasma en un sujeto.

Ejemplos de sujetos adecuados que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen mamíferos tales como humanos o perros, y otros animales.

Como se usa en la presente memoria, "vascular" significa relacionado con vasos sanguíneos, incluyendo, pero sin limitación, arterias y/o venas, e incluye cardiovascular, cerebrovascular, vascular periférico y sus combinaciones. El término "inflamación" generalmente se refiere a lesión o a las respuestas del cuerpo a una lesión. La expresión "inflamación vascular" de manera más específica se refiere al daño arterial y a las respuestas del cuerpo a la misma que pueden conducir a aterosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria. La aterosclerosis con frecuencia se indica mediante un engrosamiento y acumulación de placa en las arterias y típicamente ocurre cuando la capa más interna de una arteria, el endotelio, es dañado por colesterol, toxinas, oxidantes, agentes infecciosos y similares. Las células endoteliales dañadas en las paredes arteriales producen moléculas de adhesión que permiten que los glóbulos blancos se acumulen en la pared del vaso. Las grasas y colesterol también se acumulan con los glóbulos blancos causando inflamación de la arteria. Dicha acumulación puede engrosarse hasta un punto en donde la arteria se vuelve vulnerable al bloqueo de un coágulo dando por resultado ataque cardiaco o accidente vascular cerebral.

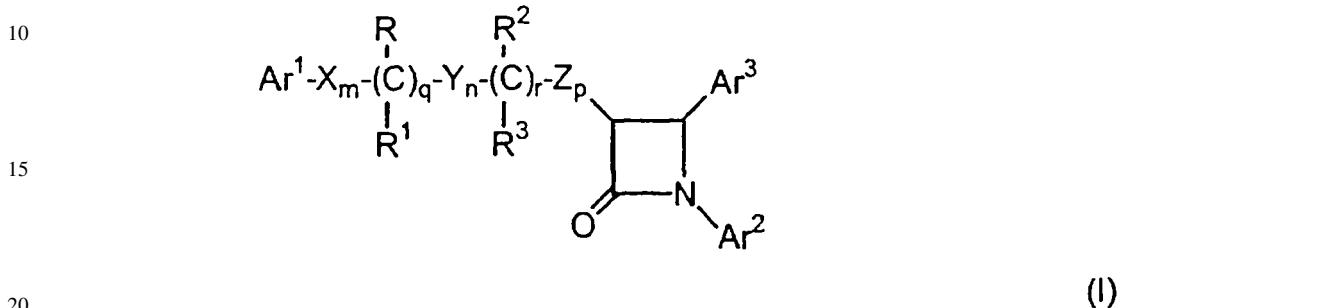
Como se usa en la presente memoria, "terapia de combinación" o "combinación terapéutica" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos, tal como inhibidor(es) de absorción de esteroles y 5 $\alpha$ -estanol y otros agentes farmacológicos o terapéuticos descritos más adelante, para prevenir o tratar la inflamación vascular. Dicha administración incluye la co-administración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en un solo comprimido o cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en cápsulas separadas múltiples para cada agente terapéutico. También, dicha administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el tratamiento que usa la terapia de combinación proporcionará efectos benéficos en el tratamiento de la inflamación vascular. Una ventaja potencial de la terapia de combinación que se describe en la presente memoria puede ser una reducción de la cantidad requerida de un compuesto terapéutico individual o la cantidad total global de compuestos terapéuticos que son eficaces en el tratamiento de inflamación vascular. Usando una combinación de agentes terapéuticos, los efectos secundarios de los compuestos individuales se pueden reducir en comparación con una monoterapia, lo que puede mejorar el cumplimiento por el paciente. También, los agentes terapéuticos se pueden seleccionar para proporcionar una gama más amplia de efectos complementarios o de modos de acción complementarios.

Como se describió antes, las composiciones, las composiciones farmacéuticas y las combinaciones terapéuticas de la presente invención comprenden uno o más inhibidores de la absorción de esteroles, tal como se describe con detalle más adelante. Como se usa en la presente memoria, "inhibidor de la absorción de esteroles" significa un compuesto capaz de inhibir la absorción de uno o más esteroles, incluyendo, pero sin limitación, colesteroles, fitoesteroles (tal como sitosterol, campesterol, estigmaesterol y avenoesterol), e "inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol" significa un compuesto capaz de inhibir la absorción de uno o más 5 $\alpha$ -estanoles (tal como colestanol, 5 $\alpha$ -campestanol, 5 $\alpha$ -sitostanol) y sus mezclas, cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz (inhibición de la absorción de esteroles o estanol) a un mamífero o ser humano.

Estos inhibidores de la absorción de esteroles y 5 $\alpha$ -estanol pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de inflamación vascular. Además, estos inhibidores de la absorción de esteroles y 5 $\alpha$ -estanol pueden ser útiles para disminuir o controlar los niveles de proteína c-reactiva en la sangre en un sujeto hasta menos de aproximadamente 3,4

mg/dl. Preferiblemente, los niveles de proteína c-reactiva en la sangre en un sujeto se disminuyen o controlan a menos de 1,0 mg/dl por los métodos de la presente invención. Más preferiblemente, los niveles de proteína c-reactiva en la sangre en un sujeto se disminuyen o controlan a menos de 0,4 mg/dl por los métodos de la presente invención.

5 En una realización, los inhibidores de absorción de esteroles y  $5\alpha$ -estanol útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (I) siguiente:



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (I) anterior:

25  $\text{Ar}^1$  y  $\text{Ar}^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arilo y arilo sustituido con  $\text{R}^4$ ;

$\text{Ar}^3$  es arilo o arilo sustituido con  $\text{R}^5$ ;

30 X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$  y  $-\text{C}(\text{dialquilo inferior})-$ ;

$\text{R}$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$  y  $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ;

35  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y arilo;

q es 0 ó 1; r es 0 ó 1; m, n y p se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que por lo menos uno de q y r es 1, y la suma de m, n, p, q y r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y con la condición de que cuando p es 0 y r es 1, la suma de m, q y n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

40  $\text{R}^4$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{COOR}^6$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-(\text{alquileno inferior})\text{COOR}^6$ ,  $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  y halógeno;

45  $\text{R}^5$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ ,  $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{COOR}^6$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-(\text{alquileno inferior})\text{COOR}^6$  y  $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$ ;

50  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo;

$\text{R}^9$  es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo.

55 Preferiblemente,  $\text{R}^4$  es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente, y  $\text{R}^5$  es preferiblemente 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente.

60 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” o “alquilo inferior” significa cadenas de alquilo lineales o ramificadas que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y “alcoxi” significa grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo inferior incluyen, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo y butilo.

65 “Alquenilo” significa cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen uno o más dobles enlaces en la cadena, conjugados o no conjugados. De manera similar, “alquinilo” significa cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen uno o más triples enlaces en la cadena. Cuando una cadena de alquilo, alquenilo o alquinilo está unida a otras dos variables y por lo tanto es bivalente, se usan los términos alquileno, alquenileno y alquinileno.

# ES 2 312 624 T3

“Cicloalquilo” significa un anillo de carbono saturado de 3 a 6 átomos de carbono, mientras que “cicloalquileno” se refiere a un anillo bivalente correspondiente, en donde los puntos de unión a otros grupos incluyen todos los isómeros de posición.

5 “Halógeno” se refiere a radicales fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Ariilo” significa fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo o indanilo.

10 “Fenileno” significa un grupo fenilo bivalente, incluyendo sustitución orto, meta y para.

15 Las declaraciones en donde, por ejemplo, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se dice que se seleccionan independientemente de un grupo de sustituyentes, significan que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente, pero también que una variable R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> ocurre más de una vez en una molécula, cada aparición se selecciona independientemente (por ejemplo, si R es -OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> puede ser -OR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es alquilo inferior). Los expertos en la técnica 20 reconocerán que el tamaño y naturaleza de (de los) sustituyente(s) afectará al número de sustituyentes que pueden estar presentes.

25 Los compuestos de la invención tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se contemplan todos los isómeros, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos 20 de las fórmulas I-XII como parte de esta invención. La invención incluye isómeros d y l tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros se pueden preparar usando técnicas convencionales, ya es 30 haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando isómeros de un compuesto de las fórmulas I-XII. Los isómeros también pueden incluir isómeros geométricos, por ejemplo, cuando 35 está presente un doble enlace.

25 Los expertos en la técnica apreciarán que para algunos de los compuestos de las fórmulas I-XII, un isómero 40 mostrará mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

30 Los compuestos de la invención con un grupo amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sal son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. La sal se prepara poniendo en 35 contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. La forma de base libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como bicarbonato de sodio acuoso saturado. La forma de base libre difiere algo de su forma de sal respectiva en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero la sal es de otra manera equivalente a sus formas de base libre 40 respectivas para propósitos de la invención.

45 Ciertos compuestos de la invención son ácidos (por ejemplo, los compuestos que poseen un grupo carboxilo). 50 Estos compuestos forman sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Ejemplos de dichas sales son las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También se incluyen sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

55 Como se usa en la presente memoria, “solvato” significa un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de disolvente con aquellos de soluto (por ejemplo, uno o más compuestos de las fórmulas I-XII, isómeros de los compuestos de las fórmulas I-XII, o profármacos de los compuestos de las fórmulas I-XII). Ejemplos no limitativos 60 de disolventes útiles incluyen disolventes polares, protónicos, tales como agua y/o alcoholes (por ejemplo metanol).

65 Los profármacos de los compuestos de las fórmulas I-XII se contemplan como parte de esta invención. Como se usa en la presente memoria, “profármaco” significa compuestos que son precursores de fármacos que, después de administrarse a un paciente, liberan el fármaco *in vivo* por medio de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco se lleva al pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte a la forma de fármaco deseada).

70 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales Ar<sup>1</sup> es fenilo o fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, más preferiblemente fenilo sustituido con (4-R<sup>4</sup>). Ar<sup>2</sup> es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, más preferiblemente fenilo sustituido con (4-R<sup>4</sup>). Ar<sup>3</sup> es preferiblemente fenilo sustituido con R<sup>5</sup>, más preferiblemente fenilo sustituido con (4-R<sup>5</sup>). Cuando Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con (4-R<sup>4</sup>), R<sup>4</sup> es preferiblemente un halógeno. Cuando Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> son fenilo sustituido con R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, respectivamente, R<sup>4</sup> es preferiblemente halógeno o -OR<sup>6</sup> y R<sup>5</sup> es preferiblemente -OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es alquilo inferior o hidrógeno. Especialmente preferidos son los compuestos en donde cada uno 75 de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> es 4-fluorofenilo y Ar<sup>3</sup> es 4-hidroxifenilo o 4-metoxifenilo.

80 X, Y y Z son cada uno preferiblemente -CH<sub>2</sub>- . R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno preferiblemente hidrógeno. R y R<sup>2</sup> son preferiblemente -OR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, o un grupo fácilmente metabolizable a un hidroxilo (tal como -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, como se definió antes).

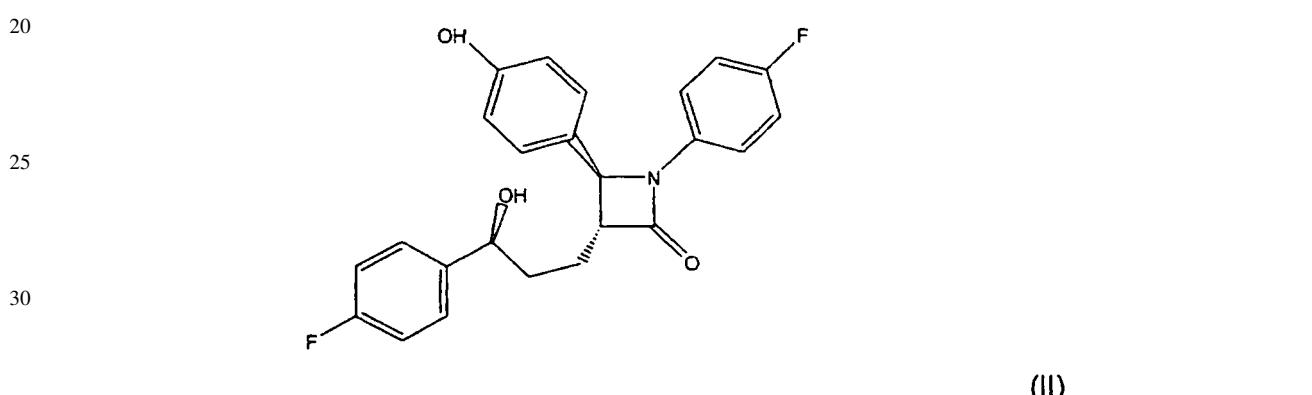
85 La suma de m, n, p, q y r es preferiblemente 2, 3 ó 4, más preferiblemente 3. Se prefieren los compuestos en donde m, n y r sean cada uno cero, q es 1 y p es 2.

También son preferidos los compuestos de la fórmula (I) en la cual p, q y n son cada uno cero, r es 1 y m es 2 ó 3. Más preferidos son los compuestos en donde m, n y r son cada uno cero, q es 1, p es 2, Z es  $-\text{CH}_2-$  y R es  $-\text{OR}^6$ , especialmente cuando  $\text{R}^6$  es hidrógeno.

5 También son más preferidos los compuestos de la fórmula (I) en donde p, q y n son cada uno cero, r es 1, m es 2, X es  $-\text{CH}_2-$  y  $\text{R}^2$  es  $-\text{OR}^6$ , especialmente cuando  $\text{R}^6$  es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) es el formado por los compuestos en los cuales  $\text{Ar}^1$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ ,  $\text{Ar}^2$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ , y  $\text{Ar}^3$  es fenilo sustituido con  $\text{R}^5$ . También 10 se prefieren los compuestos en los cuales  $\text{Ar}^1$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ ,  $\text{Ar}^2$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ ,  $\text{Ar}^3$  es fenilo sustituido con  $\text{R}^5$ , y la suma de m, n, p, q y r es 2, 3 ó 4, más preferiblemente 3. Más preferidos son los compuestos en donde  $\text{Ar}^1$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ ,  $\text{Ar}^2$  es fenilo o fenilo sustituido con  $\text{R}^4$ ,  $\text{Ar}^3$  es fenilo sustituido con  $\text{R}^5$ , y en donde m, n y r son cada uno cero, q es 1 y p es 2, o en donde p, q y n son cada uno cero, r es 1 y m es 2 ó 3.

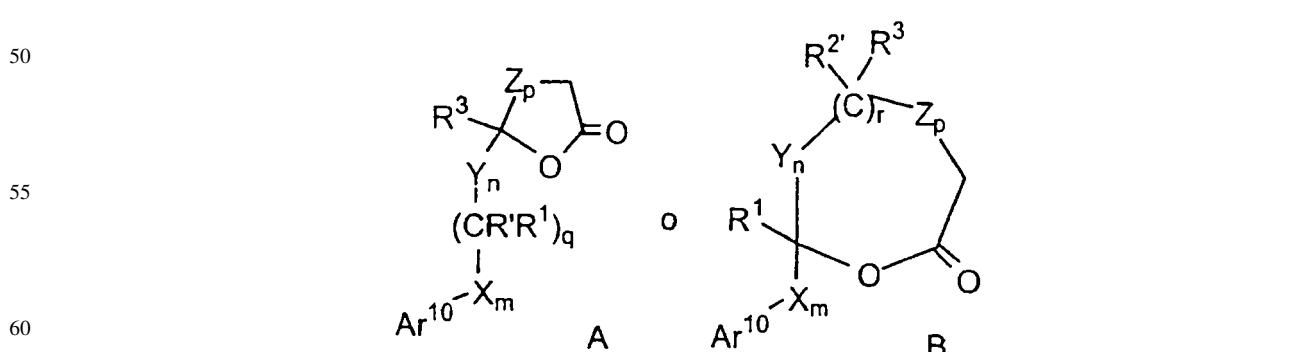
15 En una realización preferida, un inhibidor de esteroles o  $5\alpha$ -estanol de la fórmula (I) útil en las composiciones, combinaciones terapéuticas y métodos de la presente invención está representado por la fórmula (II) (ezetimibe) siguiente:



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la fórmula (II) puede estar en forma anhidra o hidratada.

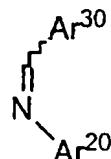
40 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante una variedad de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como los que se describen en las patentes de EE.UU. N° 5.631.365. 5.767.115. 5.846.966. 6.207.822, la solicitud de patente de EE.UU. N° 10/105.710 presentada el 25 de marzo de 2002, y solicitud de patente del PCT solicitud de patente WO93/02048, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia, y en el ejemplo siguiente. Por ejemplo, los compuestos adecuados de la fórmula (I) se pueden preparar mediante un método que comprende las etapas de:

45 (a) tratar con una base fuerte una lactona de la fórmula A ó B:



65 en donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}^{2'}$  son R y  $\text{R}^2$ , respectivamente, o son grupos hidroxi adecuadamente protegidos;  $\text{Ar}^{10}$  es  $\text{Ar}^1$ , un arilo sustituido con hidroxi adecuadamente protegido o un arilo sustituido con amino adecuadamente protegido; y las variables restantes son como se definió anteriormente para la fórmula I, con la condición de que en la lactona de la fórmula B, cuando n y r son cada uno cero, p es 1-4;

(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con una imina de la fórmula



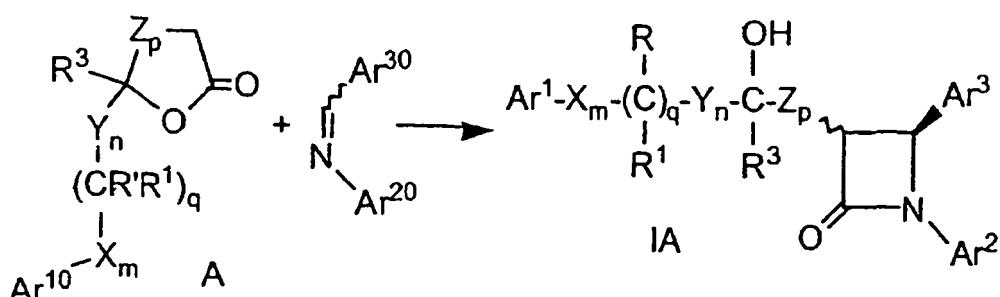
10 en donde  $Ar^{20}$  es  $Ar^2$ , un arilo sustituido con hidroxi adecuadamente protegido o un arilo sustituido con amino adecuadamente protegido; y  $Ar^{30}$  es  $Ar^3$ , un arilo sustituido con hidroxi adecuadamente protegido o un arilo sustituido con amino adecuadamente protegido;

15 (c) desactivar la reacción con un ácido;

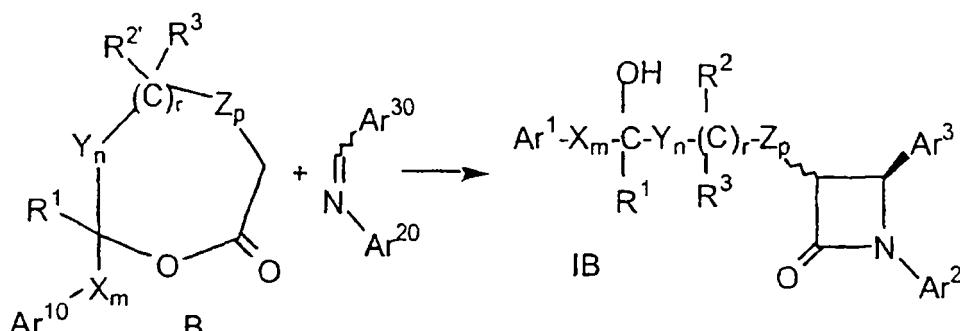
(d) eliminar opcionalmente los grupos protectores de  $R'$ ,  $R^{2'}$ ,  $Ar^{10}$ ,  $Ar^{20}$  y  $Ar^{30}$ , cuando estén presentes; y

(e) funcionalizar opcionalmente los sustituyentes hidroxi o amino en  $R$ ,  $R^2$ ,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  y  $Ar^3$ .

20 Usando las lactonas mostradas antes, los compuestos de las fórmulas IA y IB se obtienen como sigue:

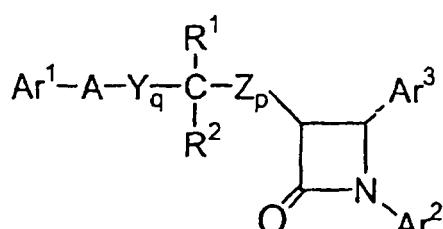


35 en donde las variables son como se definieron antes; y



50 en donde las variables son como se definieron antes.

Los inhibidores de absorción de esteroles alternativos útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (III) siguiente:



65 (III)

# ES 2 312 624 T3

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (III) anterior:

Ar<sup>1</sup> es arilo sustituido con R<sup>3</sup>;

5 Ar<sup>2</sup> es arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

Ar<sup>3</sup> es arilo sustituido con R<sup>5</sup>;

10 Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)- y -C(dialquilo inferior)-;

A se selecciona de -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

15 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y arilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son =O;

q es 1, 2 ó 3;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 R<sup>5</sup> es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>9</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo inferior, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-arilo, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>-alquilo, S(O)<sub>0-2</sub>-arilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o-halógeno, m-halógeno, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, -(alquileno inferior)-COOR<sup>6</sup>, y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, hidrógeno, p-alquilo inferior, arilo, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y p-halógeno;

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo; y

R<sup>9</sup> es alquilo, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo.

35 Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en los cuales Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con R<sup>3</sup>, especialmente fenilo sustituido con (4-R<sup>3</sup>). Ar<sup>2</sup> es preferiblemente fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, especialmente fenilo sustituido con (4-R<sup>4</sup>). Ar<sup>3</sup> es preferiblemente fenilo sustituido con R<sup>5</sup>, especialmente fenilo sustituido con (4-R<sup>5</sup>). La mono sustitución de cada uno de Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> es preferida.

40 40 Y y Z son cada uno preferiblemente -CH<sub>2</sub>-. R<sup>2</sup> es preferiblemente hidrógeno. R<sup>1</sup> es preferiblemente -OR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, o un grupo fácilmente metabolizable a un hidroxilo (tal como -O(CO)R<sup>5</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, anteriormente definido). También se prefieren los compuestos en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son =O.

45 La suma de q y p es preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1. Se prefieren los compuestos en donde p es cero y q es 1. Más preferidos son los compuestos en donde p es cero, q es 1, y es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es -OR<sup>6</sup>, especialmente cuando R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos es aquel en el cual Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con R<sup>3</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con R<sup>4</sup> y Ar<sup>3</sup> es fenilo sustituido con R<sup>5</sup>.

50 También se prefieren los compuestos en donde Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con R<sup>3</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, Ar<sup>3</sup> es fenilo sustituido con R<sup>5</sup>, y la suma de p y q es 1 ó 2, especialmente 1. Más preferidos son los compuestos en donde Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con R<sup>3</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, Ar<sup>3</sup> es fenilo sustituido con R<sup>5</sup>, p es cero y q es 1.

55 A es preferiblemente -O-.

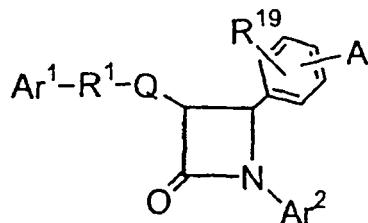
55 R<sup>3</sup> es preferiblemente -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>-alquilo, S(O)<sub>0-2</sub>-arilo, NO<sub>2</sub> o halógeno. Una definición más preferida para R<sup>3</sup> es halógeno, especialmente flúor o cloro.

60 R<sup>4</sup> es preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior, -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>5</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>6</sup> o halógeno, en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son preferible e independientemente hidrógeno o alquilo inferior, y R<sup>9</sup> es preferiblemente alquilo inferior. Una definición más preferida para R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno, especialmente flúor o cloro.

65 R<sup>5</sup> es preferiblemente OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquileno inferior)-COOR<sup>6</sup> o -CH=CH-COOR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de preferencia son independientemente hidrógeno o alquilo inferior, y R<sup>9</sup> es preferiblemente alquilo inferior. Una definición más preferida para R<sup>5</sup> es -OR<sup>6</sup>, -(alquileno inferior)-COOR<sup>6</sup> o -CH=CH-COOR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior.

Los métodos para preparar compuestos de la fórmula III son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitativos de métodos adecuados se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.688.990, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

5 En otra realización, los inhibidores de absorción de esteroles útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (IV):



(IV)

20

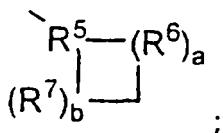
o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fórmula (IV) anterior:

25 A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo sustituido con R<sup>2</sup>, heteroarilo sustituido con R<sup>2</sup>, heterocicloalquilo benzofusionado sustituido con R<sup>2</sup> y heteroarilo benzofusionado sustituido con R<sup>2</sup>;

Ar<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>3</sup>;

30 Ar<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

Q es un enlace o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro



y

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

45 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en donde q es 2-6, con la condición de que cuando Q forma un anillo de espiro, q también puede ser cero o 1;

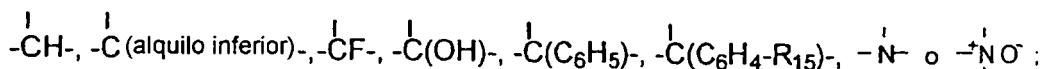
-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, en donde G es -O-, -C(O)-, fenileno, -NR<sup>8</sup>- o

50 -S(O)<sub>0-2-</sub>, e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6;

-(alquíleno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-; y

-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquíleno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6;

55 R<sup>5</sup> se selecciona de:

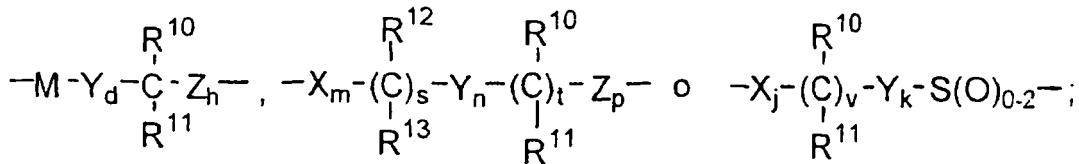


R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), -CH=CH- y -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-; o R<sup>5</sup> junto con un R<sup>6</sup> adyacente, o R<sup>5</sup> junto con un R<sup>7</sup> adyacente, forma un grupo -CH=CH- o un grupo -CH=C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

65 a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no sean cero; con la condición de que cuando R<sup>6</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH, a es 1; con la condición de que cuando R<sup>7</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-, b es 1; con la condición de que cuando a es 2 ó 3, los R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes; y

ES 2 312 624 T3

con la condición de que cuando  $b$  es 2 ó 3, los  $R^7$  pueden ser iguales o diferentes; y cuando  $Q$  es un enlace,  $R^1$  también se puede seleccionar de:



en donde M es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ;

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -C(di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^{10}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-OR^{14}$ ,  $-O(CO)R^{14}$ ,  $-O(CO)OR^{16}$  y  $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ .

$R^{11}$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y arilo; o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  juntos son  $=O$ , o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  juntos son  $=O$ ;

des 1, 2 ó 3;

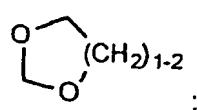
h es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0 ó 1; t es 0 ó 1; m, n y p son independientemente 0-4; con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1; y la suma de m, n, p, s y t es 1-6; con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, s y n es 1-5; y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

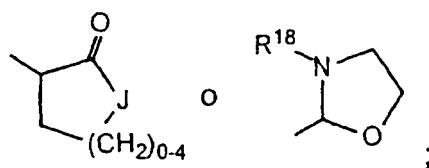
veces 0 ó 1:

i y k son independientemente 1-5, con la condición de que la suma de i, k y y es 1-5;

$R^2$  es 1-3 sustituyentes en los átomos de carbono de anillos seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alquenilo( $C_2-C_{10}$ ), alquinilo( $C_2-C_{10}$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), cicloalquenilo( $C_3-C_6$ ), arilo sustituido con  $R^{17}$ , bencilo sustituido con  $R^{17}$ , benciloxi sustituido con  $R^{17}$ , ariloxi sustituido con  $R^{17}$ , halógeno,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ (alqueno  $C_1-C_6$ ),  $NR^{14}R^{15}C(O)(alqueno\ C_1-C_6)$ ,  $-NHC(O)R^{16}$ , OH, alcoxi de  $C_1-C_6$ ,  $-OC(O)R^{16}$ ,  $-COR^{14}$ , hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ),  $NO_2$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{16}$ ,  $-SO_2NR^{14}R^{15}$  y  $-(alqueno\ C_1-C_6)COOR^{14}$ ; cuando  $R^2$  es un sustituyente en el anillo de heterocicloalquilo,  $R^2$  es como se definió, o es  $=O$  o



y, en donde  $R^2$  es un sustituyente en el nitrógeno del anillo sustituible, es hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), ariloxi, alquilcarbonilo( $C_1-C_6$ ), arilcarbonilo, hidroxi,  $-(CH_2)_nCONR^{18}R^{18}$ .



en donde  $\text{L}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NR}^{18}-$  o  $-\text{CH}_2-$ :

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo( $C_1-C_6$ ),  $-OR^{14}$ ,  $-O(CO)R^{14}$ ,  $-O(CO)OR^{16}$ ,  $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$ ,  $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{14}(CO)R^{15}$ ,  $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ ,  $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ ,  $-NR^{14}SO_2R^{16}$ ,  $-COOR^{14}$ ,  $-CONR^{14}R^{15}$ ,  $-COR^{14}$ ,  $-SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $S(O)_{0-2}R^{16}$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{14}$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$ , -(alquileno  $C_1-C_6$ )- $COOR^{14}$ ,  $-CH=CH-COOR^{14}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  y halógeno;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>14</sup> o -COOR<sup>14</sup>;

$R^9$  y  $R^{17}$  son independientemente 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1$ - $C_6$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_6$ ),  $-COOH$ ,  $NO_2$ ,  $-NR^{14}R^{15}$ ,  $OH$  y halógeno;

# ES 2 312 624 T3

$R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo y alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con arilo;

$R^{16}$  es alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo o arilo sustituido con  $R^{17}$ ;

$R^{18}$  es hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ); y

$R^{19}$  es hidrógeno, hidroxi o alcoxi( $C_1-C_6$ ).

Como se usa en la fórmula (IV) anterior, "A" es preferiblemente un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con  $R^2$  que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Los anillos de heterocicloalquilo preferidos son los grupos piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo. El anillo "A" está preferiblemente unido al anillo de fenilo a través de un nitrógeno del anillo. Los sustituyentes  $R^2$  preferidos son hidrógeno y alquilo inferior.  $R^{19}$  es preferiblemente hidrógeno.

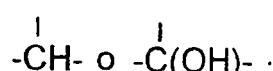
$Ar^2$  es preferiblemente fenilo o  $R^4$ -fenilo, especialmente fenilo sustituido con (4- $R^4$ ). Las definiciones preferidas de  $R^4$  son alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halógeno, especialmente flúor.

$Ar^1$  es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con  $R^3$ , especialmente fenilo sustituido con (4- $R^3$ ).

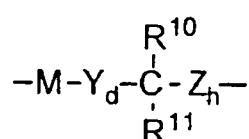
Existen varias definiciones preferidas para la combinación de  $R^1$ -Q- de variables:

Q es un enlace y  $R^1$  es alquíleno inferior, preferiblemente propileno;

Q es un grupo espiro como se definió antes, en donde preferiblemente  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno etileno y  $R^5$  es

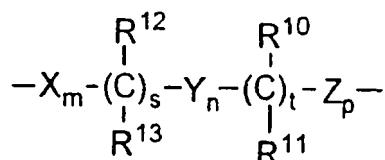


Q es un enlace en donde  $R^1$  es



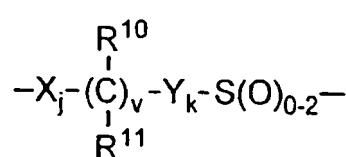
en donde las variables se escogen de tal manera que  $R^1$  es  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ ;

Q es un enlace en donde  $R^1$  es



en donde las variables se escogen de tal manera que  $R^1$  es  $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_{2-}$ ; y

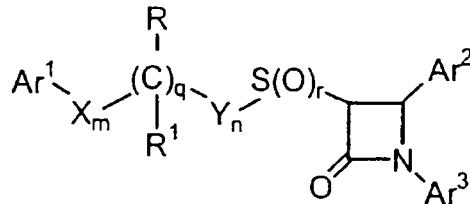
Q es un enlace en donde  $R^1$  es



en donde las variables se escogen de tal manera que  $R^1$  es  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S(O)}_{0-2-}$ .

Los métodos para preparar compuestos de la fórmula IV son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitativos de métodos adecuados se describen en la patente de EE.UU. N° 5.656.624, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

En otra realización, los inhibidores de absorción de esteroles útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (V):



(V)

15 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (V) anterior:

Ar<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido con R<sup>10</sup> o heteroarilo;

Ar<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

Ar<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>5</sup>;

X y Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)- y -C(di-alquilo inferior)-;

25 R es -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> o -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o arilo; o R y R<sup>1</sup> juntos son =O;

q es 0 ó 1;

30 r es 0, 1 ó 2;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; con la condición de que la suma de m, n y q es 1, 2, 3, 4 ó 5;

35 R<sup>4</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquieno inferior)COOR<sup>6</sup> y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

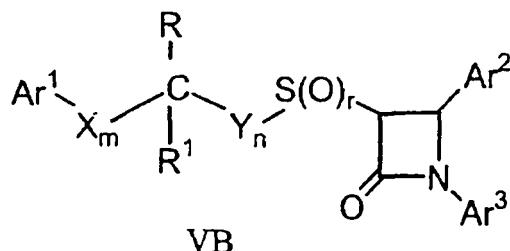
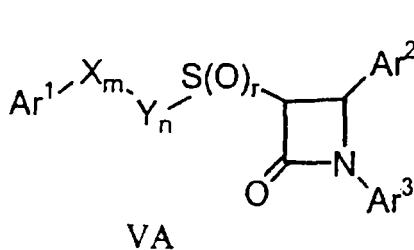
40 R<sup>5</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -(alquieno inferior)COOR<sup>6</sup> y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo;

R<sup>9</sup> es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo; y

50 R<sup>10</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>R<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno.

55 Dentro del alcance de la fórmula V, se incluyen dos estructuras preferidas. En la fórmula VA, q es cero y las variables restante son como se definió anteriormente, y en la fórmula VB, q es 1 y las variables restantes son como se definió antes:



5  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son cada uno preferiblemente 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente como se expuso antes. Se prefieren compuestos de la fórmula (V), en donde  $Ar^1$  es fenilo, fenilo sustituido con  $R^{10}$  o tienilo, especialmente fenilo sustituido con (4- $R^{10}$ ) o tienilo.  $Ar^2$  es preferiblemente fenilo sustituido con  $R^4$ , especialmente fenilo sustituido con (4- $R^4$ ).  $Ar^3$  es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con  $R^5$ , especialmente fenilo sustituido con (4- $R^5$ ). Cuando  $R^1$  es fenilo sustituido con  $R^{10}$ ,  $R^{10}$  es preferiblemente halógeno, especialmente flúor. Cuando  $Ar^2$  es fenilo sustituido con  $R^4$ ,  $R^4$  es preferiblemente -OR<sup>6</sup>, especialmente en donde  $R^6$  es hidrógeno o alquilo inferior. Cuando  $Ar^3$  es fenilo sustituido con  $R^5$ ,  $R^5$  es preferiblemente halógeno, especialmente flúor. Especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (V) en donde  $Ar^1$  es fenilo, 4-fluorofenilo o tienilo,  $Ar^2$  es 4-(alcoxi o hidroxi)fenilo, y  $Ar^3$  es fenilo o 4-fluorofenilo.

10 X y Y son cada uno preferiblemente -CH<sub>2</sub>- . La suma de m, n y q es preferiblemente 2, 3 ó 4, más preferiblemente 2. Cuando q es 1, n es preferiblemente 1 a 5.

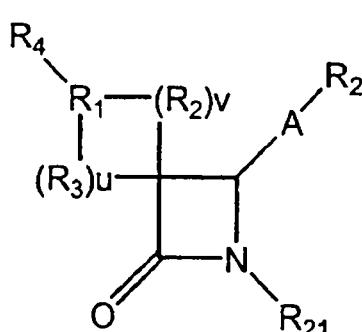
15 Las preferencias para X, Y,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  y  $Ar^3$  son las mismas en cada una de las fórmulas (VA) y (VB).

20 En los compuestos de la fórmula (VA), la suma de m y n es preferiblemente 2, 3 ó 4, más preferiblemente 2. También se prefieren los compuestos en donde la suma de m y n es 2, y r es 0 ó 1.

25 En los compuestos de la fórmula (VB), la suma de m y n es preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1. Especialmente preferidos son los compuestos en donde m es cero y n es 1.  $R^1$  es preferiblemente hidrógeno y R es preferiblemente -OR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, o un grupo fácilmente metabolizable a un hidroxi (tal como -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, definido antes), o R y  $R^1$  juntos forman un grupo =O.

30 Los métodos para preparar los compuestos de la fórmula V son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitativos de métodos adecuados se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.624.920, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

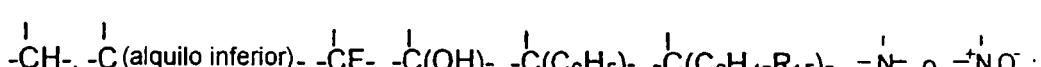
35 En otra realización, los inhibidores de absorción de esteroles útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (VI):



(VI)

45 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

50  $R_1$  es



55  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

$-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$ ,  $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$ ; o  $R_1$  junto con un  $R_2$  adyacente, o  $R_1$  junto con un  $R_3$  adyacente, forman un  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o un grupo  $-\text{CH}=(\text{alquilo inferior})-$ ;

60 u y v son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero; con la condición de que cuando  $R_2$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$ , v es 1; con la condición de que cuando  $R_3$  es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$ , u es 1; con la condición de que cuando v es 2 ó 3, los  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes; y con la condición de que cuando u es 2 ó 3, los  $R_3$  pueden ser iguales o diferentes;

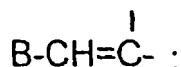
65  $R_4$  se selecciona de  $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ , en donde m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;  $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ , en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;  $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-$ , en donde Z es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ , fenileno,  $-\text{N}(\text{R}_8)-$  o  $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ , e es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que la suma de e y r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;  $\text{B}-(\text{alquenileno C}_2\text{-C}_6)-$ ;  $\text{B}-(\text{alcadienileno C}_4\text{-C}_6)-$ ;  $\text{B}-(\text{CH}_2)_l-$

# ES 2 312 624 T3

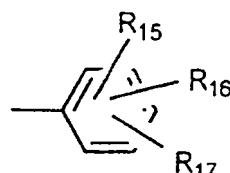
Z-(alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, en donde Z es como se definió anteriormente y en donde t es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que la suma de t y el número de átomos de carbono en la cadena de alquenileno es 2, 3, 4, 5 ó 6; B-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, f es 1, 2, 3, 4 ó 5 y g es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que la suma de f y g es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

5 B-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-V-(alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- o B-(alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en donde V y t son como se definió antes, con la condición de que la suma de t y el número de átomos de carbono en la cadena de alquenileno es 2, 3, 4, 5 ó 6; B-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-, en donde Z y V son como se definió anteriormente y a, b y d son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, con la condición de que la suma de a, b y d es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o T-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, en donde T es 10 cicloalquilo o 3-6 átomos de carbono y s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

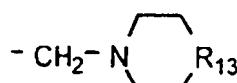
R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman el grupo



B se selecciona de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido con W, en donde 20 heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo y furanilo, y para heteroarilos que contienen nitrógeno, sus N-óxidos, o



30 W es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, (alcoxiimino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior-alkanodioilo inferior, aliloxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, bencilo, R<sub>7</sub>-bencilo, benciloxi, R<sub>7</sub>-benciloxi, fenoxi, R<sub>7</sub>-fenoxi, dioxolanilo, NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquieno inferior-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquileniloxi inferior-, OH, halógeno, -CN, N<sub>3</sub>, -NHC(O)OR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>SNH-, (R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>N-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8</sub>, 35 terc.butildimetil-siloximetilo, -C(O)R<sub>12</sub>, -COOR<sub>19</sub>, -CON(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -CH=CHC(O)R<sub>12</sub>, -alquieno inferior-C(O)R<sub>12</sub>, R<sub>10</sub>C(O)(alquileniloxi inferior)-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)C(O)(alquileniloxi inferior)- y



45 para sustitución en átomos de carbono del anillo, y los sustituyentes en los átomos de nitrógeno de anillo de heteroarilo sustituidos, cuando están presentes, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)OR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, OH, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquieno inferior-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquileniloxi inferior-, -S(O)<sub>2</sub> y 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

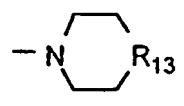
50 R<sub>7</sub> es 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, -COOH, NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), OH, y halógeno;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior;

R<sub>10</sub> se selecciona de alquilo inferior, fenilo, R<sub>7</sub>-fenilo, bencilo o R<sub>7</sub>-bencilo;

55 R<sub>11</sub> se selecciona de OH, alquilo inferior, fenilo bencilo, R<sub>7</sub>-fenilo o R<sub>7</sub>-bencilo;

R<sub>12</sub> se selecciona de H, OH, alcoxi, fenoxi, benciloxi,



-N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), alquilo inferior, fenilo, R<sub>7</sub>-fenilo;

65 R<sub>13</sub> se selecciona de -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(alquilo inferior)- o -NC(O)R<sub>19</sub>;

# ES 2 312 624 T3

$R_{15}$ ,  $R_{16}$  y  $R_{17}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y los grupos definidos para W; o  $R_{15}$  es hidrógeno y  $R_{16}$  y  $R_{17}$ , junto con los átomos de carbono adyacentes están unidos, forman un anillo de dioxolanilo;

5  $R_{19}$  es H, alquilo inferior, fenilo o alquilo fenilo inferior; y

$R_{20}$  y  $R_{21}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con W, naftilo, naftilo sustituido con W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido con W, heteroalilo benzofusionado, heteroarilo benzofusionado sustituido con W y ciclopropilo, en donde el heteroarilo es como se definió anteriormente.

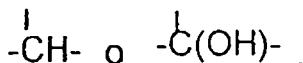
10 Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula VI es aquel en el cual  $R_{21}$  se selecciona de fenilo, fenilo sustituido con W, indanilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidronaftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo o ciclopropilo, en donde W es alquilo inferior, alcoxi inferior, OH, halógeno, -N( $R_8$ )( $R_9$ ), -NHC(O)OR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>10</sub>, 15 NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -SH, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -COOR<sub>19</sub>, -CON( $R_8$ )( $R_9$ ), -COR<sub>12</sub>, fenoxi, benciloxi, -OCF<sub>3</sub>, -CH=C(O)R<sub>12</sub> o terc.butildimetilsiloxi, en donde  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{19}$  son como se definen en la fórmula IV. Cuando W es 2 ó 3 sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 Otro grupo de compuestos preferido de la fórmula VI es aquel en el cual  $R_{20}$  es fenilo o fenilo sustituido con W, en donde los significados preferidos de W son como se definieron anteriormente para las definiciones preferidas de  $R_{21}$ .

25 Más preferidos son los compuestos de la fórmula VI en donde  $R_{20}$  es fenilo o fenilo sustituido con W y  $R_{21}$  es fenilo, fenilo sustituido con W, indanilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidronaftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo o ciclopropilo; W es alquilo inferior, alcoxi inferior, OH, halógeno, -N( $R_8$ )( $R_9$ ), -NHC(O)OR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -SH, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -COOR<sub>19</sub>, -CON( $R_8$ )( $R_9$ ), -COR<sub>12</sub>, fenoxi, benciloxi, -CH=CHC(O)R<sub>12</sub>, -OCF<sub>3</sub>, o terc.butil-dimetil-siloxi, en donde cuando W es 2 ó 3 sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y en donde  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$   $R_{12}$  y  $R_{19}$  son como se define en la fórmula VI.

También son preferidos los compuestos de la fórmula VI en donde  $R_1$  es

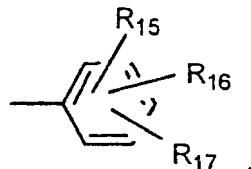
30



35 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula VI es aquel en el cual  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno  $-\text{CH}_2-$  y la suma de u y v es 2, 3 ó 4, siendo más preferido  $u=v=2$ .

40  $R_4$  es preferiblemente  $B-(\text{CH}_2)_q-$  o  $B(\text{CH}_2)_e\text{-Z-}(\text{CH}_2)_r-$ , en donde B, Z, q, e y r son como se definió antes. B es preferiblemente

45



50 en donde  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son cada uno hidrógeno y en donde  $R_{15}$  es preferiblemente H, OH, alcoxi inferior, especialmente metoxi, o halógeno, especialmente cloro.

Preferiblemente Z es  $-\text{O}-$ , e es 0, y r es 0.

55

Preferiblemente q es 0-2.

56

$R_{20}$  es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con W.

57

Los sustituyentes W preferidos para  $R_{20}$  son alcoxi inferior, especialmente metoxi y etoxi, OH, y  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ , en donde  $R_{12}$  es preferiblemente alcoxi inferior.

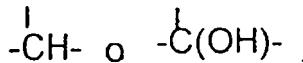
58

Preferiblemente  $R_{21}$  se selecciona de fenilo, fenilo sustituido con alcoxi inferior y F-fenilo.

59

Especialmente preferidos los compuestos de la fórmula VI en donde  $R_1$  es

60

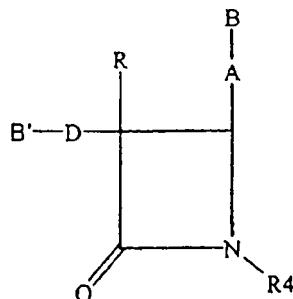


# ES 2 312 624 T3

$R_2$  y  $R_3$  son cada uno  $-CH_2-$ ,  $u=v=2$ ,  $R_4$  es  $B-(CH_2)_q-$ , en donde  $B$  es fenilo o fenilo sustituido con alcoxi inferior o cloro,  $q$  es 0-2,  $R_{20}$  es fenilo, OH-fenilo, fenilo sustituido con alcoxi inferior o fenilo sustituido con alcoxi-carbonilo inferior, y  $R_{21}$  es fenilo, fenilo sustituido con alcoxi inferior o F-fenilo.

5 Los métodos para preparar compuestos de la fórmula VI son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos no limitativos de métodos adecuados se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.698.548, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

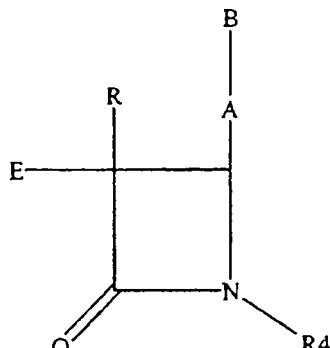
10 En otra realización, los inhibidores de absorción de esteroles útiles en los métodos de la presente invención están representados por las fórmulas (VIIA) y (VIIIB):



(VIIA)

25

y



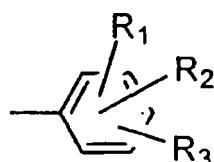
(VIIIB)

45 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

A es  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$  o  $-(CH_2)_p-$  en donde  $p$  es 0, 1, ó 2;

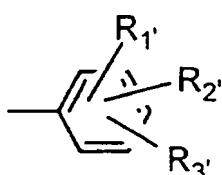
B es

50



60

B' es



# ES 2 312 624 T3

D es  $-(CH_2)_m C(O)-$  o  $-(CH_2)_q-$  en donde m es 1, 2, 3 ó 4 y q es 2, 3 ó 4;

E es alquilo  $C_{10}-C_{20}$  o  $-C(O)-$ alquilo( $C_9-C_{19}$ ), en donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada, saturado o que contiene uno o más dobles enlaces.

5 R es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{15}$ , de cadena lineal o ramificada, saturada o que contiene uno o más dobles enlaces, o  $B-(CH_2)_r-$ , en donde r es 0, 1, 2, ó 3;

10  $R_1, R_2, R_3, R_{1'}, R_{2'},$  y  $R_{3'}$ , se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH, halógeno, alquilamino, inferior di-alquilamino inferior,  $-NHC(O)OR_5$ ,  $R_6O_2SNH-$  y  $-S(O)_2NH_2$ ;

15  $R_4$  es



20 en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

$R_5$  es alquilo inferior; y

25  $R_6$  es OH, alquilo inferior, fenilo, bencilo o fenilo sustituido en donde los sustituyentes son 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , OH; halógeno, alquilamino inferior y di-alquilamino inferior; o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos.

30 Se prefieren compuestos de la fórmula (VIIA) en donde R es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$  saturado o monoinsaturado o fenilo. Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (VIIA) es aquel en el cual D es propilo (es decir,  $-(CH_2)_q$  y q es 3). Un tercer grupo de compuestos preferidos de la fórmula (VIIA) es aquel en donde  $R_4$  es p-metoxifenilo o 2-, 4-, 6-trimetoxifenilo. Otro grupo más de compuestos preferidos de la fórmula (VIIA) es aquel en donde A es etileno o un enlace (es decir,  $-(CH_2)_p-$  en donde p es cero).  $R_{1'}, R_{2'},$  y  $R_{3'}$ , son preferiblemente cada uno hidrógeno, y preferiblemente  $R_1$  es hidrógeno, hidroxi, nitro, alcoxi inferior, amino o t-butoxicarbonil-amino y  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno.

35 Más preferidos son los compuestos de la fórmula (VIIA) en donde  $R_{1'}, R_{2'},$  y  $R_{3'}$ , son cada uno hidrógeno;  $R_1$  es hidrógeno, hidroxi, nitro, alcoxi inferior, amino o t-butoxicarbonil-amino y  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno; R es hidrógeno, etilo o fenilo; D es propilo;  $R_4$  es p-metoxifenilo o 2-, 4-, 6-trimetoxifenilo; y A es etileno o un enlace.

40 Los compuestos preferidos de la fórmula (VIIA) en donde B' es fenilo se muestran en la siguiente tabla:

D	R	A	B	$R_4$
$-(CH_2)_3-$	H	---	p-MeO-fenilo	p-MeO-fenilo
$-CH_2C(O)-$	fenilo	---	fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	H	---	fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	H	---	p-OH-fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	H	etileno	p-MeO-fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	H	---	3-MeO-fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	etilo	---	fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	fenilo	---	fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	etilo	---	fenilo	2,4,6-tri-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	metilo	---	fenilo	p-MeO-fenilo
$-(CH_2)_3-$	H	---	p-NH <sub>2</sub> -fenilo	p-MeO-fenilo

60 El primer compuesto listado en la tabla anterior que tiene la estereoquímica absoluta (3R, 4S) es el más preferido.

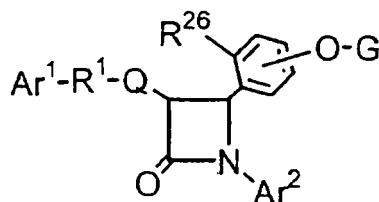
Los compuestos preferidos de la fórmula (VIIB) son aquellos en donde R es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo o fenilpropilo. Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (VIIB) es aquel en donde  $R_4$  es p-metoxifenilo o 2-, 4-, 6-trimetoxifenilo. Otro grupo más de compuestos preferidos de la fórmula (VIIB) es aquel en donde A es etileno o un enlace. Otro grupo más de compuestos preferidos de la fórmula (VIIB) es aquel en donde E es decilo, oleilo o 7-Z-hexadecenilo. Preferiblemente  $R_1, R_2,$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (VIIB) son aquellos en donde R es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo o fenilpropilo; R<sub>4</sub> es p-metoxifenilo o 2, 4, 6-trimetoxifenilo; A es etileno o un enlace; E es decilo, oleilo o 7-Z-hexadecenilo; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno hidrógeno.

5 Un compuesto preferido de la fórmula (VIIB) es aquel en donde E es decilo, R es hidrógeno, B-A es fenilo y R<sub>4</sub> es p-metoxifenilo.

En otra realización, los inhibidores de la absorción de esteroles útiles en los métodos de la presente invención están representados por la fórmula (VIII):

10



15

(VIII)

20

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (VIII) anterior,

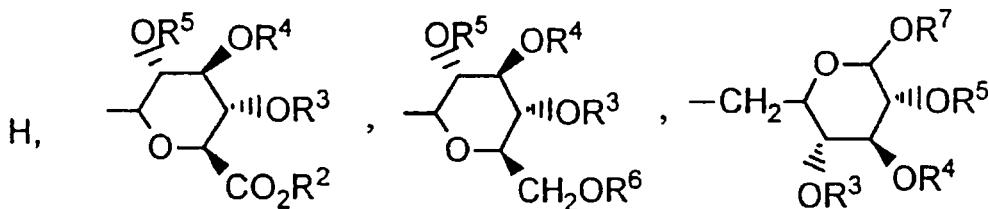
25

R<sup>26</sup> es H o OG<sup>1</sup>;

30

G y G<sup>1</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

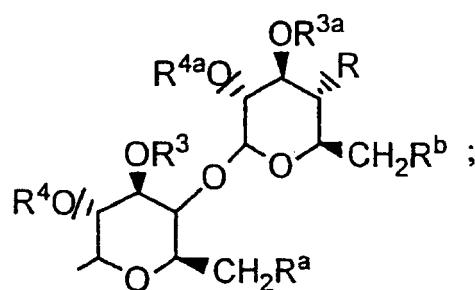
35



40

y

45



50

con la condición de que cuando R<sup>26</sup> es H u OH, G no es H;

55

R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halógeno, -NH<sub>2</sub>, azido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -W-R<sup>30</sup>;

60

W se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -NH-C(O)-N(R<sup>31</sup>)- y -O-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-;

65

R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

70

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -C(O)arilo;

# ES 2 312 624 T3

$R^{30}$  se selecciona del grupo que consiste en T sustituido con  $R^{32}$ , T sustituido con  $R^{32}$ -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con  $R^{32}$ , alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{32}$ , cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con  $R^{32}$  y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con  $R^{32}$ -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5  $R^{31}$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

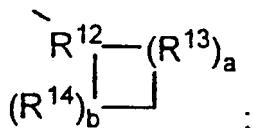
T se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo;

10 15  $R^{32}$  se selecciona independientemente de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, fenoxy, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metilendioxi, o xo, alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfinilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N-alquilo ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y pirrolidinilcarbonilo, o  $R^{32}$  es un enlace covalente y  $R^{31}$ , el nitrógeno al cual está unido y  $R^{32}$  forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilo-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo sustituidos con alcoxcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Ar<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido con  $R^{10}$ ;

20 Ar<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido con  $R^{11}$ ;

Q es un enlace o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro



30

;

35 y

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:

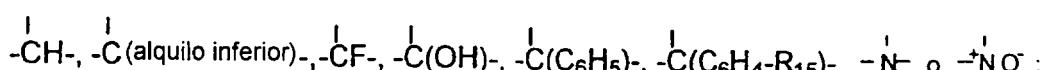
-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en donde q es 2-6, con la condición de que cuando Q forma un anillo de espiro, q también puede ser cero ó 1;

40 -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, en donde E es -O-, -C(O)-, fenileno, -NR<sup>22</sup>- o -S(O)<sub>0-2</sub>-, e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6;

45 -(alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-; y

50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6;

$R^{12}$  es:



55  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CH=CH- y -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-; o  $R^{12}$  junto con un  $R^{13}$  adyacente, o  $R^{12}$  junto con un  $R^{14}$  adyacente, forman un grupo -CH=CH- o un -CH=C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

60 a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero;

con la condición de que cuando  $R^{13}$  es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-, a es 1;

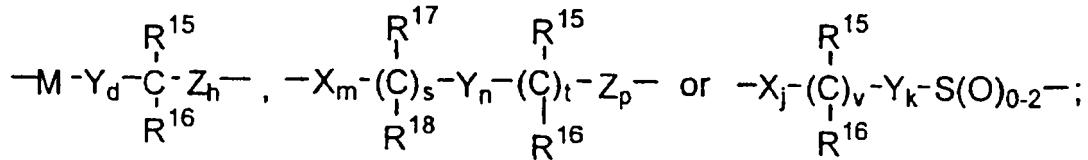
con la condición de que cuando  $R^{14}$  es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-, b es 1;

65 con la condición de que cuando a es 2 ó 3, los  $R^{13}$  pueden ser iguales o diferentes; y

con la condición de que cuando b es 2 ó 3, los  $R^{14}$  pueden ser iguales o diferentes;

# ES 2 312 624 T3

y cuando Q es un enlace, R<sup>1</sup> también puede ser:



10      M es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>;

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -C(di-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15      R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>19</sup>, -O(CO)R<sup>19</sup>, -O(CO)OR<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>19</sup>, -O(CO)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)OR<sup>21</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)NR<sup>20</sup>R<sup>25</sup>, -NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -COOR<sup>19</sup>, -CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -COR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>19</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -(alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>19</sup>, -CH=CH-COOR<sup>19</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;

20      R<sup>15</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>19</sup>, -O(CO)R<sup>19</sup>, -O(CO)OR<sup>21</sup> y -O(CO)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

25      R<sup>16</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo; o R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos son =O, o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> juntos son =O;

d es 1, 2 ó 3;

30      h es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0 ó 1; t es 0 ó 1; m, n y p son independientemente 0-4;

con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1; y la suma de m, n, p, s y t es 1-6;

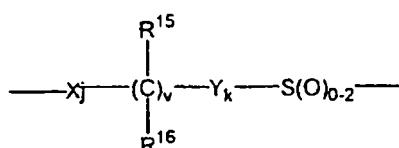
35      con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, s y n es 1-5; y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

v es 0 ó 1;

40      j y k son independientemente 1-5, con la condición de que la suma de j, k y v es 1-5;

y cuando Q es un enlace, R<sup>1</sup> es

45



Ar<sup>1</sup> puede ser también piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo;

55      R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con arilo;

R<sup>21</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o arilo sustituido con R<sup>24</sup>;

60      R<sup>22</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>19</sup> o -COOR<sup>19</sup>;

R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOH, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, OH y halógeno; y

65      R<sup>25</sup> es H, -OH o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

# ES 2 312 624 T3

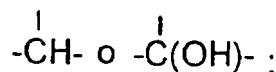
Ar<sup>2</sup> es preferiblemente fenilo o R<sup>11</sup>-fenilo, especialmente fenilo sustituido con (4-R<sup>11</sup>). Las definiciones preferidas de R<sup>11</sup> son alcoxi inferior, especialmente metoxi, y halógeno, especialmente flúor.

5 Ar<sup>1</sup> es preferiblemente fenilo o fenilo sustituido con R<sup>10</sup>, especialmente fenilo sustituido con (4-R<sup>10</sup>).

Existen varias definiciones preferidas para la combinación de R<sup>1</sup>-Q- de variables:

Q es un enlace y R<sup>1</sup> es alquíleno inferior, preferiblemente propileno;

10 Q es un grupo espiro como se definió antes, en donde preferiblemente R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son cada uno etileno y R<sup>12</sup> es

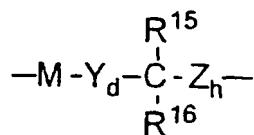


15

y R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> en donde q es 0-6;

Q es un enlace y R<sup>1</sup> es

20

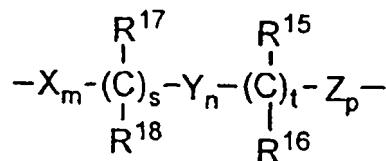


25

en donde las variables se escogen de tal manera que R<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-;

Q es un enlace y R<sup>1</sup> es

30



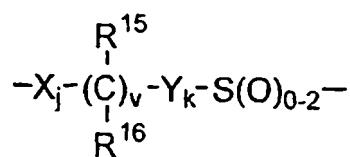
35

en donde las variables se escogen de tal manera que R<sup>1</sup> es -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y

40

Q es un enlace y R<sup>1</sup> es

45



50

en donde las variables se escogen de tal manera que R<sup>1</sup> es -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>0-2</sub>-.

55

Un compuesto preferido de la fórmula (VIII), es por tanto uno en donde G y G<sup>1</sup> son como se definió anteriormente y en los cuales las variables restantes tienen las siguientes definiciones.

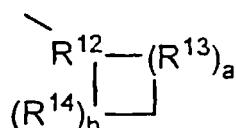
Ar<sup>1</sup> es fenilo o fenilo sustituido con R<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es halógeno;

55

Ar<sup>2</sup> es fenilo o R<sup>11</sup>-fenilo, en donde R<sup>11</sup> es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;

60

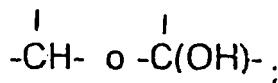
Q es un enlace y R<sup>1</sup> es alquíleno inferior; Q, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo



65

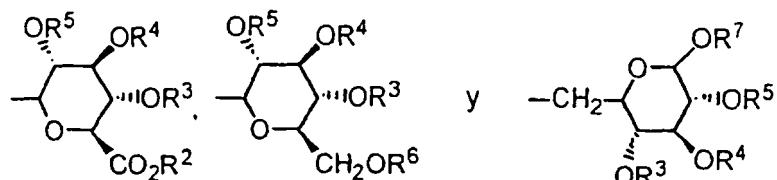
ES 2 312 624 T3

en donde preferiblemente  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno etileno y a y b son cada uno 1, y en donde  $R^{12}$  es



Q es un enlace y R<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-; Q es un enlace y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; o Q es un enlace y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2-</sub>.

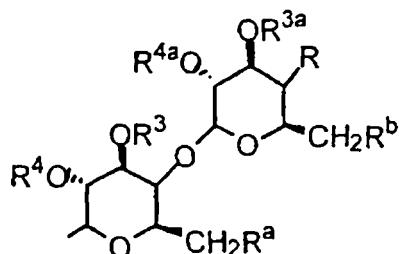
10 Las variables preferidas para los grupos  $G$  y  $G^1$  de las fórmulas



20 son las siguientes:

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo( $C_1-C_6$ ), bencilo y acetilo.

25 Las variables preferidas para el grupo G o  $G^1$  de la fórmula:



son las siguientes:

$R^3$ ,  $R^{34a}$ ,  $R^4$  y  $R^{4a}$  se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo( $C_1$ - $C_6$ ), bencilo y acetilo;

R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halógeno, -NH<sub>2</sub>, azido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -W-R<sup>30</sup>,

en donde W es  $-O-C(O)-$  o  $-O-C(O)-NR^{31}-$ ,  $R^{31}$  es H y  $R^{30}$  es alquilo( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_6)$ , T,  $T-(alquilo(C_1-C_6))$  o  $T-O-T-alquilo(C_1-C_6)$  en donde T está sustituido con uno o dos halógeno o grupos alquilo( $C_1-C_6$ ).

50 Los sustituyentes R<sup>30</sup> preferidos se seleccionan del grupo que consiste en: 2-fluorofenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 2-tienilmethyl, 2-metoxi-carboniletido, tiazol-2-il-metilo, 2-furilo, 2-metoxicarbonilbutilo y fenilo

Las combinaciones preferidas de  $R$ ,  $R^a$  y  $R^b$  son las siguientes:

- 55 1) R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente -OH o -O-C(O)-NH-R<sup>30</sup>, especialmente R<sup>a</sup> es -OH y R y R<sup>b</sup> son -O-C(O)-NH-R<sup>30</sup> y R<sup>30</sup> se selecciona de los sustituyentes preferidos anteriormente identificados, o en donde R y R<sup>a</sup> son cada uno -OH y R<sup>b</sup> es -O-C(O)-NH-R<sup>30</sup> en donde R<sup>30</sup> es 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo.

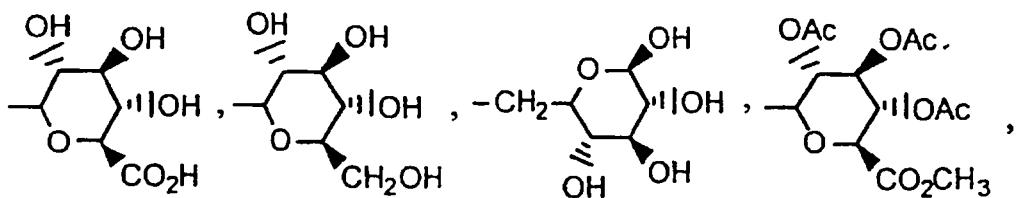
60 2) R<sup>a</sup> es -OH, halógeno, azido o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>b</sup> es H, halógeno, azido o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R es -O-C(O)-NH-R<sup>30</sup>, especialmente compuestos en donde R<sup>a</sup> es -OH, R<sup>b</sup> es H y R<sup>30</sup> es 2-fluorofenilo;

65 3) R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente -OH o -O-C(O)-R<sup>30</sup> y R<sup>30</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), T, o T sustituido con uno o dos halógeno o grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), especialmente compuestos en donde R es -OH y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son -O-C(O)-R<sup>30</sup> en donde R<sup>30</sup> es 2-furilo; y

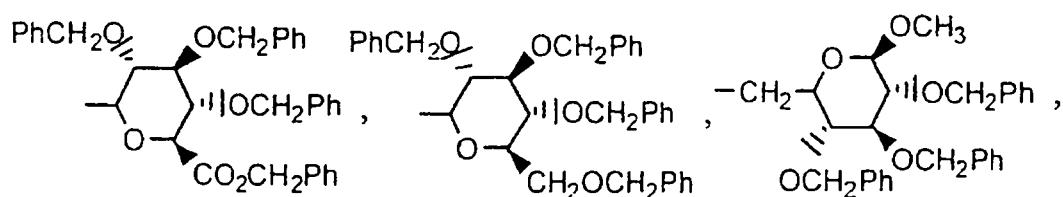
ES 2 312 624 T3

- 4) R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente -OH o halógeno. Tres clases adicionales de compuestos preferidos son aquellas en donde el oxi C<sup>1'</sup> anómero es beta, en donde el oxi C<sup>2'</sup> anómero es beta, y en donde el grupo R es alfa. G y G<sup>1</sup> se seleccionan preferiblemente de:

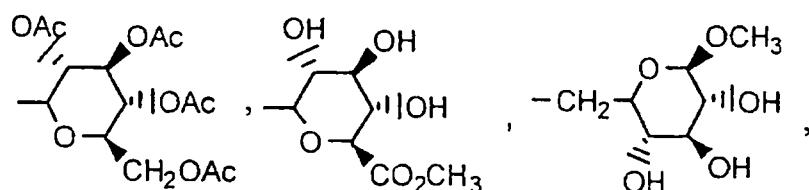
5



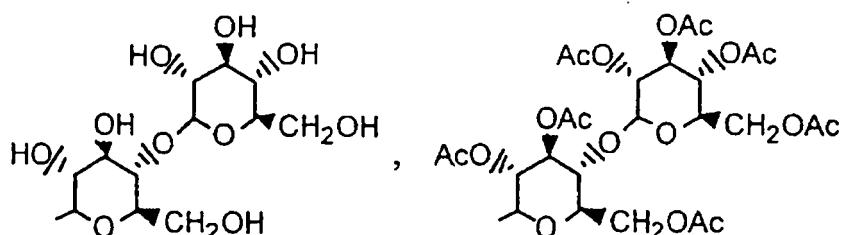
15



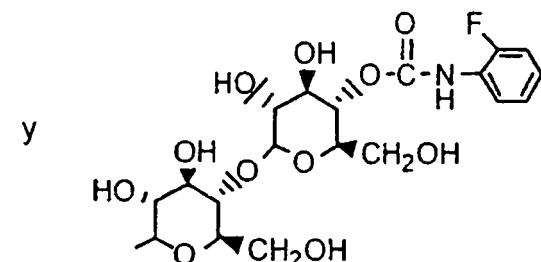
25



35



45



55

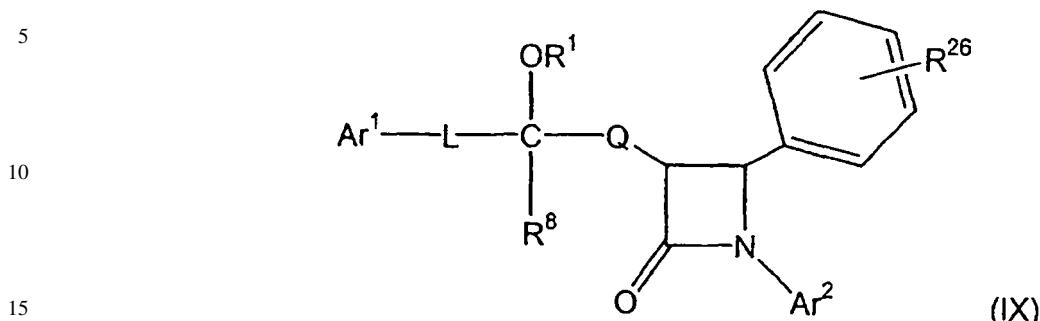
60

en donde Ac es acetilo y Ph es fenilo.

Preferiblemente, R<sup>26</sup> es H u OH, más preferiblemente H. El sustituyente -O-G está preferiblemente en la posición 4 del anillo de fenilo al cual está unido.

65

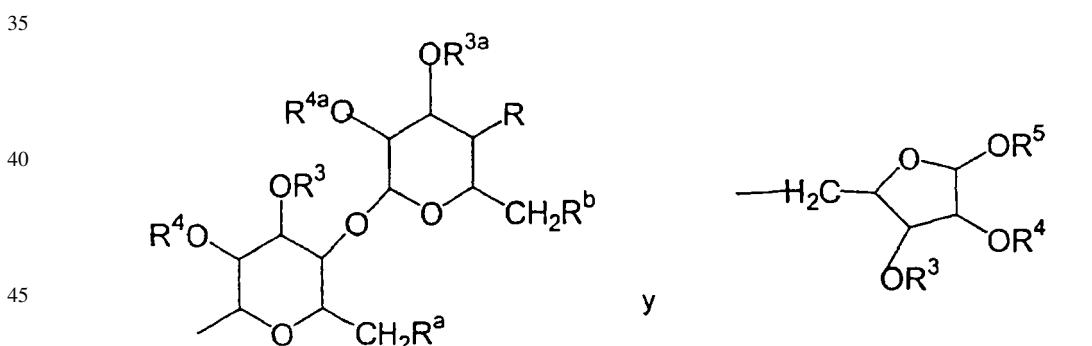
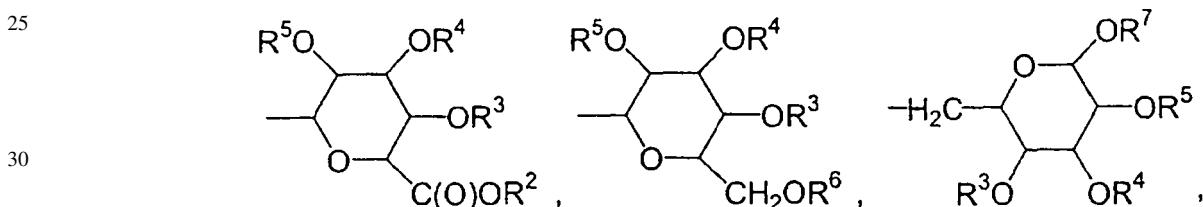
En otra realización, los inhibidores de esteroles útiles en las composiciones y métodos de la presente invención están representados por la fórmula (IX) siguiente:



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde en la fórmula (IX):

20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, G, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, -SO<sub>3</sub>H y -PO<sub>3</sub>H,

G se selecciona del grupo que consiste en: H,



(derivados de azúcar)

50

en donde R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halógeno, -NH<sub>2</sub>, azido, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -W-R<sup>3</sup>,

55 W se selecciona independientemente del grupo que consiste en -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -NH-C(O)-N(R<sup>31</sup>)- y -O-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-;

60 R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo, arilo y arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)arilo;

65 R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en T sustituido con R<sup>32</sup>, T sustituido con R<sup>32</sup>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con R<sup>32</sup> y cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- sustituido con R<sup>32</sup>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

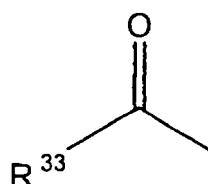
# ES 2 312 624 T3

$R^{31}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo( $C_1-C_4$ );

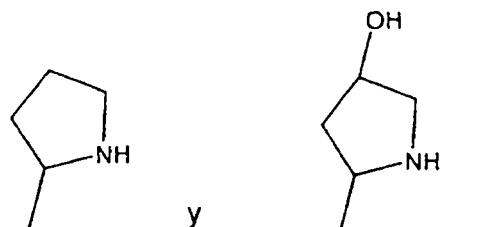
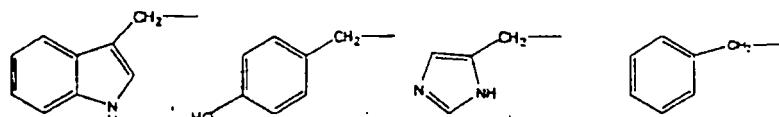
T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo;

$R^{32}$  se selecciona independientemente de 1-3 sustituyentes que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), -OH, fenoxi, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alcoxi( $C_1-C_4$ ), metilendioxi, o xo, alquilsulfinilo( $C_1-C_4$ ), alquilsulfinilo( $C_1-C_4$ ), alquilsulfonilo( $C_1-C_4$ ), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo( $C_1-C_4$ ), -C(O)-N-((alquilo( $C_1-C_4$ ))alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)-alquilo( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alcoxi( $C_1-C_4$ ) y pirrolidinilcarbonilo; o  $R^{32}$  es un enlace covalente y  $R^{31}$ , el nitrógeno al cual está unido y  $R^{32}$  forma un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo sustituidos con alcoxicarbonilo( $C_1-C_4$ );

$G^1$  está representado por la estructura:



20 en donde  $R^{33}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, alquilo sustituido con  $R^{34}$ , ( $R^{35}$ )( $R^{36}$ )alquilo-,

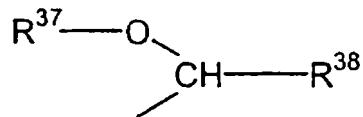


45  $R^{34}$  es uno a tres sustituyentes, seleccionándose cada  $R^{34}$  independientemente del grupo que consiste en HOOC-, HS-, (CH<sub>3</sub>)S-, H<sub>2</sub>N-, (NH<sub>2</sub>)NH-C(NH)-, (NH<sub>2</sub>)C(O)- y HOOCC(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub>SS-;

$R^{35}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y NH<sub>2</sub>-;

50  $R^{36}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con  $R^{34}$ , cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido con  $R^{34}$ ;

$G^2$  está representado por la estructura:



60 en donde  $R^{37}$  y  $R^{38}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo( $C_1-C_6$ ) y arilo;

$R^{36}$  es uno a cinco sustituyentes, seleccionándose cada  $R^{36}$  independientemente del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ) y arilo;

- 65 a) H;  
b) -OH;

# ES 2 312 624 T3

c)  $-\text{OCH}_3$ ;

d) flúor;

5 e) cloro;

g)  $-\text{O}-\text{G}$ ;

10 h)  $-\text{O}-\text{G}^2$ ;

i)  $-\text{SO}_3\text{H}$ ; y

j)  $-\text{PO}_3\text{H}$ ;

15 con la condición de que cuando  $\text{R}^1$  es H,  $\text{R}^{26}$  no es H, -OH,  $-\text{OCH}_3$  o  $-\text{O}-\text{G}$ ;

$\text{Ar}^1$  es arilo, arilo sustituido con  $\text{R}^{10}$ , heteroarilo;

20  $\text{Ar}^2$  es arilo, arilo sustituido con  $\text{R}^{11}$ , heteroarilo o heteroarilo sustituido con  $\text{R}^{11}$ ;

L se selecciona del grupo que consiste en:

a) un enlace covalente;

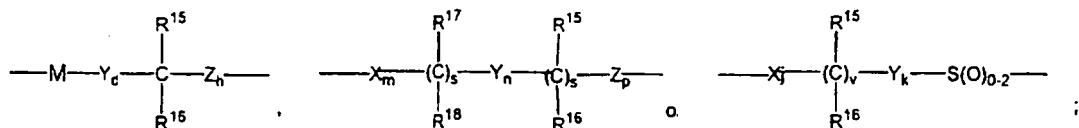
25 b)  $-(\text{CH}_2)_q$ , en donde q es 1-6;

c)  $-(\text{CH}_2)_e-\text{E}-(\text{CH}_2)_r$ , en donde E es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ , fenileno,  $-\text{NR}^{22}-$  o  $-\text{S}(\text{O})_{2-}$ , e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6;

30 d) alquenileno( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )-;

e)  $-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g$ , en donde V es cicloalquileno  $\text{C}_3-\text{C}_6$ , f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6; y

35 f)



en donde  $\text{M}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$  o  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ;

45  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  y  $\text{Z}$  se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-$  y  $-\text{C}(\text{dialquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6))-$ ;

$\text{R}^8$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;

50  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $-\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$ ,  $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$ ,  $-\text{COOR}^{19}$ ,  $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-\text{COR}^{19}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}$ ,  $-\text{COOR}^{19}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $-(\text{alquileno C}_1-\text{C}_6)-\text{COOR}^{19}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  y halógeno;

55  $\text{R}^{15}$  y  $\text{R}^{17}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en  $-\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ;

60  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{18}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) y arilo;

o  $\text{R}^{15}$  y  $\text{R}^{16}$  juntos son  $=\text{O}$ , o  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  juntos son  $=\text{O}$ ;

d es 1, 2 ó 3;

65 h es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0 ó 1;

# ES 2 312 624 T3

t es 0 ó 1;

m, n y p se seleccionan cada uno independientemente de 0-4;

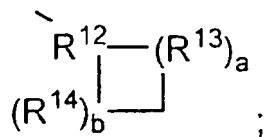
5 con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1, y la suma de m, n, p, s y t es 1-6; con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, n y p es 1-5; y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

v es 0 ó 1;

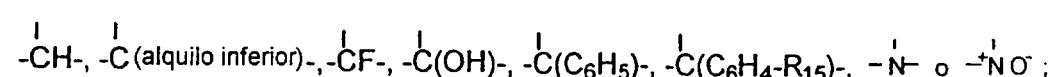
10 j y k son cada uno independientemente 1-5, con la condición de que la suma de j, k y v es 1-5;

Q es un enlace,  $-(CH_2)_q-$ , en donde q es 1-6, o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro

15



en donde R<sup>12</sup> es

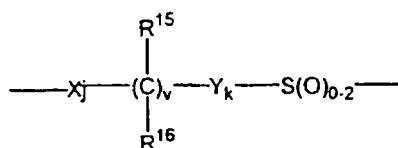


30 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -C(dialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), -CH=CH, y -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH; o R<sup>12</sup> junto con un R<sup>13</sup> adyacente, o R<sup>12</sup> junto con un R<sup>14</sup> adyacente, forman un grupo CH=CH- o -CH=C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 a y b son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero; con la condición de que cuando R<sup>13</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-, a es 1; con la condición de que cuando R<sup>14</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)=CH-, b es 1; con la condición de que cuando a es 2 ó 3, los R<sup>13</sup> pueden ser iguales o diferentes; y con la condición de que cuando b es 2 ó 3, los R<sup>14</sup> pueden ser iguales o diferentes;

y cuando Q es un enlace y L es

40



50 entonces Ar<sup>1</sup> puede ser también piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y arilo sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

55 R<sup>21</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o arilo sustituido con R<sup>24</sup>;

R<sup>22</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>19</sup> o -COOR<sup>19</sup>;

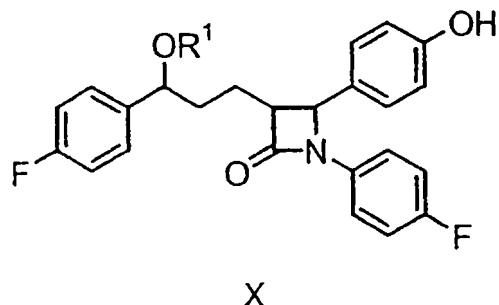
60 R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOH, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, OH y halógeno; y

R<sup>25</sup> es H, -OH o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

65 Ejemplos de compuestos de la fórmula (IX) que son útiles en los métodos y combinaciones de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos se describen en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 10/166.942, presentada el 11 de junio del 2002, incorporada en la presente memoria como referencia.

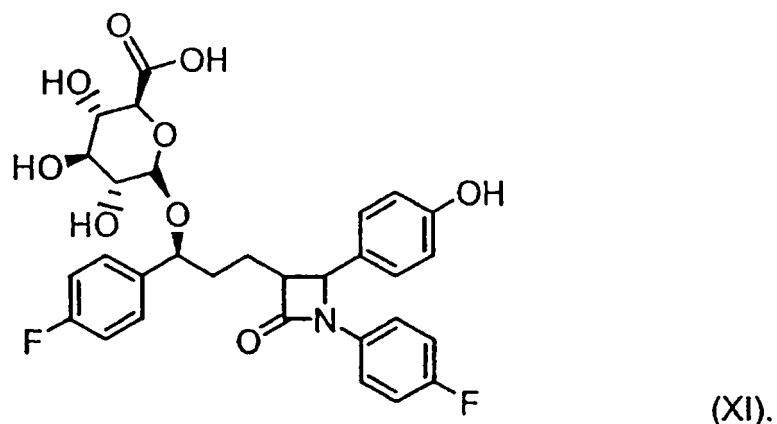
ES 2 312 624 T3

Un ejemplo de un compuesto útil de esta invención es uno representado por la fórmula X:

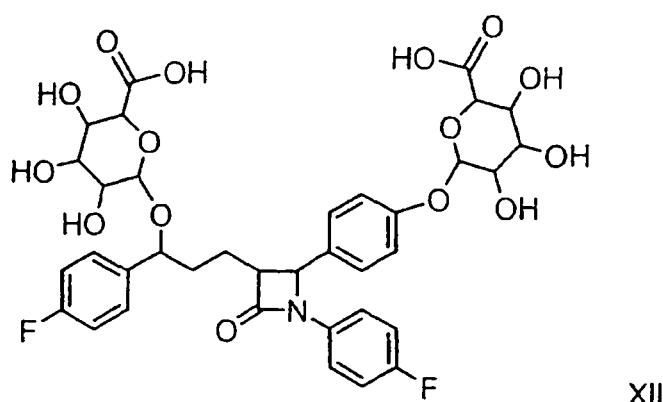


en donde R¹ es como se definió antes.

Un compuesto más preferido es uno representado por la fórmula XI:



Otro compuesto útil está representado por la fórmula XII:



55 Los compuestos de las fórmulas I-XII se pueden preparar por métodos conocidos, incluyendo los métodos descritos anteriormente y, por ejemplo, la solicitud de patente solicitud de patente WO93/02048 describe la preparación de compuestos en donde -R¹-Q- es alquíleno, alquenileno o alquileno interrumpido por un heteroátomo, fenileno o cicloalquíleno; la solicitud de patente solicitud de patente WO94/17038 describe la preparación de compuestos en donde Q es un grupo espirocíclico; la solicitud de patente solicitud de patente WO95/08532 describe la preparación de compuestos en donde -R¹-Q- es un grupo alquíleno sustituido con hidroxi; la solicitud de patente PCT/US95/03196 describe compuestos en donde -R¹-Q- es un alquíleno sustituido con hidroxi unido a la porción Ar¹ a través de un grupo -O- o S(O)₂-; y la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 08/463.619, presentada el 5 de junio de 1995, describe la preparación de compuestos en donde -R¹-Q- es un grupo alquíleno sustituido con hidroxi unido al anillo de azetidinona por un grupo -S(O)₂-.

60

65

La dosis diaria de (de los) inhibidor(es) de absorción de esteroles o 5α-estanol administrados al sujeto puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a

aproximadamente 50 mg/día, y más preferiblemente de aproximadamente 10 mg por día, dados en una sola dosis o 2-4 dosis divididas. Sin embargo, la dosis exacta la determina el médico que atiende al paciente y depende de la potencia del compuesto administrado, la edad, el peso, el estado y la respuesta del paciente.

5 Para la administración de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores, los pesos anteriormente indicados se refieren al peso del equivalente de ácido o el equivalente de base del compuesto terapéutico derivado de la sal.

10 En otra realización, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además uno o más activadores de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas co-administrados con o en combinación con los inhibidores de la absorción de esteroles. Estos activadores actúan como agonistas para los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Tres subtipos de PPAR han sido identificados, y estos se designan receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR $\alpha$ ), receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ) y receptor activado por proliferadores de peroxisomas delta (PPAR $\delta$ ). Debe advertirse que PPAR $\delta$  también se denomina en la literatura científica PPAR $\beta$  y NUC1, y cada uno de estos nombres se refiere al mismo receptor.

15 PPAR $\alpha$  regula el metabolismo de lípidos. PPAR $\alpha$  es activado por fibratos y un número de ácidos grasos de cadena media y larga, y está implicado en estimular la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos. Los subtipos de los receptores PPAR $\gamma$  están implicados en la activación del programa de diferenciación de adipocitos y no están implicados en la estimulación de proliferación de peroxisomas en el hígado. PPAR $\delta$  se ha ido identificado como útil en aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) en seres humanos. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente WO 97/28149.

20 Los compuestos activadores de PPAR $\alpha$  son útiles, entre otras cosas, para disminuir triglicéridos, disminuir moderadamente los niveles de LDL y aumentar los niveles de HDL. Ejemplos útiles de activadores de PPAR $\alpha$  incluyen fibratos.

25 Ejemplos no limitativos de derivados de ácido fíbrico adecuado ("fibratos") incluyen clofibrato (tal como 2-(p-clorofenoxy)-2-metil-propionato de etilo, por ejemplo cápsulas ATROMID-S® que están comercialmente disponibles de Wyeth-Ayerst); gemfibrozilo (tal como ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico, por ejemplo comprimidos LOPID® que están comercialmente disponibles de Parke Davids); ciprofibrato (registro C.A.S. Nº 52214-84-3, véase la patente de EE.UU. Nº 3.948.973 que se incorpora en la presente memoria como referencia); bezafibrato (registro C.A.S. Nº 41859-67-0, véase la patente de EE.UU. Nº 3.781.328 que se incorpora en la presente memoria como referencia); clinofibrato (registro C.A.S. Nº 30299-08-2, véase la patente de EE.UU. Nº 3.716.583 que se incorpora en la presente memoria como referencia); binifibrato (registro de C.A.S. Nº 69047-39-8, véase la patente BE 884722 que se incorpora en la presente memoria como referencia); lifibrol (registro C.A.S. Nº 96609-16-4); fenofibrato (tal como fenofibrato micronizado TRICOR® (éster 1-metiletilílico de ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metil-propionico) que está comercialmente disponible de Abbott Laboratoires o fenobibrato micronizado LIPANTHYL® que está comercialmente disponible de Laboratoire Fournier, Francia) y sus mezclas. Estos compuestos se pueden usar en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitación, la forma ácida, la forma de sal, racematos, enantiómeros, iones híbridos y tautómeros.

30 Otros ejemplos de activadores de PPAR $\alpha$  con la práctica de la presente invención incluyen compuestos de fluorofenilo adecuados tales como los descritos en la patente de EE.UU. Nº 6.028.109 que se incorpora en la presente memoria como referencia; ciertos compuestos fenilpropiónicos sustituidos tales como los descritos en la solicitud de patente WO 00/75103 que se incorpora en la presente memoria como referencia; y compuestos activadores de PPAR $\alpha$  como se describe en la solicitud de patente WO 98/43081 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

35 Ejemplos no limitativos de activadores de PPAR $\gamma$  incluyen derivados de glitazonas o tiazolidindionas, tales como troglitazona (tal como troglitazona REZULIN® (5-[[4-[3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il]metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona) comercialmente disponible de Parke-Davis); rosiglitazona (tal como maleato de rosiglitazona AVANDIA® (2-butenodioato de 5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona), comercialmente disponible de SmithKline Beecham) y pioglitazona (tal como hidrocloruro de pioglitazona ACTOS™ (monohidrocloruro de 5-[[4-[2-(5-etyl-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona) comercialmente disponible de Takeda Pharmaceuticals). Otras tiazolidindionas útiles incluyen ciglitazona, englitazona, darglitazona y BRL 49653 como se describe en la solicitud de patente WO 98/05331 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos activadores de PPAR $\gamma$  descritos en la solicitud de patente WO00/76488 que se incorporan en la presente memoria como referencia; y compuestos activadores de PPAR $\gamma$  descritos en la patente de EE.UU. Nº 5.994.554 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

40 Otras clases útiles de compuestos activadores de PPAR $\gamma$  incluyen ciertos acetilfenoles como se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.859.051 que se incorpora en la presente memoria como referencia; ciertos compuestos de quinolinfenilo como se describe en la solicitud de patente WO 99/20275 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de arilo como se describe en la solicitud de patente WO 99/38845 que se incorpora en la presente memoria como referencia; ciertos compuestos de fenilo 1,4-disustituido como se describe en la solicitud de patente WO 00/63161; ciertos compuestos de arilo como se describe en la solicitud de patente WO 01/00579 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de ácido benzoico como se describe en las solicitudes de patente WO 01/12612 y WO 01/12187 que se incorporan en la presente memoria como referencia; y compuestos de

ácido 4-hidroxi-fenilalcónico sustituidos como se describe en la solicitud de patente WO 97/31907 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

Los compuestos de PPAR $\delta$  son útiles, entre otras cosas, para disminuir los niveles de triglicéridos o elevar los niveles de HDL. Ejemplos no limitativos de activadores de PPAR $\delta$  incluyen derivados de tiazol y oxazol adecuados, tales como el número de registro de C.A.S. N° 317318-32-4, como se describe en la solicitud de patente WO 01/00603 que se incorpora en la presente memoria como referencia; ciertos ácidos fluoro-, cloro- o tio-fenoxifenilacéticos como se describe en la solicitud de patente WO 97/28149 que se incorpora en la presente memoria como referencia; análogos de ácido graso no- $\beta$ -oxidables adecuados como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.093.365 que se incorpora en la presente memoria como referencia; y compuestos de PPAR $\delta$  como se describe en la solicitud de patente WO99/04815 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

Además, los compuestos que tienen funcionalidades múltiples en activar varias combinaciones de PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  también son útiles con la práctica de la presente invención. Ejemplos no limitativos de estos compuestos de arilo sustituidos como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.248.781; las solicitudes de patente WO 00/23416; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; y WO 00/63153, todas las cuales se incorporan en la presente memoria como referencias, se describen como compuestos activadores de PPAR $\alpha$  y/o PPAR $\gamma$  útiles. Otros ejemplos no limitativos de compuestos activadores de PPAR $\alpha$  y/o PPAR $\gamma$  útiles incluyen compuestos activadores como se describe en la solicitud de patente WO 97/25042 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos activadores como se describe en la solicitud de patente WO 00/63190 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos activadores como se describe en la solicitud de patente WO 01/21181 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de bialil-oxa(tia)zol como se describe en la solicitud de patente WO 01/16120 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos como se describe en la solicitud de patente WO 00/63196 y solicitud de patente WO 00/63209 que se incorporan en la presente memoria como referencia; compuestos de 5-aryl-2,4-tiazolidinodionas sustituidas como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.008.237 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de ariltiazolidinodiona y ariloxazolidinodiona como se describe en las solicitudes de patente WO 00/78312 y WO 00/78313G que se incorporan en la presente memoria como referencia; compuestos GW2331 o (2-(4-[difluorofenil]-1-heptilureido)etil]fenoxi)-2-metilbutírico como se describe en la solicitud de patente WO 98/05331 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de arilo como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.166.049 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de oxazol como se describe en la solicitud de patente WO01/17994 que se describe en la presente memoria como referencia; y compuestos de ditiolano como se describe en las solicitudes de patente WO 01/25225 y WO 01/25226 que se incorporan en la presente memoria como referencia.

Otros compuestos activadores de PPAR útiles incluyen compuestos de benciltiazolidin-2,4-diona sustituidos como se describen en las solicitudes de patente WO 01/14349, WO 01/14350 y WO 01/04351 que se incorporan en la presente memoria como referencia; compuestos mercaptocarboxílicos como se describe en la solicitud de patente WO 00/50392 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de ascofuranona como se describe en la solicitud de patente WO 00/53563 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos carboxílicos como se describe en la solicitud de patente WO 99/46232 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos como se describe en la solicitud de patente WO 99/12534 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de benceno como se describe en la solicitud de patente WO 99/15520 que se incorpora en la presente memoria como referencia; compuestos de o-anisamida como se describe en la solicitud de patente WO 01/21578 que se incorpora en la presente memoria como referencia; y compuestos activadores de PPAR como se describe en la solicitud de patente WO 01/40192 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

El(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el estado especificado, por ejemplo en una dosis diaria que varía preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg por día, y más preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 mg por día, dado en una sola dosis o 2-4 dosis divididas. Sin embargo, la dosis exacta la determina el médico que atiende al paciente y depende de factores tales como la potencia del compuesto administrado, la edad, el peso, el estado y la respuesta del paciente.

En otra realización de la presente invención, el uso, las composiciones o las combinaciones terapéuticas pueden comprender además uno o más agentes farmacológicos o terapéuticos tales como inhibidores de biosíntesis del colesterol y/o agentes disminuidores de lípidos que se describen más adelante.

Ejemplos no limitativos de inhibidores de la biosíntesis del colesterol para usarse en los métodos para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre incluyen inhibidores competitivos de HMG CoA-reductasa, la etapa de límite de velocidad en la biosíntesis de colesterol, inhibidores de escualeno-sintasa, inhibidores de escualeno-epoxidasa y sus mezclas. Ejemplos no limitativos de inhibidores de HMG CoA-reductasa adecuados incluyen estatinas, tales como lovastatina (por ejemplo MEVACOR<sup>®</sup> que está disponible de Merck & Co.), pravastatina (por ejemplo PRAVACHOL<sup>®</sup> que está disponible de Bristol Meyers Squibb), fluvastatina, simvastatina (por ejemplo ZOCOR<sup>®</sup> que está disponible de Merck & Co.), atorvastatina, cerivastatina, Cl-981 y pitavastatina (tales como NK-104 de Negma Kowa de Japón); inhibidores de HMG CoA-sintetasa, por ejemplo L-659,699 (ácido (E,E)-11-[3'R-(hidroxi-metil)-4'-oxo-2'R-oxetanil]-3,5,7R-trimetil-2,4-undecadienoico); inhibidores de la síntesis de escualeno, por ejemplo escualestatins 1; e inhibidores de escualeno-epoxidasa, por ejemplo, NB-598 (hidrocloruro de (E)-N-etil-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-3-[(3,3'-bitiofen-5-il)metoxi]benceno-metanamina) y

otros inhibidores de la biosíntesis de esteroles, tal como DMP-565. Los inhibidores de HMG CoA-reductasa preferidos incluyen lovastatina, pravastatina y simvastatina. El inhibidor de HMG CoA-reductasa más preferido es simvastatina.

En general, una dosis diaria total de inhibidor(es) de la biosíntesis del colesterol puede variar de aproximadamente 5 0,1 a aproximadamente 160 mg por día, y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 80 mg/día en una sola dosis o en 2-3 dosis divididas.

En otra realización preferida, el uso para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre comprende el compuesto de la fórmula (II) en combinación con uno o más activadores 10 de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y uno o más inhibidores de la biosíntesis del colesterol. En esta realización, preferiblemente el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas es(son) un derivado de ácido fíbrico seleccionado de gemfibrozilo, clofibrato y/o fenofibrato. Preferiblemente, el inhibidor de biosíntesis de colesterol comprende uno o más inhibidores de la HMG CoA-reductasa, tales como, por 15 ejemplo, lovastatina, pravastatina y/o simvastatina. Más preferiblemente, el método comprende el compuesto de la fórmula (II) en combinación con simvastatina y gemfibrozilo o fenofibrato.

En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre de la presente invención pueden comprender además 20 uno o más secuestrantes de ácidos biliares (resinas de intercambio de aniones insolubles), co-administrados con o en combinación con el(los) derivado(os) de ácido fíbrico y el(los) inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos.

Los secuestrantes de ácidos biliares se unen a los ácidos biliares en el intestino, interrumpiendo la circulación enterohepática de los ácidos biliares y causando un aumento de la excreción fecal de esteroides. El uso de secuestrantes 25 de ácidos biliares es deseable debido a su modo de acción no sistémico. Los secuestrantes de ácidos biliares pueden disminuir el colesterol interhepático y promover la síntesis de los receptores de B/E (LDL) que se unen a LDL del plasma para disminuir además los niveles de colesterol en la sangre.

Ejemplos no limitativos de secuestrantes de ácidos biliares adecuados incluyen colestiramina (un copolímero de 30 estireno-divinilbenceno que contiene grupos catiónicos de amonio cuaternario capaces de unirse a ácidos biliares, tales como la colestiramina QUESTRAN® o QUESTRAN LIGHT® que están disponibles de Bristol-Myers Squibb), colestipol (un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano, tal como comprimidos de COLESTID® que están disponibles de Pharmacia), hidrocloruro de colesevelam (tales como comprimidos WelChol® (hidrocloruro de poli(alilamina) reticulados con epiclorhidrina y alquilado con 1-bromodecano y bromuro de (6-bromohexil)-35 trimetilamonio) que están disponibles de Sankyo), derivados solubles en agua tales como 3,3-ioeno, N-(cicloalquil) alquilaminas y poliglusan, poliestirenos cuaternizados insolubles, saponinas y sus mezclas. Otros secuestrantes de ácidos biliares útiles se describen en las solicitudes de patente de PCT N° WO 97/11345 y WO 98/57652 y las patentes de EE.UU. N° 3.692.895 y 5.703.188 que se incorporan en la presente memoria como referencia. Los secuestrantes de 40 colesterol inorgánico adecuados incluyen salicilato de bismuto más antiácidos de arcilla de montmorillonita, hidróxido de aluminio y carbonato de calcio.

Generalmente, una dosis diaria total de secuestrante(s) de ácidos biliares puede variar de aproximadamente 1 a 45 aproximadamente 50 gramos por día, y preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 gramos por día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

En una realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre comprenden además uno o más inhibidores del transporte de ácidos biliares ileales ("IBAT") (o inhibidores de transporte de ácidos biliares co-dependientes de sodio apical ("ASBT")) co-administrados con o en combinación con el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de los esteroles anteriormente descritos. Los inhibidores de IBAT 50 pueden inhibir el transporte de ácidos biliares para disminuir los niveles de colesterol LDL. Ejemplos no limitativos de inhibidores de IBAT incluyen benzotiepinas, tales como compuestos terapéuticos que comprenden una estructura de 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepina como se describe en la solicitud de patente de PCT WO 00/38727 que se incorpora en la presente memoria como referencia.

55 En general, una dosis diaria total de inhibidor(es) de IBAT puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/día, preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

60 En una realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre pueden comprender además ácido nicotínico (niacina) y/o sus derivados co-administrados con o en combinación con el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descrito.

65 Como se usa en la presente memoria, "derivado de ácido nicotínico" significa un compuesto que comprende una estructura de 3-carboxilato de piridina o una estructura de 2-carboxilato de pirazina, incluyendo las formas ácidas, las sales, los ésteres, los iones híbridos y los tautómeros cuando están disponibles. Ejemplos de derivados del ácido nicotínico incluyen nericitrol, nicofuranosa y acipimox (4-óxido de ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico). El ácido nicotínico

y sus derivados inhiben la producción hepática de VLDL y su metabolito LDL y aumentan los niveles de HDL y apo A-1. Un ejemplo de un producto de ácido nicotínico adecuado es NIASPAN® (comprimidos de liberación prolongada de niacina) que están disponibles de Kos.

5 Generalmente, una dosis diaria total de ácido nicotínico o uno de sus derivados puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 8000 mg/día, y más preferiblemente de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6000 mg/día en una sola dosis o en dosis divididas.

10 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre pueden comprender además uno o más inhibidores de Acil-CoA:Colesterol O-aciltransferasa ("ACAT"), que pueden disminuir los niveles de LDL y VLDL, co-administrados con o en combinación con un activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos. ACAT, es una enzima responsable para esterificar el exceso de colesterol intracelular y para disminuir la síntesis de VLDL, que es un producto de esterificación de colesterol, y 15 sobreproducción de lipoproteínas que contienen apo B-100.

20 Ejemplos no limitativos de inhibidores de ACAT útiles incluyen avasimibe (éster 2,6-bis(1-metiletil)fenílico del ácido [[2,4,6-tris(-1-metiletil)fenil]acetil]acetil]sulfámico, anteriormente conocido como CI-1011), HL-004, lecimibide (DuP-128) y CL-277082 (N-(2,4-difluorofenil)-N-[[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]-N-heptilurea). Véase P. Chang *et al.*, "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", *Drugs* julio 2000; 60 (1); 55-93, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

25 En general, una dosis diaria total de inhibidor(es) de ACAT puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

30 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre pueden comprender además uno o más inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol ("CETP") co-administrados con o en combinación con el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos. La CETP es responsable del intercambio o transferencia de éster de colesterol que porta HDL y triglicéridos en VLDL.

35 Ejemplos no limitativos de inhibidores de CETP adecuados se describen en la solicitud de patente PCT N° WO 00/38721 y en la patente de EE.UU. N° 6.147.090, que se incorporan en la presente memoria como referencia. Los inhibidores de éster de colesterol-hidrolasa pancreática (pCEH), tal como WAY-121898 también se pueden co-administrar con o en combinación con el(los) activadore(s) de(los) receptor(es) activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos.

40 Generalmente, una dosis diaria total de inhibidor(es) de CETP puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal/día en una sola dosis o en dosis divididas.

45 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre pueden comprender además probucol o sus derivados (tales como AGI-1067 y otros derivados descritos en las patentes de EE.UU. N° 6.121.319 y 6.147.250), que disminuyen los niveles de LDL, co-administrados con o en combinación con el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de absorción de esteroles anteriormente descritos.

50 En general, una dosis diaria total de probucol o sus derivados puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 1500 mg/día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

55 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre pueden comprender activadores de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), co-administrados con o en combinación con el(los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos. Ejemplos no limitativos de activadores de los receptores de LDL adecuados incluyen HOE-402, un derivado de imidazolidinil-pirimidina que estimula directamente la actividad de receptor de LDL. Véase M. Huettinger *et al.*, "Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13:1005-12.

60 Generalmente, una dosis diaria total del (de los) activador(es) de los receptores de LDL puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

65 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además aceite de pescado, que contiene ácidos grasos omega-3 (3-PUFA), que pueden disminuir los niveles de VLDL y triglicéridos, co-administrados con o en combinación con el (los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es)

de la absorción de esteroles anteriormente descritos. Generalmente, una dosis diaria total de aceite de pescado o ácidos grasos omega-3 pueden variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 gramos por día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

5 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además fibras naturales solubles en agua, tales como psyllium, guar, avena y pectina, que pueden disminuir los niveles de colesterol, co-administrados con o en combinación con el (los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de absorción de esteroles anteriormente descritos. Generalmente, una dosis diaria total de fibras solubles en agua naturales 10 puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 gramos por día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además esteroles vegetales, estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales, tales como éster de sitostanol usado en la margarina 15 BENECOL®, que pueden disminuir los niveles de colesterol, co-administrados con o en combinación con el (los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de la absorción de esteroles anteriormente descritos. Generalmente, una dosis diaria total de esteroles vegetales, estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

20 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además antioxidantes, tales como probucol, topoferol, ácido ascórbico,  $\beta$ -caroteno y selenio, o vitaminas tales como vitamina B<sub>6</sub> o vitamina B<sub>12</sub>, co-administrados con o en combinación con el (los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma e inhibidor(es) de la absorción de esteroles 25 anteriormente descritos. Generalmente, una dosis diaria total de antioxidantes o vitaminas puede variar de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

30 En otra realización alternativa, el uso de la presente invención para tratar o prevenir la inflamación vascular o para disminuir los niveles de proteína c-reactiva en la sangre puede comprender además inhibidores de monocitos y macrófagos, tales como ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), hormonas tiroideas incluyendo análogos de tiroxina, tales como CGS-26214 (un compuesto de tiroxina con un anillo fluorado), terapia génica y el uso de proteínas recombinantes, tales como apo E recombinante, co-administrado con o en combinación con el (los) activador(es) de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas e inhibidor(es) de absorción de esteroles anteriormente descritos. Generalmente, una dosis diaria total de estos agentes puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 1000 miligramos/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

También son útiles con la presente invención composiciones o combinaciones terapéuticas que comprenden además agentes y composiciones de reemplazo de hormonas. Los agentes y composiciones de hormonas útiles para terapia de 40 reemplazo de hormonas de la presente invención incluyen andrógenos, estrógenos, progestinas, sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables. También son útiles combinaciones de estos agentes y composiciones.

La dosis de combinaciones de andrógenos y estrógenos varían, deseablemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de andrógeno y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de estrógeno. Algunos ejemplos 45 incluyen, pero sin limitación, combinaciones de andrógenos y estrógenos, tales como la combinación de estrógenos esterificados (estrona-sulfato de sodio y equilín-sulfato de sodio) y metiltestosterona (17-hidroxi-17-metil-,(17B)-androst-4-en-3-ona) disponible de de Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, bajo el nombre comercial de Estratest.

50 Los estrógenos y combinaciones de estrógenos pueden variar en dosis de aproximadamente 0,01 mg hasta 8 mg, deseablemente de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 3,0 mg. Ejemplos de estrógenos y combinaciones de estrógenos incluyen:

- 55 a) la mezcla de nueve (9) sustancias estrógenas sintéticas incluyendo estrona-sulfato de sodio, equilín-sulfato de sodio, 17 $\alpha$ -dihidroequilín-sulfato de sodio, 17 $\alpha$ -estradiol-sulfato de sodio, 17 $\beta$ -dihidroequilín-sulfato de sodio, 17 $\alpha$ -dihidroequilenín-sulfato de sodio, 17 $\beta$ -dihidroequilenín-sulfato de sodio, equilenín-sulfato de sodio y 17 $\beta$ -estradiol-sulfato de sodio; disponibles de Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, bajo el nombre comercial Cenestin;
- 60 b) etinilestradiol (19-nor-17  $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol) disponible de Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, bajo el nombre comercial Estinyl;
- c) combinación de estrógenos esterificados, tales como estrona- sulfato de sodio y equilín-sulfato de sodio; disponible de Solvay bajo el nombre comercial Estratab y de Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, bajo el nombre comercial Menest;
- 65 d) estropipato (estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,3-(sulfoxi)-estrona- sulfato de piperazina); disponible de Pharamacia & Upjohn, Peapack, NJ, bajo el nombre comercial Ogen y de Women First Health Care, Inc., San Diego, CA, bajo el nombre comercial Ortho-Est; y

- e) estrógenos conjugados ( $17\alpha$ -dihidroequilín,  $17\alpha$ -estradiol, y  $17\beta$ -dihidroequilín); disponible de Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, bajo el nombre comercial Premarin.

Las progestinas y estrógenos también se pueden administrar con una variedad de dosis, generalmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 mg de progestina y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2 mg de estrógeno, deseablemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg de progestina y de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,5 mg de estrógeno. Ejemplos de combinaciones de progestina y estrógeno que pueden variar en dosis y régimen incluyen:

- 10 a) la combinación de estradiol (estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol hemihidrato) y noretindrona ( $17\beta$ -acetoxi-19-nor- $17\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3-ona); que está disponible de Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, bajo el nombre comercial Activella;
- 15 b) la combinación de levonorgestrel (d(-)-13 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxigen-4-en-3-ona) y etinil-estradiol; disponible de Wyeth-Ayerst bajo el nombre comercial Alesse, de Watson Laboratories, Inc., Corona, CA, bajo los nombres comerciales Levora y Trivora, Monarch Pharmaceuticals, bajo el nombre comercial Nor-dette, y de Wyeth-Ayerst bajo el nombre comercial Triphasol;
- 20 c) la combinación de diacetato de etinodiol (diacetato de 19-nor- $17\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3 $\beta$ ,17-diol) y etinil-estradiol; disponible de G.D. Searle & Co., Chicago, IL, bajo el nombre comercial Demulen y de Watson bajo el nombre comercial Zovia;
- 25 d) la combinación de desogestrel (13-etyl-11-metilen-18,19-dinor- $17\alpha$ -pregn-4-en-20-in-17-ol) y etinil-estradiol; disponible de Organon bajo los nombres comerciales Desogen y Mircette, y de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, bajo el nombre comercial Ortho-CEPT;
- 30 e) la combinación de noretindrona y etinil-estradiol; disponible de Parke-Davis, Morris Plains, NJ, bajo los nombres comerciales Estrostep y Femhrt, de Watson bajo los nombres comerciales Microgestin, Necon, y Tri-Norinyl, de Ortho-McNeil, bajo los nombres comerciales Modicon y Ortho-Novum, y de Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, bajo el nombre comercial Ovcon;
- 35 f) la combinación de norgestrel ( $\pm$ -13-etyl-17-hidroxi-18,19-dinor- $17\alpha$ -preg-4-en-20-in-3-ona) y etinil-estradiol; disponible de Wyeth-Ayerst bajo los nombres comerciales Ovral y Lo/Ovral, y de Watson bajo los nombres comerciales Orgestrel y Low-Ogostrel;
- 40 g) la combinación de noretindrona, etinil-estradiol y mestranol (3-metoxi-19-nor- $17\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol); disponible de Watson bajo los nombres comerciales Brevicon y Norinyl;
- 45 h) la combinación de 17 $\beta$ -estradiol y (estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol) y norgestimato micronizado ( $17\alpha$ -17-(acetiloxi)-13-etyl-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona-3-oxima); disponible de Ortho-McNeil bajo el nombre comercial Ortho-Prefest;
- j) la combinación de norgestimato (18,19-dinor- $17\alpha$ -pregn-4-en-20-in-3-ona,17-(acetiloxi)-13-etyl-oxima,(17 $\alpha$ -( $\alpha$ )-(+)-) y etinil-estradiol; disponible de Ortho-McNeil bajo los nombres comerciales Ortho Cyclen y Ortho Tri-Cyclen; y
- 50 k) la combinación de estrógenos conjugados (estrona-sulfato de sodio y equilín-sulfato de sodio) y acetato de medroxiprogesterona (20-dion,17-(acetiloxi)-6-metil-,(6 $\alpha$ )-pregn-4-eno-3); disponible de Wyeth-Ayerst bajo los nombres comerciales Premphase y Prempro.

En general, una dosis de progestinas puede variar de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg o hasta aproximadamente 200 mg si se administra progesterona micronizada. Ejemplos de progestina incluyen noretindrona; disponible de ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA, bajo el nombre comercial Aygestin, de Ortho-McNeil bajo el nombre comercial Micronor, y de Watson bajo el nombre comercial Nor-QD; norgestrel, disponible de Wyeth-Ayerst bajo el nombre comercial Ovrette; progesterona micronizada (pregn-4-en-3,20-diona); disponible de Solvay bajo el nombre comercial Prometrium; y acetato de medroxiprogesterona; disponible de Pharmacia & Upjohn bajo el nombre comercial Provera.

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o uso de la presente invención pueden comprender además uno o más medicamentos para el control de la obesidad. Los medicamentos para el control de la obesidad útiles incluyen, pero sin limitación, fármacos que disminuyen la ingesta de energía o suprimen el apetito, fármacos que aumentan el gasto de energía y agentes que reparten nutrientes. Los medicamentos para el control de la obesidad adecuados incluyen pero no se limitan a agentes noradrenérgicos (tales como dietilpropion, mazindol, fenilpropanolamina, fentermina, fendimetrazina, tartrato de fentamina, metanfetamina, fendimetrazina y tartrato); agentes serotonergéticos (tales como sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina); agentes termogénicos (tales como efedrina, cafeína, teofilina, y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos); un agente alfa-bloqueador; un antagonista de los receptores de kainita o AMPA; un receptor estimulado por lipólisis de leptina; un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa; un compuesto que tiene secuencias de nucleótidos del gen de la caoba; un factor de crecimiento de fibroblastos 10;

un inhibidor de monoamina-oxidasa (tal como befloxatona, moclobemida, brofaromina, fenoxatina, esuprona, befol, toloxaftona, pirindol, amiflamina, sercloremina, bazinaprina, lazabemida, milacemida y coroxazona); un compuesto para aumentar el metabolismo de líquidos (tal como compuestos de evodiamina); y un inhibidor de lipasa (tal como orlistat). Generalmente, una dosis total de los medicamentos para el control de la obesidad anteriormente descritos 5 puede variar de 1 a 3.000 mg/día, deseablemente de aproximadamente 1 a 1.000 mg/día y muy deseablemente de aproximadamente 1 a 200 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o uso de la presente invención pueden comprender uno o más modificadores de la sangre. Los modificadores de la sangre útiles incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes (argatroban, bivalirudina, dalteparina sodio, desirudina, dicumarol, liapolato sodio, mesilato de nafamostat, fenprocoumon, 10 tinzaparina sodio, warfarina sodio); antitrombóticos (hidrocloruro de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sodio, danaparoid sodio, hidrocloruro de dazoxibenzo, sulfato de efegatrán, enoxaparina sodio, fluretofeno, ifetroban, ifetroban sodio, lamifiban, hidrocloruro de lotrafiban, napsagatran, acetato de orbofiban, acetato de roxifiban, sibrafiban, 15 tinzaparina sodio, trifénagrel, abciximab, zolimomab aritox); antagonistas de los receptores de fibrinógeno (acetato de roxifiban, fradafiban, orbofiban, hidrocloruro de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticuerpo monoclonal 7E3, sibrafiban); inhibidores de plaquetas (cilostazol, bisulfato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sodio, hidrocloruro de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxican, diclofenaco, sulfínpirazona, piroxican, dipiridamol); inhibidores de la agregación de plaquetas (acadesina, beraprost, beraprost sodio, 20 ciprostenol calcio, itazigrel, lifarizina, hidrocloruro de lotrafiban, acetato de orbofiban, oxagrelato, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban); agentes hemorreológicos (pentoxifilina); inhibidor de la coagulación asociado con lipoproteínas; inhibidores del factor VIIa (4H-31-benzoxazin-4-onas, 4H-3,1-benzoxazin-4-tionas, quinazolin-4-onas, quinazolin-4-tionas, benzotiazin-4-onas, análogos de péptidos derivados de ácido imidazolil-borónico, péptidos derivados de TFP, trifluoroacetato de {1-[3-(aminoiminometil)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il}amida del ácido naftalen-2-sulfónico, {1-[3-(aminometil)-bencil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-amida del ácido dibenzofuran-2-sulfónico, trifluoroacetato de {1-[3-(aminoiminometil)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il}-amida de ácido toluen-4-sulfónico, trifluoroacetato de {1-[3-(aminoiminometil)-bencil]-2-oxo-pirrolin-3-(S)-il}-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-sulfónico; 25 inhibidores de factor Xa (pirazolinas disustituidas, triazolinas disustituidas, n-[(aminoiminometil)fenil]-propilamidas disustituidas, n-[(aminometil)fenil]propilamidas disustituidas, inhibidores de la vía de factor tisular (TFPI), heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, bencimidazolinas, benzoxazolinonas, benzopiperazinonas, indanonas, derivados de ácido (amidinoaryl)propanoico dibásico, amidinofenil-pirrolidinas, amidinofenil-pirrolinas, amidinofenil-isoxazolidinas, 30 amidinoindoles, amidinoazoles, derivados de bis-arylulfonilamino-benzamida, inhibidores peptídicos del factor Xa).

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o uso de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes cardiovasculares. Los agentes cardiovasculares útiles incluyen, pero sin limitación, bloqueadores de los canales del calcio (maleato de clentiazem, besilato de amiodipina, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, hidrocloruro de teludipina, hidrocloruro de ditiazem, belfosidil, hidrocloruro de verapamilo, fostedil); bloqueadores adrenérgicos (hidrocloruro de fenspirida, hidrocloruro de labetalol, proroxan, hidrocloruro de alfuzosina, acebutolol, hidrocloruro de acebutolol, hidrocloruro de alprenolol, atenolol, hidrocloruro de bunolol, hidrocloruro de carteolol, hidrocloruro de celiprolol, hidrocloruro de cetamolol, hidrocloruro de cicloprolol, hidrocloruro de dexpiprano, hidrocloruro de diacetolol, hidrocloruro de dilevalol, hidrocloruro de esmolol, hidrocloruro de exaprolol, sulfato de fiestolol, hidrocloruro de labetalol, hidrocloruro de levobetaxolol, hidrocloruro de levobunolol, hidrocloruro de metalol, metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, sulfato de pamatoiol, sulfato de penbutolol, practolol, hidrocloruro de propranolol, hidrocloruro de sotalol, timolol, maleato de timolol, hidrocloruro de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato de bisoprolol, nebivolol); estimulantes adrenérgicos; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (hidrocloruro de benazepril, benazeprilat, captopril, hidrocloruro de delapril, fosinopril sodio, libenzapril, hidrocloruro de moexipril, pentopril, perindopril, hidrocloruro de quinapril, quinaprilat, ramipril, hidrocloruro de espirapril, espiraprilat, teprotida, maleato de enalapril, lisinopril, zofenopril calcio, perindopril erbumina); agentes antihipertensivos (altiazida, benziazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sodio, hidrocloruro de clonidina, 45 ciotiazida, hidrocloruro de delapril, hidrocloruro de dilevalol, mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, hidrocloruro de guanfacina, metildopa, succinato de metoprolol, hidrocloruro de moexipril, maleato de monatepilo, hidrocloruro de pelanserina, hidrocloruro de fenoxibenzamina, hidrocloruro de prazosina, primidolol, hidrocloruro de quinapril, quinaprilat, ramipril, hidrocloruro de terazosina, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, hidrocloruro de bevantolol); antagonistas de los receptores de angiotensina II (candesartan, irbesartan, losartan potasio, candesartan cilexetil, telmisartan); agentes anti anginales (bensilato de amlodipina, maleato de amlodipina, hidrocloruro de betaxolol, hidrocloruro de bevantolol, hidrocloruro de butopropina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepilo, primidolol, hidrocloruro de ranolazina, tosifeno, hidrocloruro de verapamilo); vasodilatadores coronarios (fostedilo, hidrocloruro de azaclorina, hidrocloruro de cromonar, clonitrato, hidrocloruro de ditiazem, dipiridamol, droprenilamina, tetranitrato de eritritilo, dinitrato de 50 isosorbida, mononitrato de isosorbida, lidoflascina, hidrocloruro de mioflacina, mixidina, molsidomina, nicorandilo, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, hidrocloruro de oxprenolol, pentrinitrol, maleato de perhexilina, prenilamina, nitrato de propratilp, hidrocloruro de terodilina, tolamolol, verapamilo); diuréticos (el producto de combinación de hidroclorotiazida y espiranolactona y el producto de combinación de hidroclorotiazida y triamtereno).

65 Las composiciones, combinaciones terapéuticas o uso de la presente invención pueden comprender además uno o más medicamentos antidiabéticos para disminuir los niveles de glucosa en la sangre en un humano. Los medicamentos antidiabéticos útiles incluyen, pero sin limitación, fármacos que disminuyen la ingesta de energía o suprimen el apetito, fármacos que aumentan el gasto de energía y agentes de reparto de nutrientes. Los medicamentos antidiabéticos

- 5 adecuados incluyen pero, sin limitación, sulfonilurea (tales como acetohexamida, clorpropamida, gliamilida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, glibenclamida, tolazamida, y tolbutamida), meglitinida (tales como repaglinida y nateglinida), biguanidas (tales como metformina y buformina), tiazolidindiona (tales como troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, cigitazona, englitazona y darglitazona), inhibidores de alfa-glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, camiglibosa y voglibosa), ciertos péptidos (tales como amlintida, pramlintida, exendina, y péptidos agonísticos de GLP-1), e insulina o composición de insulina administrable por vía oral para suministro intestinal. Generalmente, una dosis total de los medicamentos anti-diabéticos anteriormente descritos puede variar de 0,1 a 1.000 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.
- 10 10 Mezclas de cualquiera de los agentes farmacológicos o terapéuticos anteriormente descritos se pueden usar en las composiciones y combinaciones terapéuticas de estas otras realizaciones de la presente invención.
- 15 15 Las composiciones y combinaciones terapéuticas de la presente invención se pueden administrar a un mamífero que necesita un tratamiento en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la inflamación vascular o disminuir los niveles de proteína c-reactiva. Las composiciones y tratamiento se pueden administrar por cualesquiera medios adecuados que produzcan contacto de estos compuestos con el sitio de acción en el cuerpo, por ejemplo en el plasma, hígado o intestino delgado de un mamífero.
- 20 20 La dosis diaria para las diversas composiciones y combinaciones terapéuticas anteriormente descritas se pueden administrar a un paciente en una sola dosis o en su dosis múltiple, según se deseé. Las subdosis se pueden administrar de 2 a 6 veces por día, por ejemplo. Se pueden usar dosis de liberación sostenida. En donde el(los) inhibidor(es) de absorción de esteroles y otro agente terapéutico se administran en dosis separadas, el número de dosis de cada componente dado por día podrían no necesariamente ser el mismo, por ejemplo, un componente puede tener una mayor duración de actividad y por lo tanto necesitará administrarse con menos frecuencia.
- 25 25 Las composiciones, combinaciones terapéuticas o medicamentos de la presente invención pueden comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, uno o más excipientes y/o uno o más aditivos. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso de ingrediente activo (uno o más compuestos de las fórmulas I-XII), y preferiblemente de 5 a aproximadamente 95 por ciento del ingrediente activo.
- 30 30 Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos. Ejemplos no limitativos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen sólidos y/o líquidos tales como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, etanol, glicerol, agua y similares. La cantidad de vehículo en la composición del tratamiento o combinación terapéutica puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición de tratamiento o combinación terapéutica. Ejemplos no limitativos de excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas compatibles no tóxicas, aglutinantes como almidón, polivinilpirrolidona o éteres de celulosa, disgregantes, tales como glicolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada o croscarmelosa sódica, tampones (reguladores de pH), conservantes, antioxidantes, lubricantes, saborisantes, espesantes, agentes colorantes, agentes humectantes, tales como lauril-sulfato sódico, emulsionantes y similares. La cantidad de excipiente o aditivo se puede añadir de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95 por ciento en peso del peso total de la composición de tratamiento o combinación terapéutica. Un experto en la técnica entenderá que la cantidad de vehículo(s), excipientes y aditivos (si están presentes) puede variar. Agentes adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación de varias composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>a</sup>. Edición, (2000), Lippincott Williams & Wikins, Baltimore, MD.
- 35 35 Las preparaciones de forma sólida útiles incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un ejemplo de una preparación de formulación de dosis de forma sólida preferida se proporciona más adelante.
- 40 40 Las preparaciones de forma líquida útiles incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.
- 45 45 Las preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que puede estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte por ejemplo, nitrógeno.
- 50 50 También útiles son las preparaciones de forma sólida que se pretende que sean convertidas antes de usarse, en preparaciones de forma líquida ya es para administración oral o parenteral. Muchas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
- 55 55 Las compuestas de la invención también pueden suministrarse en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o de depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

# ES 2 312 624 T3

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

## *Procedimientos analíticos para la medición de CRP*

5 *Procedimiento:* Para medir proteína c-reactiva (CRP) en suero usando nefelómetro II de Behring

### *Principio*

10 Partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos para CRP se aglutan cuando se mezclan muestras que contienen CRP. La intensidad de la luz dispersa en el nefelómetro es proporcional a la concentración de CRP en la muestra. Los resultados se evalúan comparando con un patrón de concentraciones conocidas de CRP (y ASL y RF). Conservante: Azida de sodio (<1 g/l).

15 Los controles de reumatología de N/T son suministrados listos para usarse y son estables hasta la fecha que indica la etiqueta cuando se almacenan a 2-8°C. Una vez abiertos, son estables durante 14 días cuando se en envase hermético a 2-8°C. Los reactivos N-CRP Latex Mono Nº de catálogo OQIY 20/21 (suspensión de partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos monoclonales de ratón para CRP), Reactivo N-suplementario/de precipitación, Nº de catálogo OUMU (solución tampón de fosfato que contiene cloruro de sodio), patrón SL de reumatología N, Nº 20 de catálogo OQKZ13 (que contiene la concentración de CRP listada en el prospecto del paquete), diluyente N, Nº de catálogo 6 (solución salina tamponada con fosfato), y tampón de reacción N, Nº de catálogo OUMS61 (solución de polietilenglicol y cloruro de sodio en tampón de fosfato) están disponibles de Behring Diagnostics, Inc.

25 El nefelómetro II de Behring está disponible de Behring Diagnostics, Inc. Somerville, NJ.

### *Métodos de ensayo*

#### *Muestras de remolino*

30 Seleccionar el menú de “Rutina” y seleccionar “INTRODUCIR LISTA DE TRABAJO”

Introducir la identificación apropiada del paciente como estudio/secuencia/ID.

35 Seleccionar valoración Nº 71 para medición de CRP.

Cuando todas las muestras que se han de valorar han sido requeridas, salir del menú de “RUTINA”.

40 Seleccionar el icono de “CARGANDO”. Cargar los reactivos y muestras en el analizador en las posiciones apropiadas.

Seleccionar los controles de revisión de “LAB JOURNAL”.

45 A la interfaz: resaltar los resultados que han de ser enviados. Seleccionar el icono de marca de verificación. Una marca de verificación aparecerá enseguida de los resultados que han de ser enviados. Cuando los resultados hayan sido enviados al ordenador central aparecerá una H a la derecha. Seleccionar el icono de impresora para imprimir los resultados.

50 Para cualquier valor de CRP que da una concentración <0,2 mg/L, la muestra es reordenada usando la valoración de alta sensibilidad Nº 99.

Los resultados se calculan automáticamente usando una función logit-log.

#### *Intervalo de referencia: 0,0-8,4 mg/L*

55 El intervalo de referencia establecido analizando 216 muestras de suero escogidas de forma aleatoria de una población de pacientes de edades y géneros variables.

60 *Informe de resultados*

Los valores de CRP mayores que o iguales a 0,2 mg/L se registran con un decimal.

65 Los valores de CRP menores que 0,2 mg/L que han sido analizados usando el método de alta sensibilidad se registran con 3 decimales.

# ES 2 312 624 T3

## *Notas de procedimiento*

Los reactivos no se deben usar después de las fechas de caducidad. Los reactivos y muestras no necesitan utilizarse a temperatura ambiente. El aparato permite el uso directo de reactivos y muestras almacenados a 2-8°C.

5

## *Limitaciones en el procedimiento*

La sensibilidad de la valoración se determina mediante el límite inferior de la curva de referencia y por lo tanto 10 depende de la concentración de CRP del patrón. Por lo tanto, es posible tener una diferente sensibilidad para cada curva de referencia.

El intervalo de medición está diseñado para medir las concentraciones de CRP hasta 1100 mg/L usando la dilución de 1:2000.

15

Las muestras con concentraciones de CRP mayores que 1100 mg/L se deben diluir con diluyente N antes de ser valoradas en el nefelómetro. Este factor de dilución se debe usar para corregir la concentración de CRP.

20

La hemoglobina hasta 350 mg/dL demostró que no había interferencia significativa.

25

Muestras altamente lipémicas (triglicérido >500 mg/dL) que no pueden ser clarificadas por centrifugación (10 minutos a 15000 g) deben ser excluidas de la valoración.

30

## *Formulación*

La siguiente formulación ilustra una de las formas de dosis de esta invención. En la formulación, el término “compuesto activo I” designa un inhibidor de absorción de esteroles o 5 $\alpha$ -estanol tales como los que se describieron anteriormente en la presente memoria.

35

## *Comprimidos*

Nº	Ingrediente	mg/comprimido
1	Compuesto activo I	10
2	Lactosa monohidrato NF	55
3	Celulosa microcristalina NF	20
4	Povidona USP	4
5	Croscarmelosa sodio USP	6
6	Lauril-sulfato de sodio NF	2
7	Estearato de magnesio NF	1
Total		100

En la presente invención, el comprimido anteriormente descrito puede ser co-administrado con un comprimido, cápsula, etc., que comprende una dosis de compuesto activo II, por ejemplo un agente terapéutico, tal como un agente cardiovascular o un modificador de la sangre como se describió anteriormente.

50

## *Método de fabricación*

55

Se mezcla el producto Nº 4 con agua purificada en un mezclador adecuado para formar una solución aglutinante. Se rocía la solución de el aglutinante y agua en los productos 1, 2 y 6 y una porción de producto 5 en un procesador de lecho fluidizado para granular los ingredientes. Se continúa la fluidización para secar los gránulos húmedos. Se tamizan los gránulos secos y se mezclan con el producto Nº 3 y el resto de producto Nº 5. Se añade el producto Nº 7 y se mezcla. Se comprime la mezcla hasta un tamaño y peso apropiados en una máquina adecuada de formación de comprimidos.

60

Para la coadministración de comprimidos o cápsulas separadas, son bien conocidos en la técnica formulaciones representativas que comprenden un inhibidor de absorción del colesterol, tales como los que se describieron anteriormente y son bien conocidas en la técnica formulaciones representativas que comprenden otros agentes cardiovasculares o modificadores de la sangre, tales como los que se describieron anteriormente. Se contempla que cuando los dos ingredientes activos se administran como una sola composición, las formas de dosificación anteriormente descritas para los inhibidores de absorción de esteroles pueden ser fácilmente modificadas usando el conocimiento de un experto en la técnica.

Puesto que la presente invención se refiere al tratamiento de la inflamación vascular o al control o disminución de nivel de proteína c-reactiva mediante tratamiento con una combinación de ingredientes activos, en donde los ingredientes activos se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. Es decir, se contempla un kit en donde están reunidas dos unidades separadas: 5 una composición farmacéutica que comprende por lo menos un inhibidor de absorción de esteroles como se describió anteriormente y uno o más agentes terapéuticos, tales como agentes cardiovasculares, modificadores de la sangre u otros ingredientes activos como se describió anteriormente. El kit preferiblemente incluirá instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se deben administrar en forma de dosificaciones diferentes (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran 10 a diferentes intervalos de dosificación.

Las composiciones de tratamiento y las combinaciones terapéuticas de la presente invención pueden tratar la inflamación vascular y/o controlar o disminuir el nivel de proteína c-reactiva en la sangre y pueden ser útiles en el tratamiento, así como en la prevención de estados vasculares tales como aterosclerosis, hipercolesterolemia y sitostolemia, accidente vascular cerebral (ictus), obesidad y niveles de esteroles y/o 5 $\alpha$ -estanoles inferiores en el plasma 15 en un sujeto en particular en seres humanos, tales como fitosteroles (tal como fitosterol, campesterol, sigmaesterol y avenosterol), 5 $\alpha$ -estanoles (tal como colestanol, 5 $\alpha$ -campestanol, 5 $\alpha$ -sitostanol), colesterol y sus mezclas. La concentración en el plasma se puede disminuir administrando a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de por lo menos una composición de tratamiento o combinación terapéutica que comprende por lo menos un inhibidor 20 de la absorción de esteroles anteriormente descrito. La disminución de la concentración en plasma de los esteroles puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 por ciento y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento. Los métodos de medición de colesterol de sangre total en el suero y colesterol LDL total son bien conocidos por los expertos en la técnica y por ejemplo incluyen los descritos en la solicitud de patente 25 PCT WO 99/38498 en la página 11, incorporada en la presente memoria como referencia. Los métodos para determinar los niveles de otros esteroles en el suero se describen en H. Gylling *et al.*, "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", *J. Lipid Res.* 40: 593-600 (1999), incorporado en la presente memoria como referencia.

La invención se ilustra con el siguiente ejemplo de preparación de un compuesto de la fórmula (II) que, sin embargo, 30 no debe considerarse como limitativos de la invención a sus detalles. A menos que se indique de otra manera, todas las partes y porcentajes en el siguiente ejemplo, así como en toda la memoria, son en peso.

#### Ejemplo

##### 35 *Preparación del compuesto de la fórmula (II)*

Etapa 1): A una solución de (S)-4-fenil-2-oxazolidinona (41 g, 0,25 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (2,5 g, 0,02 mol) y trietilamina (84,7 ml, 0,61 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió 40 4-(cloroformil)butirato de metilo (50 g, 0,3 mol) en forma de una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (375 ml) gota a gota durante 1 hora, y la reacción se dejó calentar a 22°C. Después de 17 horas, se añadió agua y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2N, 100 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NaOH (10%), NaCl (saturado) y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un producto semicristalino.

Etapa 2): A una solución de TiCl<sub>4</sub> (18,2 ml, 0,165 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) a 0°C, se añadió isopropóxido de titanio (16,5 ml, 0,055 mol). Después de 15 minutos, el producto de la etapa 1 (49,0 g, 0,17 mol) se añadió en forma 45 de una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Después de 5 minutos, se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a -20°C, y se añadió 4-benciloxibencilidin(4-fluoro)anilina (114,3 g, 0,37 mol) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente 50 durante 4 horas a -20°C, después se añadió ácido acético como una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gota a gota durante 15 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2N). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, las capas se separaron, se lavaron con agua, se separaron y la capa orgánica se secó. El producto crudo se cristalizó en etanol/agua para obtener el compuesto intermedio puro.

Etapa 3): A una solución del producto de la etapa 2 (8,9 g, 14,9 mmol) en tolueno (100 ml) a 50°C, se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (7,50 ml, 30,3 mmol). Después de 0,5 horas, se añadió TBAF sólido (0,39 g, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a 22°C, se añadió CH<sub>3</sub>OH (10 ml). La mezcla de reacción se lavó con HCl (1N) NaHCO<sub>3</sub> (1N) y NaCl (saturado), y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.

Etapa 4): A una solución del producto de la etapa 3 (0,94 g, 2,2 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (3 ml), se añadió agua (1 ml) y LiOH.H<sub>2</sub>O (102 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 1 hora y después se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O adicional (54 mg, 1,3 mmol). Después de un total de 2 horas, se añadió HCl (1N) y EtOAc, las capas se separaron, la capa orgánica se secó y se concentró bajo vacío. A una solución del producto resultante (0,91 g, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 65 a 22°C, se añadió ClCOCOCl (0,29 ml, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. El disolvente se separó bajo vacío.

## ES 2 312 624 T3

Etapa 5): A una suspensión eficientemente agitada de cloruro de 4-fluorofenilzinc (4,4 mmol) preparada a partir de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1M en THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) y  $ZnCl_2$  (0,6 g, 4,4 mmol) a 4°C, se añadió tetrakis(trifenil-fosfin)paladio (0,25 g, 0,21 mmol) seguido por el producto de la etapa 4 (0,94 g, 2,2 mmol) como una solución en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y después durante 5 horas a 22°C. Se añadió HCl (1N, 5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a un aceite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 1-(4-fluorofenil)-4(S)-(4-hidroxifenil)-3(R)-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-azetidinona:

HRMS calculado para  $C_{24}H_{19}F_2NO_3$  = 408,1429, encontrado 408,1411.

Etapa 6): Al producto de la etapa 5 (0,95 g, 1,91 mmol) en THF (3 ml), se añadió (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo-[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se enfrió a -20°C. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota complejo de borohidruro-sulfuro de dimetilo (2M en THF, 0,95 ml, 1,7 mmol) durante 0,5 horas. Después de un total de 1,5 horas, se añadió  $CH_3OH$  seguido por HCl (1N) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc para obtener 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4(S)-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2-azetidinona (compuesto 6A-1) en forma de un aceite.  $^1H$  en  $CDCl_3$  d  $H_3$  = 4,68,  $J$  = 2,3 Hz. Cl ( $M^+H$ ) 500.

El uso de (S)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol da la 3(R)-hidroxipropil-azetidinona correspondiente (compuesto 6B-1).  $^1H$  en  $CDCl_3$  d  $H_3$  = 4,69.  $J$  = 2,3 Hz. Cl ( $M^+H$ ) 500.

A una solución del compuesto 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) en etanol (2 ml), se añadió Pd al 10%/C (0,03 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una presión (4,2 kg/cm<sup>2</sup>) de  $H_2$  gaseoso durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se concentró para obtener el compuesto 6A. P.f. 164-166°C; Cl ( $M^+H$ ) 410.  $[\alpha]^{25}_D$  = -28,1° (c 3,  $CH_3OH$ ). Análisis elemental calculado para  $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ : C 70,41; H 5,17; N 3,42; encontrado C 70,25; H 5,19; N 3,54.

Si trata de manera similar el compuesto 6B-1 para obtener el compuesto 6B.

P.f. 129,5-132,5°C; Cl ( $M^+H$ ) 410. Análisis elemental calculado para  $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ : C 70,41; H 5,17; N 3,42; encontrado C 70,30; H 5,14; N 3,52.

Etapa 6' (alternativa): A una solución del producto de la etapa 5 (0,15 g, 0,3 mmol) en etanol (2 ml), se añadió Pd al 10%/C (0,03 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo una presión (4,2 kg/cm<sup>2</sup>) de  $H_2$  gaseoso durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se concentró para dar una mezcla 1:1 de los compuestos 6A y 6B.

### 35 *Estudio en pacientes con hipercolesterolemia*

Se realizó un análisis de los resultados de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo en pacientes con hipercolesterolemia (n=668). Después de seguir las directrices de dieta de NCEP, un lavado de fármaco y 4 semanas y un período de pre-inclusión con placebo, de tipo ciego sencillo, los pacientes con línea basal  $LDL \geq 145$  a  $\leq 350$  mg/dl se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes grupos administrados diariamente durante 12 semanas consecutivas: una formulación de comprimido como se describió anteriormente que tenía 10 miligramos del compuesto de la fórmula (II) "Composición A"; SIMVASTATINA 10, 20, 40 u 80 mg (disponible de Merck & Co., Inc.); co-administración de la composición A + SIMVASTATINA 10, 20, 40 u 80 mg; o placebo.

Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 1 siguiente.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

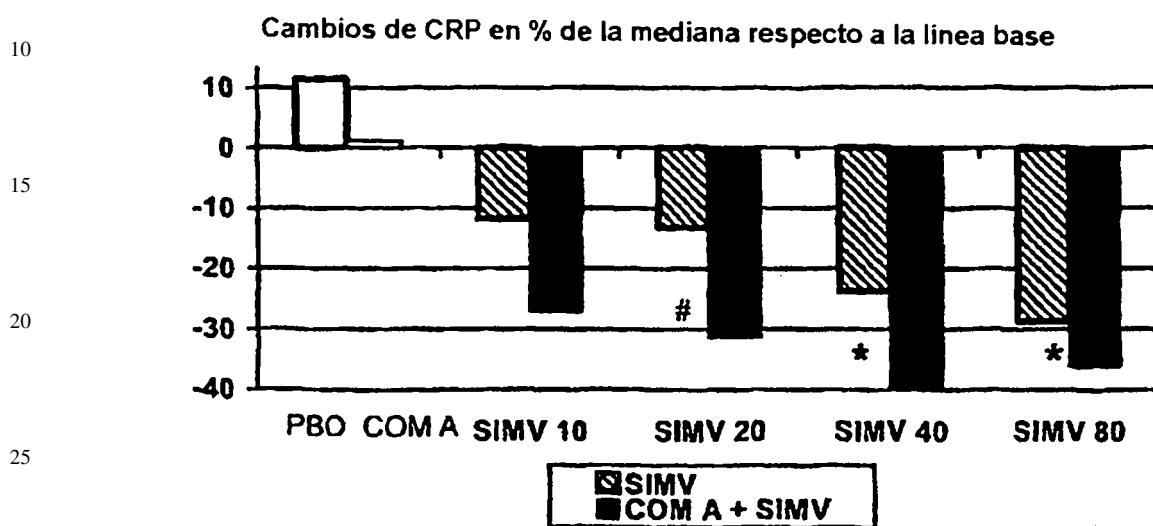
55

60

65

TABLA 1

\*P<0,05 para la composición A + SIMVASTATINA frente a SIMVASTATINA a cada nivel de dosis; #P=0,09 frente a SIMVASTATINA 20.



Sujetos agrupados tratados con la composición A + SIMVASTATINA tenían LDL-C disminuido a partir de la línea basal en 49,9% frente a sujetos de un grupo tratado con SIMVASTATINA sola (36,1%, P<0,01) y la co-administración de la composición A + SIMVASTATINA fue superior a la estatina sola a cada dosis de SIMVASTATINA. En general, el valor de la mediana en porcentaje de disminuciones de CRP a partir de la línea basal fue casi 2 veces mayor con la composición A + SIMVASTATINA de un grupo frente SIMVASTATINA sola de un grupo (-34,8% frente a -18,2%, P<0,01). La mediana de CRP disminuyó en la composición A + SIMVASTATINA a 0,180 mg/dl y con SIMVASTATINA a 0,215 mg/dl (p=0,03). Las disminuciones por la composición A + SIMVASTATINA fueron comparables con SIMVASTATINA 80.

40

45

50

55

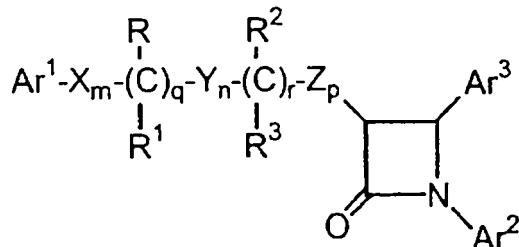
60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. El uso de una combinación de: (1) por lo menos un inhibidor de absorción de esteroles o por lo menos un inhibidor de la absorción de  $5\alpha$ -estanol y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la inflamación vascular en un sujeto que tiene un nivel en sangre de proteína c-reactiva mayor que 0,4 mg/dL.

10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (I):



(I)

25

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptable, en donde:

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arilo y arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

30 Ar<sup>3</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>5</sup>;

X, Y, y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)- y -C(dialquilo inferior)-;

35 R y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y arilo;

40 q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

45 m, n y p se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que por lo menos uno de q y r es 1, y la suma de m, n, p, q y r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y con la condición de que cuando p es 0 y r es 1, la suma de m, q y n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

50 R<sup>4</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquileno inferior)COOR<sup>6</sup>, -CH=CH-COOR<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;

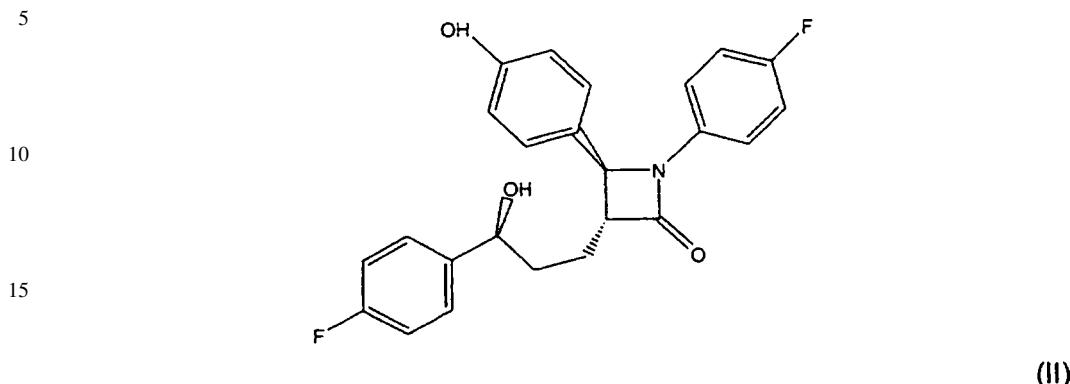
55 R<sup>5</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -(alquileno inferior)COOR<sup>6</sup> y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

60 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo; y

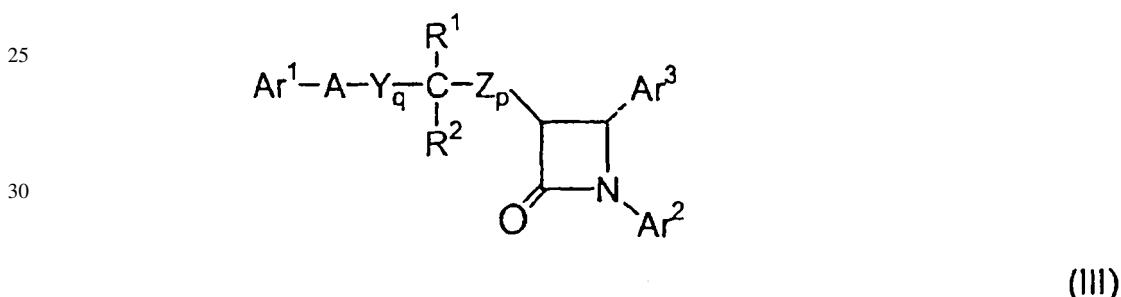
R<sup>9</sup> es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo.

65

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (II) siguiente:



20 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (III):



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (III) anterior:

Ar<sup>1</sup> es arilo sustituido con R<sup>3</sup>;

40 Ar<sup>2</sup> es arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

Ar<sup>3</sup> es arilo sustituido con R<sup>5</sup>;

45 Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)- y -C(dialquilo inferior)-;

A se selecciona de -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup> y -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

50 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y arilo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son =O;

q es 1, 2 ó 3;

55 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R<sup>5</sup> es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>6</sup>, -O(CO)R<sup>6</sup>, -O(CO)OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>9</sup>, -O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>, -NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo inferior, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-arilo, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>-alquilo, S(O)<sub>0-2</sub>-arilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>COOR<sup>6</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o-halógeno, m-halógeno, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, -(alquileno inferior)-COOR<sup>6</sup>, y -CH=CH-COOR<sup>6</sup>;

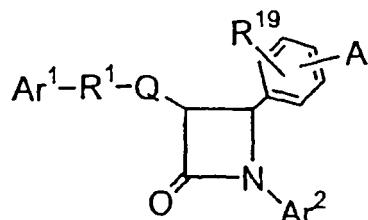
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, hidrógeno, p-alquilo inferior, arilo, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y p-halógeno;

65 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo; y

R<sup>9</sup> es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (IV):

5



(IV)

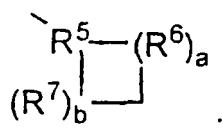
20 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (IV) anterior:

A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo sustituido con R<sup>2</sup>, heteroarilo sustituido con R<sup>2</sup>, heterocicloalquilo benzofusionado sustituido con R<sup>2</sup> y heteroarilo benzofusionado sustituido con R<sup>2</sup>;

25 Ar<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>3</sup>;

Ar<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>4</sup>;

30 Q es un enlace o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro



40 y

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en donde q es 2-6, con la condición de que cuando Q forme un anillo de espiro, q también puede ser cero o 1;

45 -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, en donde G es -O-, -C(O)-, fenileno, -NR<sup>8</sup>- o -S(O)<sub>0-2-</sub>, e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6; -(alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))-; y

50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquileno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6;

R<sup>5</sup> se selecciona de:

55 -CH-, -C(alquilo inferior)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>15</sub>)-, -N- o -N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>;

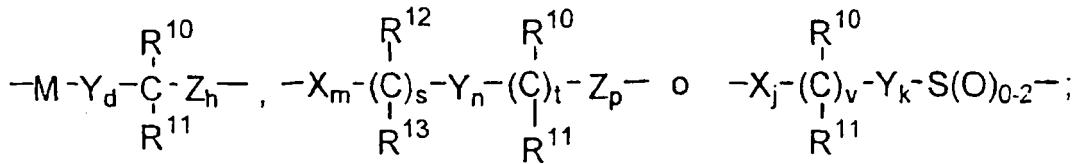
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

60 -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-, -C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), -CH=CH- y -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH-; o R<sup>5</sup> junto con un R<sup>6</sup> adyacente, o R<sup>5</sup> junto con un R<sup>7</sup> adyacente, forman un grupo -CH=CH- o un grupo -CH=C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-;

65 a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero; con la condición de que cuando R<sup>6</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH, a es 1; con la condición de que cuando R<sup>7</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH-, b es 1; con la condición de que cuando a es 2 o 3, los R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes; y con la condición de que cuando b es 2 ó 3, los R<sup>7</sup> pueden ser iguales o diferentes;

# ES 2 312 624 T3

y cuando Q es un enlace, R<sup>1</sup> también se puede seleccionar de:



en donde M es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

X, Y, y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))- y -C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>));

R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>14</sup>, -O(CO)R<sup>14</sup>, -O(CO)OR<sup>16</sup> y -O(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> juntos son =O, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> juntos son =O;

d es 1, 2 ó 3;

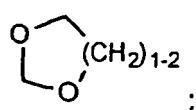
h es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0 ó 1; t es 0 ó 1; m, n y p son independientemente 0-4; con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1; y la suma de m, n, p, s y t es 1-6; con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, s y n es 1-5; y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

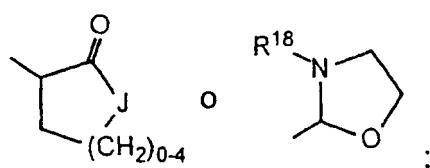
v es 0 o 1;

j y k son independientemente 1-5, con la condición de que la suma de j, k y v es 1-5;

R<sup>2</sup> es 1-3 sustituyentes en los átomos de carbono de anillos seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo sustituido con R<sup>17</sup>, bencilo sustituido con R<sup>17</sup>, sustituido con benciloxi R<sup>17</sup>, ariloxi sustituido con R<sup>17</sup>, halógeno, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>(alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>C(O)(alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-, -NHC(O)R<sup>16</sup>, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)R<sup>16</sup>, -COR<sup>14</sup>, hidroxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>16</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> y -(alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))COOR<sup>14</sup>; cuando R<sup>2</sup> es un sustituyente en el anillo de heterocicloalquilo, R<sup>2</sup> es como se definió, o es =O o



y, donde R<sup>2</sup> es un sustituyente en un nitrógeno del anillo sustituible, es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, arilcarbonilo, hidroxi, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CONR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>,



en donde J es -O-, -NH-, -NR<sup>18</sup>- o -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>14</sup>, -O(CO)R<sup>14</sup>, -O(CO)OR<sup>16</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-OR<sup>14</sup>, -O(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>(CO)R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>(CO)OR<sup>16</sup>, -NR<sup>14</sup>(CO)NR<sup>15</sup>R<sup>19</sup>, NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -COOR<sup>14</sup>, -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -COR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>16</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>14</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -(alquieno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-COOR<sup>14</sup>, -CH=CH-COOR<sup>14</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>14</sup> o -COOR<sup>14</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOH, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OH y halógeno;

# ES 2 312 624 T3

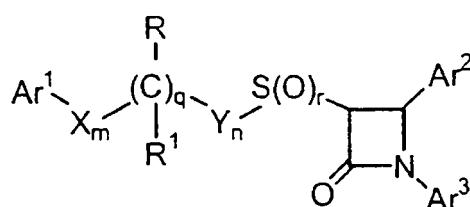
$R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), arilo y alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) sustituido con arilo;

$R^{16}$  es alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), arilo o arilo sustituido con  $R^{17}$ ;

$R^{18}$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ); y

$R^{19}$  es hidrógeno, hidroxi o alcoxi ( $C_1$ - $C_6$ ).

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (V):



(V)

25 o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (V) anterior:

$Ar^1$  es arilo, arilo sustituido con  $R^{10}$  o heteroarilo;

30  $Ar^2$  es arilo o arilo sustituido con  $R^4$ ;

$Ar^3$  es arilo o arilo sustituido con  $R^5$ ;

35  $X$  y  $Y$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH$ (alquilo inferior)- y  $-C$ (di-alquilo inferior)-;

$R$  es  $-OR^6$ ,  $-O(CO)R^6$ ,  $-O(CO)OR^9$  o  $-O(CO)NR^6R^7$ ;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior o arilo;

40 o  $R$  y  $R^1$  juntos son  $=O$ ;

$q$  es 0 o 1;

45  $r$  es 0, 1 o 2;

$m$  y  $n$  son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; con la condición de que la suma de  $m$ ,  $n$  y  $q$  es 1, 2, 3, 4 ó 5;

50  $R^4$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior,  $-OR^6$ ,  $-O(CO)R^6$ ,  $-O(CO)OR^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ ,  $-O(CO)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6(CO)R^7$ ,  $-NR^6(CO)OR^9$ ,  $-NR^6(CO)NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^9$ ,  $-COOR^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ , -(alquileno inferior)COOR<sup>6</sup> y  $-CH=CH-COOR^6$ ;

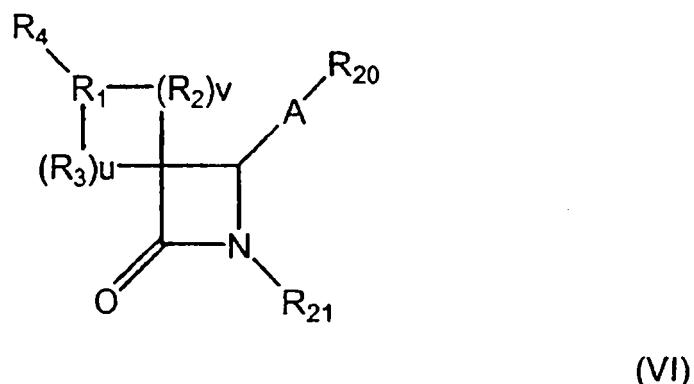
55  $R^5$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-OR^6$ ,  $-O(CO)R^6$ ,  $-O(CO)OR^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ ,  $-O(CO)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6(CO)R^7$ ,  $-NR^6(CO)OR^9$ ,  $-NR^6(CO)NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^9$ ,  $-COOR^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $S(O)_{0-2}R^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , halógeno, -(alquileno inferior)COOR<sup>6</sup> y  $-CH=CH-COOR^6$ ;

60  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo y alquilo inferior sustituido con arilo;

$R^9$  es alquilo inferior, arilo o alquilo inferior sustituido con arilo; y

65  $R^{10}$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior,  $-OR^6$ ,  $-O(CO)R^6$ ,  $-O(CO)OR^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ ,  $-O(CO)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6(CO)R^7$ ,  $-NR^6(CO)OR^9$ ,  $-NR^6(CO)NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^9$ ,  $-COOR^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-S(O)_{0-2}R^9$ ,  $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ ,  $-O(CH_2)_{10}CONR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  y halógeno.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de absorción de esteroles está representado por la fórmula (VI):



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R<sub>1</sub> es

-CH-, -C(alquilo inferior)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>15</sub>)-, -N- o -N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo inferior)-, -C(di-alquilo inferior)-, -CH=CH- y -C(alquilo inferior)=CH-; o R<sub>1</sub> junto con un R<sub>2</sub> adyacente, o R<sub>1</sub> junto con un R<sub>3</sub> adyacente, forman un grupo -CH=CH- o un grupo -CH=(alquilo inferior)-;

u y v son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero; con la condición de que cuando R<sub>2</sub> es -CH=CH- o -C(alquilo inferior)=CH-, v es 1; con la condición de que cuando R<sub>3</sub> es -CH=CH- o -C(alquilo inferior)=CH-, u es 1; con la condición de que cuando v es 2 ó 3, los R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes; y con la condición de que cuando u es 2 ó 3, los R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes;

R<sub>4</sub> se selecciona de B-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)-, en donde m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, en donde Z es -O-, -C(O)-, fenileno, -N(R<sub>8</sub>)- o -S(O)<sub>0-2</sub>-, e es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que la suma de e y r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

B-(alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))-;

B-(alcadienileno (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>))-;

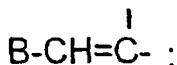
B-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z-(alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, en donde Z es como se definió anteriormente y en donde t es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que la suma de t y el número de átomos de carbono en la cadena de alquenileno es 2, 3, 4, 5 ó 6;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquileno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), f es 1, 2, 3, 4 ó 5 y g es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que la suma de f y g es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-V-(alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))- o B-(alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en donde V y t son como se definió antes, con la condición de que la suma de t y el número de átomos de carbono en la cadena alquenileno es 2, 3, 4, 5 ó 6;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-, en donde Z y V son como se definió anteriormente y a, b y d son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, con la condición de que la suma de a, b y d es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o T-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, en donde T es cicloalquilo 3-6 átomos de carbono y s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o

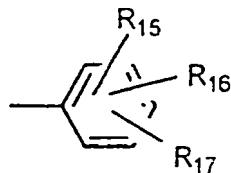
R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman el grupo



B se selecciona de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido con W, en donde heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo y furanilo, y para heteroarilos que contienen nitrógeno, sus N-óxidos, o

5

10

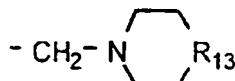


15

20

W es 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, (alcoxiimino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior-alcanodioilo inferior, aliloxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, bencilo, R<sub>7</sub>-bencillo, benciloxi, R<sub>7</sub>-benciloxi, fenoxi, R<sub>7</sub>-fenoxi, dioxolanilo, NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquileno inferior-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquilenoxi inferior-, OH, halógeno, -CN, -N<sub>3</sub>, -NHC(O)OR<sub>10</sub>, -NHC(O)R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>SNH-, (R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>N-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8</sub>, terc.butildimetil-sililoximetilo, -C(O)R<sub>12</sub>, -COOR<sub>19</sub>, -CON(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -CH=CHC(O)R<sub>12</sub>, -alquileno inferior-C(O)R<sub>12</sub>, R<sub>10</sub>C(O)(alquilenoxi inferior)-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)C(O)(alquilenoxi inferior)- y

25



30

para sustitución en átomos de carbono del anillo, y los sustituyentes en los átomos de nitrógeno del anillo de heteroarilo sustituidos, cuando están presentes, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)OR<sub>10</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, OH, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquileno inferior-, N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)-alquilenoxi inferior-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

35

R<sub>7</sub> es 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, -COOH, NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), OH, y halógeno;

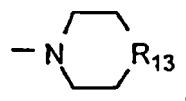
R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior; R<sub>10</sub> se selecciona de alquilo inferior, fenilo, R<sub>7</sub>-fenilo, bencilo o R<sub>7</sub>-bencilo;

40

R<sub>11</sub> se selecciona de OH, alquilo inferior, fenilo, bencilo, R<sub>7</sub>-fenilo o R<sub>7</sub>-bencilo;

R<sub>12</sub> se selecciona de H, OH, alcoxi, fenoxi, benciloxi,

45



50

-N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), alquilo inferior, fenilo o R<sub>7</sub>-fenilo;

R<sub>13</sub> se selecciona de -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(alquilo inferior)- o -NC(O)R<sub>19</sub>;

55

R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y los grupos definidos para W; o

R<sub>15</sub> es hidrógeno y R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub>, junto con los átomos de carbono adyacentes a los cuales están unidos, forman un anillo de dioxolanilo;

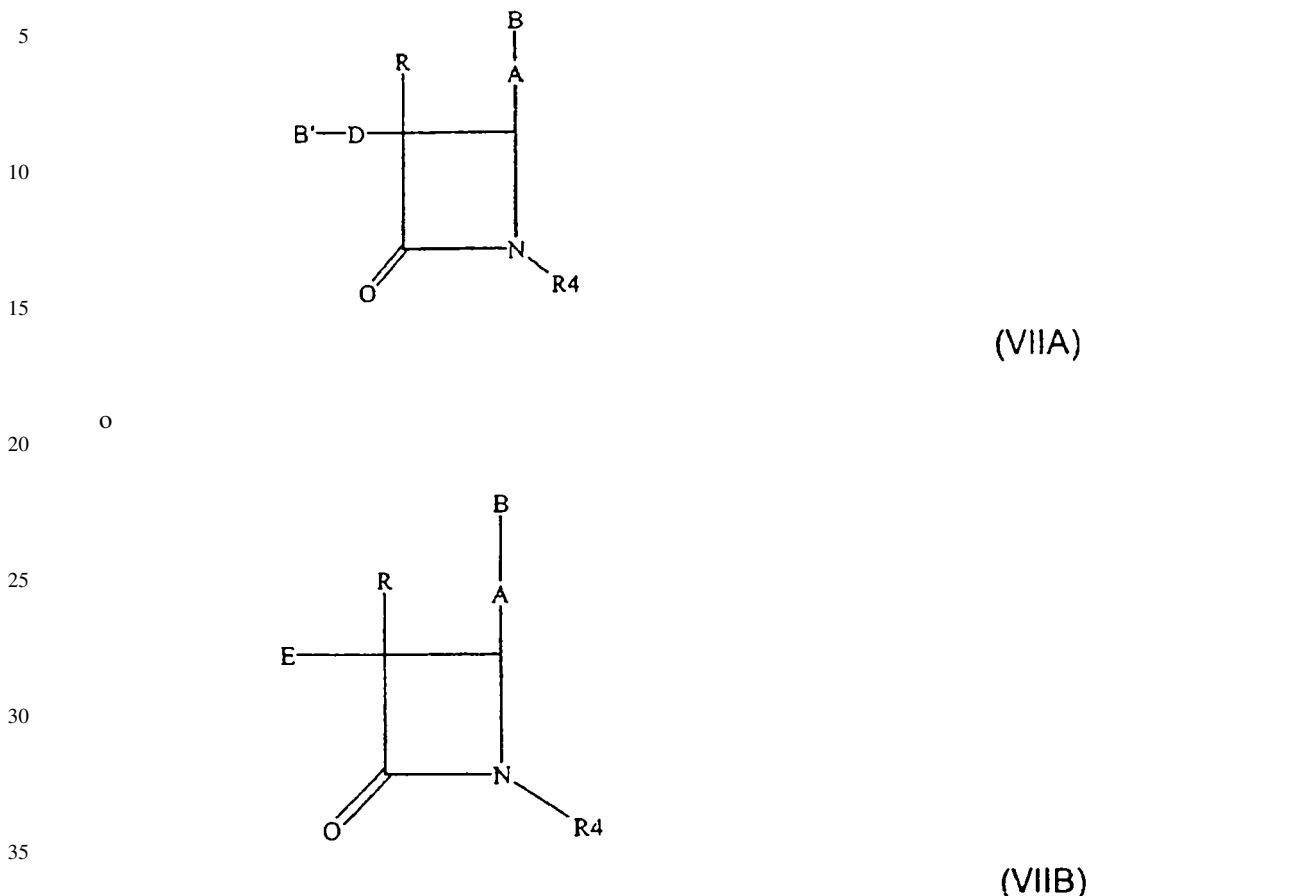
60

R<sub>19</sub> es H, alquilo inferior, fenilo o fenil-alquilo inferior; y

R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, fenilo sustituido con W, naftilo, naftilo sustituido con W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido con W, heteroarilo benzofusionado, heteroarilo benzofusionado sustituido con W y ciclopropilo, en donde el heteroarilo es como se definió antes.

ES 2 312 624 T3

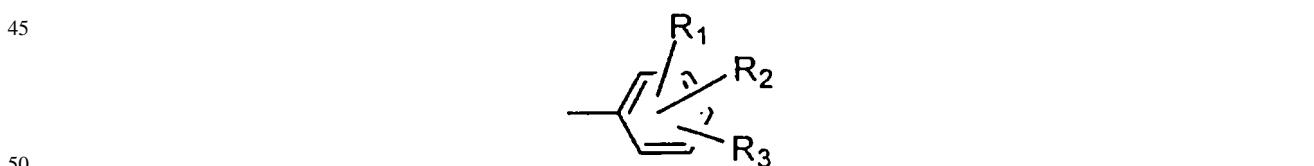
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (VIIA) o (VIIIB):



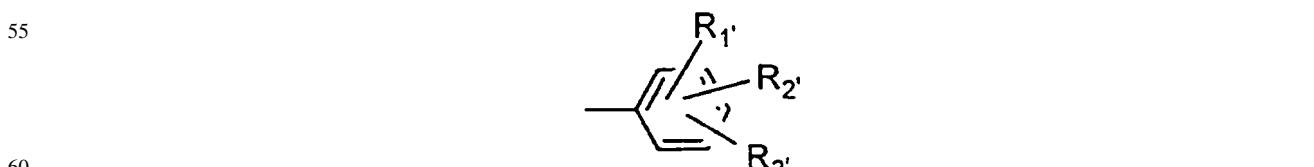
o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

40 A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  o  $-(\text{CH}_2)_p-$  en donde  $p$  es 0, 1, o 2;

B es



B' es



D es  $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$  o  $-(\text{CH}_2)_q-$  en donde  $m$  es 1, 2, 3 ó 4 y  $q$  es 2, 3 ó 4;

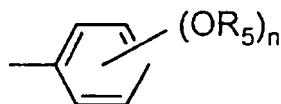
65 E es alquilo ( $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ ) o  $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo}$  ( $\text{C}_9\text{-C}_{19}$ ), en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o que contiene uno o más dobles enlaces;

R es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ ), lineal o ramificado, saturado o que contiene uno o más dobles enlaces, o  $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$ , en donde  $r$  es 0, 1, 2, ó 3;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>1'</sub>, R<sub>2'</sub>, y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, halógeno, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NHC(O)OR<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>O<sub>2</sub>SNH- y -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

5 R<sub>4</sub> es

10



en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

15

R<sub>5</sub> es alquilo inferior; y

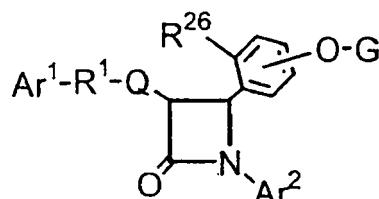
15

R<sub>6</sub> es OH, alquilo inferior, fenilo, bencilo o fenilo sustituido en donde los sustituyentes son 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH; halógeno, alquil inferior-amino y di-alquil inferior amino.

20

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (VIII):

25



30

(VIII)

35

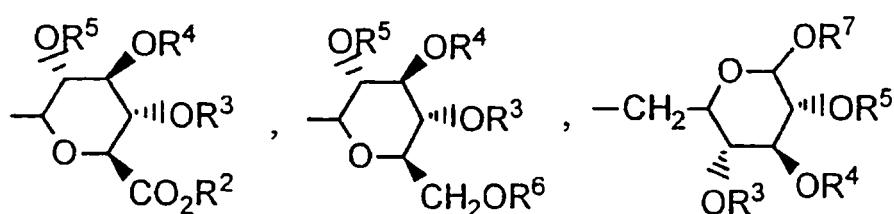
o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, en la fórmula (VIII) anterior,

R<sup>26</sup> es H u OG<sup>1</sup>;

40

G y G<sup>1</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

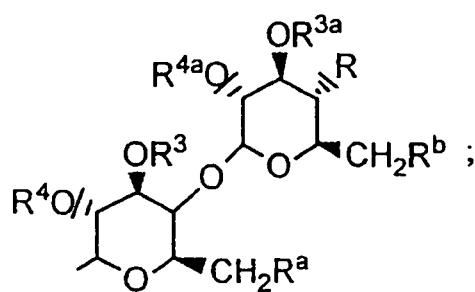
45



50

y

55



60

con la condición de que cuando R<sup>26</sup> es H u OH, G no es H;

65

R, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halógeno, -NH<sub>2</sub>, azido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -W-R<sup>30</sup>;

# ES 2 312 624 T3

W se selecciona independientemente del grupo que consiste en -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -NH-C(O)-N(R<sup>31</sup>)- y -O-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -C(O)arilo;

10 R<sup>30</sup> se selecciona del grupo que consiste en T sustituido con R<sup>32</sup>, T sustituido con R<sup>32</sup>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con R<sup>32</sup> y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>;

15 R<sup>31</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

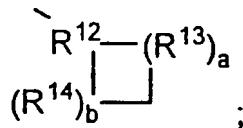
T se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo;

20 R<sup>32</sup> se selecciona independientemente de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, fenoxy, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, metilendioxi, oxo, alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)-N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y pirrolidinilcarbonilo, o R<sup>32</sup> es un enlace covalente y R<sup>31</sup>, el nitrógeno al cual está unido y R<sup>32</sup> forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo sustituidos con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) carbonilo;

25 Ar<sup>1</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>10</sup>;

Ar<sup>2</sup> es arilo o arilo sustituido con R<sup>11</sup>;

30 Q es un enlace o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro



y

40 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en donde q es 2-6, con la condición de que cuando Q forme un anillo de espiro, q también puede ser cero o 1;

45 -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, en donde E es -O-, -C(O)-, fenileno, -NR<sup>22</sup>- o -S(O)<sub>0-2</sub>-, e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6;

50 -alquileno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-; y -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-, en donde V es cicloalquileno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6;

R<sup>12</sup> es:

55 -CH-, -C(alquilo inferior)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>15</sub>)-, -N- o -N<sup>+</sup>O<sup>-</sup>;

60 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-, C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), -CH=CH- y -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH-; o R<sup>12</sup> junto con un R<sup>13</sup> adyacente, o R<sup>12</sup> junto con un R<sup>14</sup> adyacente, forman un grupo -CH=CH- o un grupo -CH=C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

65 a y b son independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos no son cero;

con la condición de que cuando R<sup>13</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH-, a es 1;

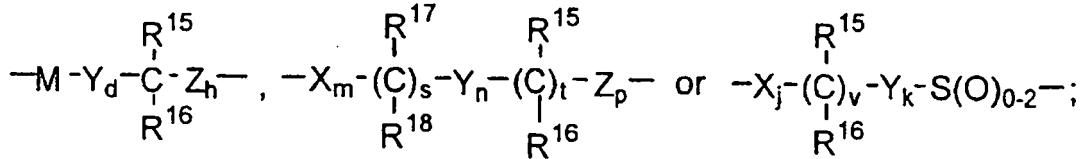
con la condición de que cuando R<sup>14</sup> es -CH=CH- o -C(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))=CH-, b es 1;

# ES 2 312 624 T3

con la condición de que cuando a es 2 o 3, los R<sup>13</sup> pueden ser iguales o diferentes;

y con la condición de que cuando b es 2 o 3, los R<sup>14</sup> pueden ser iguales o diferentes;

5 y cuando Q es un enlace, R<sup>1</sup> también puede ser:



15 M es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

X, Y, y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -C(di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>));

20 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>19</sup>, -O(CO)R<sup>19</sup>, -O(CO)OR<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>19</sup>, -O(CO)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)OR<sup>21</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)NR<sup>20</sup>R<sup>25</sup>, NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -COOR<sup>19</sup>, -CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -COR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, S(O)O<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>19</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -(alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-COOR<sup>19</sup>, -CH=CH-COOR<sup>19</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;

25 R<sup>15</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>19</sup>, -O(CO)R<sup>19</sup>, -O(CO)OR<sup>21</sup> y -O(CO)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;

30 R<sup>16</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo;

o R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos son =O, o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> juntos son =O;

d es 1, 2 o 3;

35 h es 0, 1, 2, 3 o 4;

s es 0 o 1; t es 0 o 1;

m, n y p son independientemente 0-4;

40 con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1;

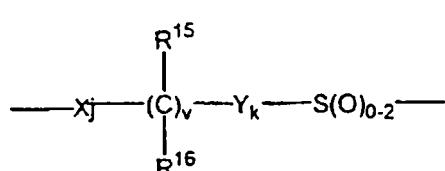
y la suma de m, n, p, s y t es 1-6;

45 con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, s y n es 1-5;

y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

v es 0 o 1; j y k son independientemente 1-5, con la condición de que la suma de j, k y v es 1-5;

50 y cuando Q es un enlace, R<sup>1</sup> es

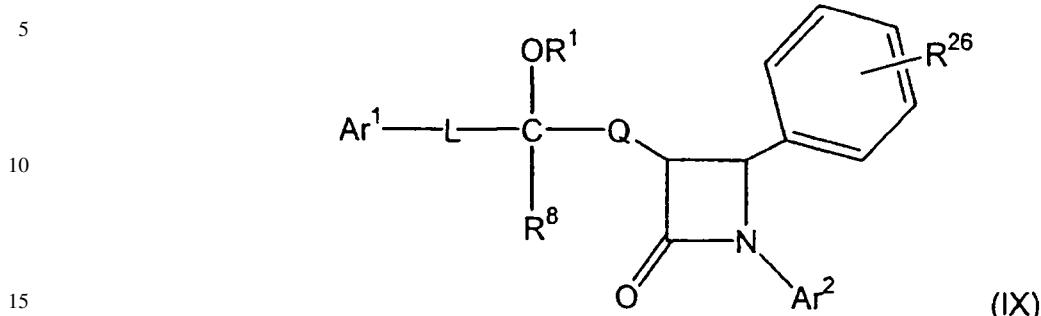


Ar<sup>1</sup> puede ser también piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo; R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con arilo; R<sup>21</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o arilo sustituido con R<sup>24</sup>;

60 R<sup>22</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R<sup>19</sup> o -COOR<sup>19</sup>; R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> son independientemente 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -COOH, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -OH y halógeno;

65 y R<sup>25</sup> es H, -OH o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

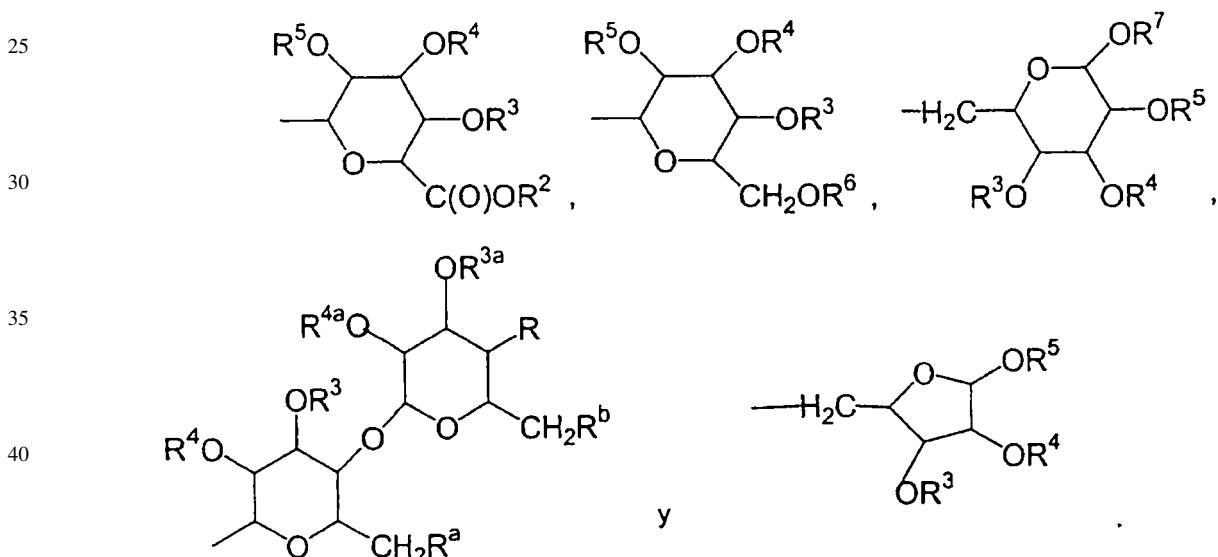
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles está representado por la fórmula (IX):



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde en la fórmula (IX):

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, G, G¹, G², -SO₃H y -PO₃H,

G se selecciona del grupo que consiste en: H,



50 W se selecciona independientemente del grupo que consiste en -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R<sup>31</sup>)-, -NH-C(O)-N(R<sup>31</sup>)- y -O-C(S)-N(R<sup>31</sup>)-;

R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo, arilo y aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)arilo;

55 R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en T, sustituido con R<sup>32</sup>, T sustituido con R<sup>32</sup>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con R<sup>32</sup> y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido con R<sup>32</sup>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

60 R<sup>31</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

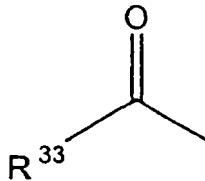
T se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo;

65 R<sup>32</sup> se selecciona independientemente de 1-3 sustituyentes que se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, fenoxi, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), metilendioxi, o xo, alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y pirrolidinilcarbonilo; o R<sup>32</sup> es un enlace

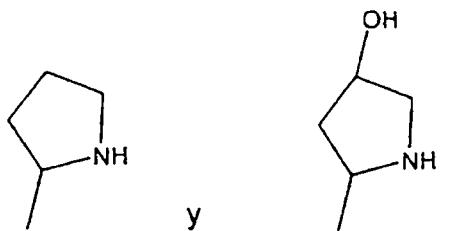
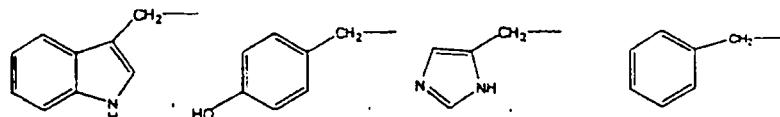
# ES 2 312 624 T3

covalente y R<sup>31</sup>, el nitrógeno al cual está unido y R<sup>32</sup> forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo;

5 G<sup>1</sup> está representado por la estructura:



15 en donde R<sup>33</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo no sustituido, alquilo sustituido con R<sup>34</sup>, (R<sup>35</sup>)(R<sup>36</sup>)alquilo-,

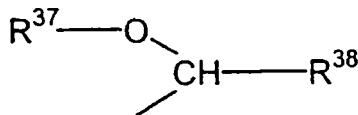


35 R<sup>34</sup> es uno a tres sustituyentes, cada R<sup>34</sup> siendo seleccionados independientemente del grupo que consiste en HOOC-, HS-, (CH<sub>3</sub>)S-, H<sub>2</sub>N-, (NH<sub>2</sub>)NH)C(NH)-, (NH<sub>2</sub>)C(O)- y HOOCCH(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)CH<sub>2</sub>SS-;

R<sup>35</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y NH<sub>2</sub>-;

40 R<sup>36</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, alquilo sustituido con R<sup>34</sup>, cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido con R<sup>34</sup>;

G<sup>2</sup> está representado por la estructura:



50 en donde R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo;

R<sup>26</sup> es uno a cinco sustituyentes, cada R<sup>26</sup> siendo seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- a) H;
- b) -OH;
- c) -OCH<sub>3</sub>;
- d) flúor;
- e) cloro;
- f) -O-G;
- g) -O-G<sup>1</sup>;

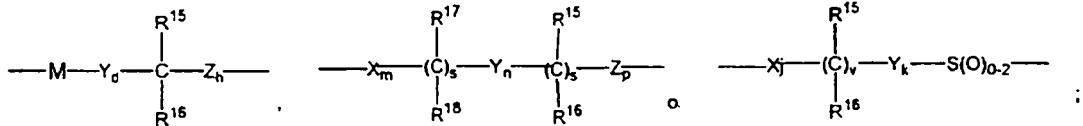
h)  $-\text{O}-\text{G}^2$ ;i)  $-\text{SO}_3\text{H}$ ; y5 j)  $-\text{PO}_3\text{H}$ ;con la condición de que cuando  $\text{R}^1$  es H,  $\text{R}^{26}$  no es H, -OH, -OCH<sub>3</sub> o -O-G;10 Ar<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido con R<sup>10</sup>, heteroarilo o heteroarilo sustituido con R<sup>10</sup>;Ar<sup>2</sup> es arilo, arilo sustituido con R<sup>11</sup>, heteroarilo o heteroarilo sustituido con R<sup>11</sup>;

L se selecciona del grupo que consiste en:

15 a) un enlace covalente;

b)  $-(\text{CH}_2)_q$ , en donde q es 1-6;20 c)  $-(\text{CH}_2)_e-\text{E}-(\text{CH}_2)_r-$ , en donde E es -O-, -C(O)-, fenileno, -NR<sup>22</sup>- o -S(O)<sub>0-2</sub>-, e es 0-5 y r es 0-5, con la condición de que la suma de e y r es 1-6;d) -alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-;25 e)  $-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ , en donde V es cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, f es 1-5 y g es 0-5, con la condición de que la suma de f y g es 1-6; y

f)

35 en donde M es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-; X, Y, y Z se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-; -CH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -C(dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-;R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;40 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>19</sup>, -O(CO)R<sup>19</sup>, -O(CO)OR<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>19</sup>, -O(CO)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)R<sup>20</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)OR<sup>21</sup>, -NR<sup>19</sup>(CO)NR<sup>20</sup>R<sup>25</sup>, -NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -COOR<sup>19</sup>, -CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -COR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>21</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>19</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -(alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-COOR<sup>19</sup>, -CH=CH-COOR<sup>19</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> y halógeno;45 R<sup>15</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OR<sup>19</sup>, -OC(O)R<sup>19</sup>, -OC(O)OR<sup>21</sup>, -OC(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>;50 R<sup>16</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo; oR<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos son =O, o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> juntos son =O;

d es 1, 2 ó 3;

55 h es 0, 1, 2, 3 ó 4;

s es 0 ó 1;

t es 0 ó 1;

60 m, n y p se seleccionan cada uno independientemente de 0-4; con la condición de que por lo menos uno de s y t es 1, y la suma de m, n, p, s y t es 1-6;

con la condición de que cuando p es 0 y t es 1, la suma de m, n y p es 1-5;

65 y con la condición de que cuando p es 0 y s es 1, la suma de m, t y n es 1-5;

v es 0 o 1;

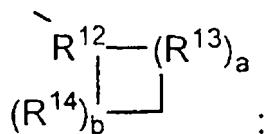
# ES 2 312 624 T3

j y k son cada uno independientemente 1-5, con la condición de que la suma de j, k y v es 1-5;

Q es un enlace,  $-(CH_2)_q-$ , en donde q es 1-6, o, con el carbono del anillo en la posición 3 de la azetidinona, forma el grupo espiro

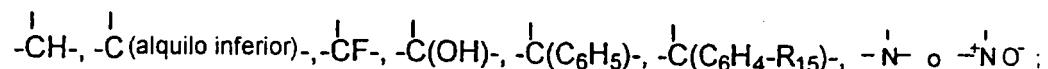
5

10



en donde  $R^{12}$  es

15



20

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)})-$ ,  $-C$  (dialquilo ( $C_1-C_6$ )),  $-CH=CH-$  y  $-C(\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)})=CH-$ ; o

25

$R^{12}$  junto con un  $R^{13}$  adyacente, o  $R^{12}$  junto con un  $R^{14}$  adyacente, forman un grupo  $-CH=CH-$  o un grupo  $-CH=C$  (alquilo ( $C_1-C_6$ ))-;

30

a y b son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3, con la condición de que ambos no son cero;

35

con la condición de que cuando  $R^{13}$  es  $-CH=CH-$  o  $-C(\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)})=CH-$ , a es 1;

con la condición de que cuando  $R^{14}$  es  $-CH=CH-$  o  $-C(\text{alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)})=CH-$ , b es 1;

40

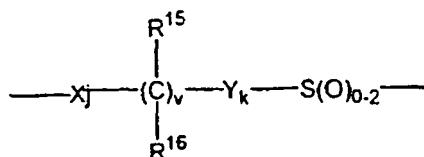
con la condición de que cuando a es 2 ó 3, los  $R^{13}$  pueden ser iguales o diferentes;

y con la condición de que cuando b es 2 ó 3, los  $R^{14}$  pueden ser iguales o diferentes;

y cuando Q es un enlace y L es

45

50



entonces  $Ar^1$  puede ser también piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo;

45

$R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo y alquilo ( $C_1-C_6$ ) arilo sustituido;

50

$R^{21}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo o arilo sustituido con  $R^{24}$ ;

55

$R^{22}$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{19}$  o  $-COOR^{19}$ ;  $R^{23}$  y  $R^{24}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en 1-3 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $-COOH$ ,  $NO_2$ ,  $-NR^{19}R^{20}$ ,  $-OH$  y halógeno; y

60

$R^{25}$  es H,  $-OH$  o alcoxi ( $C_1-C_6$ ).

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el nivel en la sangre de proteína c-reactiva es mayor que 1,0 mg/gL.

65

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el nivel en la sangre de proteína c-reactiva es mayor que 3,4 mg/gL.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un activador de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas.

65

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el por lo menos el activador de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas es un derivado de ácido fíbrico.

## ES 2 312 624 T3

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el derivado de ácido fíbrico se selecciona del grupo que consiste en fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, bezafibrato, clinofibrato, binifibrato, lifibrol y sus mezclas.
- 5 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles se administra a un mamífero en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 miligramos de inhibidor de la absorción de esterol por día.
- 10 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el por lo menos un inhibidor de la biosíntesis de colesterol comprende por lo menos un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.
- 15 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el por lo menos un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa se selecciona del grupo que consiste en lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina y sus mezclas.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un secuestrante de los ácidos biliares.
- 20 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar ácido nicotínico o uno de sus derivados.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un inhibidor de Acil-CoA:Colesterol:O-aciltransferasa.
- 25 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar probucol o uno de sus derivados.
23. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un activador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad.
- 30 24. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un ácido graso omega-3.
- 25 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos una fibra natural soluble en agua.
- 35 26. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos uno de esteroles vegetales, estanoles vegetales o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales.
- 40 27. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar por lo menos un antioxidante o vitamina.
28. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además administrar una cantidad eficaz del inhibidor de la absorción de esteroles y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto es un ser humano.
- 30 30. El uso de una combinación de: (1) por lo menos un inhibidor de la absorción de esteroles o un inhibidor de la absorción de 5 $\alpha$ -estanol y (2) por lo menos un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, para la fabricación de un medicamento útil para disminuir los niveles de proteína c-reactiva vasculares en un mamífero que tienen un nivel en sangre de proteína c-reactiva mayor que 0,4 mg/dL.
31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el nivel en la sangre de proteína c-reactiva se disminuye a 3,4 mg/gL o menos.
- 55 32. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el nivel en la sangre de proteína c-reactiva se disminuye a 1,0 mg/gL o menos.
33. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el nivel en la sangre de proteína c-reactiva se disminuye a 0,4 mg/gL o menos.

60

65