



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 274**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04716913 .1**
96 Fecha de presentación : **03.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1601669**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Compuestos de azetidinona sustituida, formulaciones y uso de los mismos para el tratamiento de hipercolesterolemia.**

30 Prioridad: **07.03.2003 US 452725 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

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

72 Inventor/es: **Burnett, Duane, A. y**
Clader, John, W.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 318 274 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

Compuestos de azetidinona sustituida, formulaciones y uso de los mismos para el tratamiento de hipercolesterolemia.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de azetidinona sustituidos útiles para tratar afecciones vasculares y lipídicas, y a formulaciones y procesos relacionados con los mismos.

La enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica (CHD) representa la causa mayor de muerte y morbilidad vascular en el mundo occidental. Los factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica incluyen hipertensión, diabetes mellitus, historia familiar, género masculino, hábito de fumar y niveles elevados de colesterol en suero. Un nivel total de colesterol excesivo de 225-250 mg/dl se asocia con un aumento importante del riesgo de CHD. El objetivo de la recién revisada lipoproteína de baja densidad NCEP ATP III (LDL-C) para pacientes con CHD o riesgo de CHD equivalente es de <100 mg/dl (2,59 mmol/l), para individuos con dos o más factores de riesgo es de <130 mg/dl (3,37 mmol/l) y para individuos con menos de dos factores de riesgo es de <160 mg/dl (4,14 mmol/l).

La regulación de la homeostasis del colesterol en todo el cuerpo en mamíferos y animales implica la regulación de colesterol de la dieta y la modulación de la biosíntesis de colesterol, la biosíntesis de ácidos biliares y el catabolismo de las lipoproteínas plasmáticas que contienen colesterol. El hígado es el órgano principal responsable de la biosíntesis y el catabolismo del colesterol y, por esta razón, es un determinante esencial de los niveles plasmáticos de colesterol. El hígado es el sitio de síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que se metabolizan posteriormente en lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación. Las lipoproteínas LDL son las lipoproteínas portadoras de colesterol predominantes en el plasma y un aumento en su concentración se correlaciona con un aumento de aterosclerosis. Cuando disminuye la absorción intestinal de colesterol, por cualquier medio, se suministra menos colesterol al hígado. La consecuencia de esta acción es una disminución en la producción de lipoproteína hepática (VLDL) y un aumento en la eliminación hepática del colesterol plasmático, principalmente en forma de LDL. Por lo tanto, el resultado neto de inhibir la absorción intestinal de colesterol es una disminución en los niveles plasmáticos de colesterol y una progresión de la formación de lesiones ateroscleróticas.

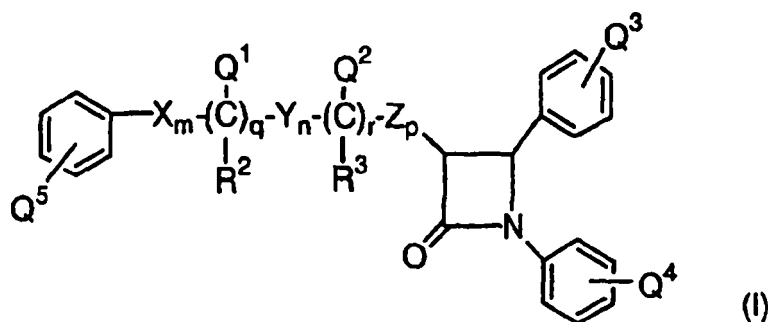
Las Patentes de Estados Unidos N° 5.767.115, 5.624.920, 5.668.990, 5.656.624 y 5.688.787, respectivamente, describen compuestos de azetidinona hidroxisustituidos y compuestos de β -lactama sustituidos útiles para reducir el colesterol y/o para inhibir la formación de lesiones que contienen colesterol en las paredes arteriales de mamíferos. La Patente de Estados Unidos N° 5.756.470, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0137690, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0137689 y la Solicitud de Patente PCT N° WO 2002/066464 describen azetidionas sustituidas con azúcar y azetidionas sustituidas con aminoácido útiles para evitar o tratar aterosclerosis y disminuir los niveles de colesterol en plasma.

Las Patentes de Estados Unidos N° 5.846.966 y 5.661.145, respectivamente, describen tratamientos para inhibir la aterosclerosis y reducir los niveles plasmáticos de colesterol usando dichos compuestos de azetidinona hidroxisustituidos o compuestos de β -lactama sustituidos junto con compuestos inhibidores de la HMG CoA reductasa, que actúan bloqueando la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol hepática).

A pesar de las mejoras recientes en el tratamiento de enfermedades vasculares, sigue existiendo la necesidad de compuestos mejorados, composiciones y tratamientos para hiperlipidemia, aterosclerosis y otras afecciones vasculares que proporcionen un suministro del tratamiento más eficaz.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



ES 2 318 274 T3

o isómeros farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos o ésteres del compuesto de Fórmula (I), donde, en la Fórmula (I) anterior:

X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquil})-$ y $-\text{C}(\text{alquil})_2-$;

Q^1 y Q^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-G}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{L-M}$;

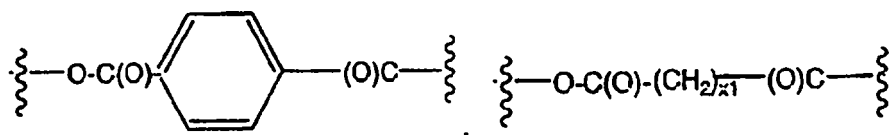
Q^3 es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-G}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9)_2$, $-\text{CHNOR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilarilo})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})_2$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OSi}(\text{alquilo})_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, halo, alcóxialcoxi, alcóxialcoxialcoxi, alcóxycarbonilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, aliloxi, arilo, arilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, aroflo, aroloxi, aroilaroiloxi, arilalcoxycarbonilo, benzoilbenzoiloxi, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalcoxi, dioxolanilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilalcoxi y $-\text{L-M}$;

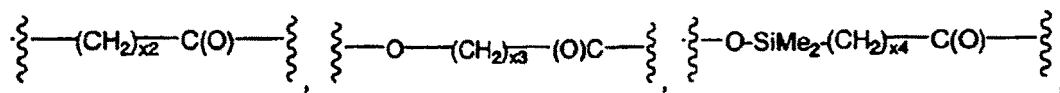
Q^4 es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-G}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9)_2$, $-\text{CHNOR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilarilo})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})_2$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OSi}(\text{alquilo})_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, halo, alcóxialcoxi, alcóxialcoxialcoxi, alcóxycarbonilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, aliloxi, arilo, arilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, aroflo, aroloxi, aroilaroiloxi, arilalcoxycarbonilo, benzoilbenzoiloxi, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalcoxi, dioxolanilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilalcoxi y $-\text{L-M}$;

Q^5 es de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-G}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-OC}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{alquileo } \text{C}_2\text{-C}_{10})\text{-NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9)_2$, $-\text{CHNOR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilarilo})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})_2$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-OSi}(\text{alquilo})_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, halo, alcóxialcoxi, alcóxialcoxialcoxi, alcóxycarbonilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, alcóxycarilalcoxi, aliloxi, arilo, arilalcoxi, ariloxi, arilalcoxi, aroflo, aroloxi, aroilaroiloxi, arilalcoxycarbonilo, benzoilbenzoiloxi, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalcoxi, dioxolanilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilalcoxi y $-\text{L-M}$;

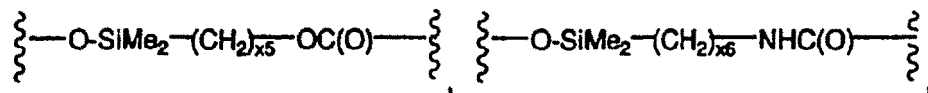
en la que opcionalmente uno o más átomos de carbono del radical $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_{30})-$ de Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 se sustituye independientemente por $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{N}(\text{alquil})-$, $-\text{N}(\text{alquilaril})-$ o $-\text{NH}-$;

G se selecciona entre el grupo que consiste en un resto de azúcar, resto de diazúcar, resto de triazúcar, resto de tetraazúcar, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoacídico, resto de oligopéptido que comprende 2 a 9 aminoácidos, radical trialquilamonio-alquilo y $-\text{S}(\text{O})_2\text{-OH}$, donde opcionalmente el resto de azúcar, resto de diazúcar, resto de triazúcar, resto de tetraazúcar, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoacídico o resto de oligopéptido de G está sustituido con $-\text{L-M}$; L se selecciona entre el grupo que consiste en

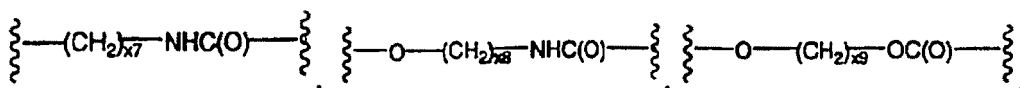




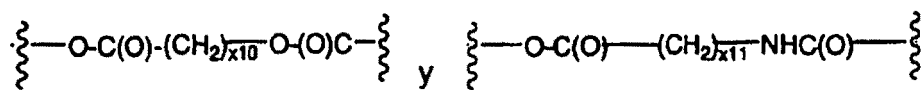
5



10



15



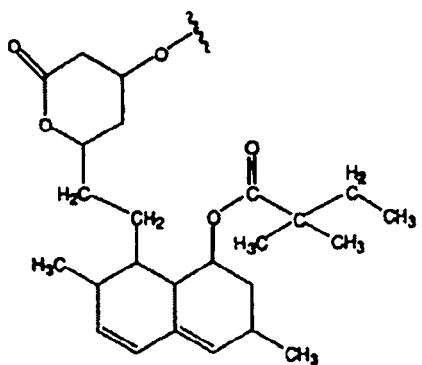
20

y donde Me es metilo;

25

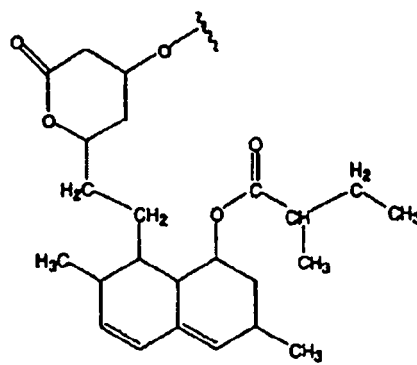
M se selecciona entre el grupo de restos que consiste en

30



(M1),

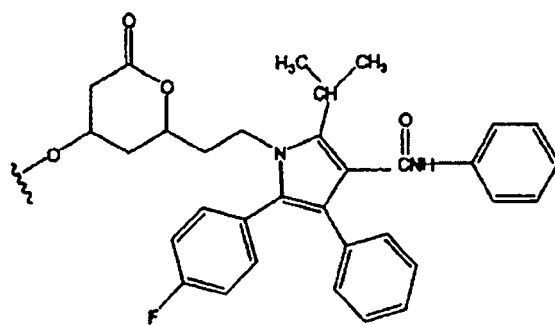
35



(M2),

40

45



(M3),

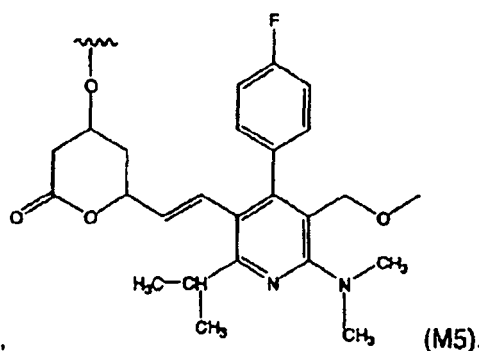
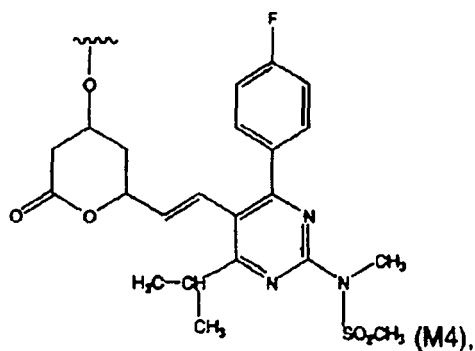
50

55

60

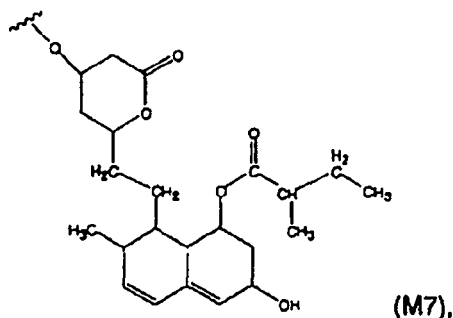
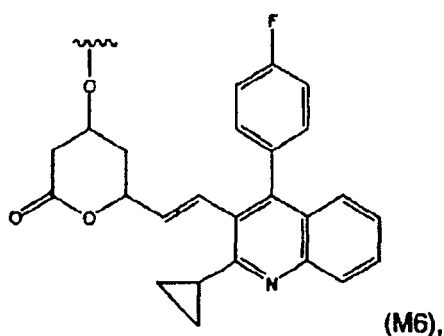
65

5



10

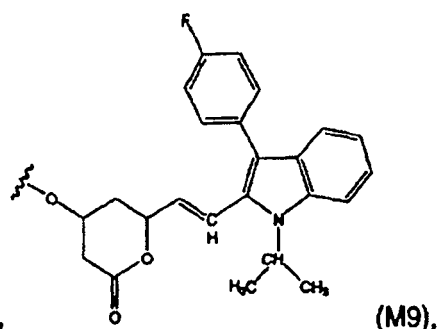
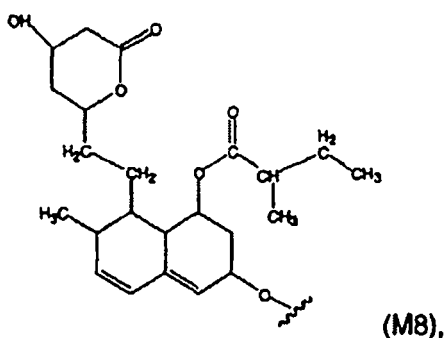
15



20

25

30



35

40

sales farmacéuticamente aceptables de los restos (M1) a (M9) y ácidos libres de los restos (M1) a (M9);

45

R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo y arilo;

50

R^6 , R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo; y

cada R^9 es independientemente alquilo, arilo o arilalquilo

55

cada R^{10} es independientemente H o alquilo;

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

60

m, n y p se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3 ó 4; siempre que al menos uno de q y r sea 1, y la suma de m, n, p, q y r sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y siempre que cuando p es 0 y r es 1, la suma de m, q y n sea 1, 2, 3, 4 ó 5;

x1 es de 1 a 10;

65

x2 es de 1 a 10;

x3 es de 1 a 10;

ES 2 318 274 T3

x4 es de 1 a 10;

x5 es de 1 a 10;

5 x6 es de 1 a 10;

x7 es de 1 a 10;

x8 es de 1 a 10;

10 x9 es de 1 a 10;

x10 es de 1 a 10; y

15 x11 es de 1 a 10;

con la condición de que al menos uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 sea -L-M o el resto de azúcar, resto de diázcara, resto de triázcara, resto de tetraázcara, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoácido o resto de oligopéptido de G esté sustituido con -L-M.

20

También se proporcionan formulaciones o composiciones farmacéuticas para el tratamiento o prevención de una afección vascular, diabetes, obesidad, apoplejía, para reducir la concentración de un esteroles o estanol en plasma de un mamífero, para prevenir la desmielinización o tratar la enfermedad de Alzheimer y/o regular los niveles de péptidos β amiloides en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

También se proporcionan métodos para tratar o prevenir una afección vascular, diabetes, obesidad, apoplejía, para reducir la concentración plasmática de un esteroles o estanol en un mamífero, prevenir la desmielinización o tratar la enfermedad de Alzheimer y/o regular los niveles de péptidos β amiloides en un sujeto, que comprenden la etapa de administrar los compuestos anteriores de Fórmula (I) a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.

30

Excepto en los ejemplos de operación, o cuando se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y similares usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben considerarse modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

35

Descripción detallada

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una nueva clase de compuestos de Fórmula anterior (I), procesos para producir dichos compuestos, formulaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos para prepararlos y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejoría de una o más afecciones o enfermedades asociadas con afecciones vasculares u otras afecciones tales como las analizadas en detalle más adelante.

40

Los compuestos de Fórmula (I) pueden metabolizarse *in vivo* para formar un compuesto inhibidor de la absorción de esteroles y/o estanol y un compuesto inhibidor de la biosíntesis de esteroles. Como se usa en el presente documento, “inhibidor de la absorción de esteroles” significa un compuesto capaz de inhibir la absorción de uno o más esteroides, incluyendo aunque sin limitación colesterol y fitoesteroides (tales como sitoesteroles, campesterol, estigmasterol y avenasterol), cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz (que inhibe la absorción de esteroles) a un sujeto o ser humano. “Inhibidor de la absorción de estanol” significa un compuesto que puede inhibir la absorción de uno o más 5α -estanoles (tales como colestanol, 5α -campestanol, 5α -sitostanol) cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz (que inhibe la absorción de esteroles) a un sujeto o ser humano. El inhibidor de la absorción de esteroles o estanol puede inhibir la absorción de colesterol desde el lumen intestinal a los enterocitos, llevando a una disminución en el suministro de esteroles o estanol intestinal, respectivamente, al hígado. “Inhibidor de la biosíntesis de esteroles” significa un compuesto, tal como un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, que bloquea la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol hepática.

45

50

55

En una realización alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener funcionalidad dual, es decir, pueden presentar propiedades inhibitorias de la absorción de esteroles y/o estanol y también bloquear la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

60

Haciendo referencia ahora a la Fórmula (I), en una realización de la presente invención, X, Y y Z son cada uno -CH₂-.

65

La suma de m, n, p, q y r es preferiblemente 2, 3 ó 4, más preferiblemente 3. También son preferidos los compuestos de Fórmula (I) en la que p, q y n son cada uno cero, r es 1 y m es 2 ó 3.

ES 2 318 274 T3

En una realización, m, n y r son cada uno cero, q es 1, p es 2, y Z es -CH₂-. También son preferidos los compuestos en los que m, n y r son cada uno cero, q es 1, p es 2, y Z es -CH₂-, Q¹ es -OR⁶, donde R⁶ es hidrógeno y Q⁵ es flúor.

R² y R³ son cada uno, preferiblemente, hidrógeno.

En una realización, Q¹ y Q² pueden ser -OR⁶ donde R⁶ es hidrógeno, o un grupo fácilmente metabolizable para dar un hidroxilo (tal como -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ y -O(CO)NR⁶R⁷, definidos anteriormente).

En otra realización Q⁴ es halo o -OR⁶.

En otra realización, Q¹ es -OR⁶ en el que R⁶ es H.

En otra realización más, Q¹ es -L-M.

En otra realización, Q² es -L-M.

En otra realización, Q³ es -L-M.

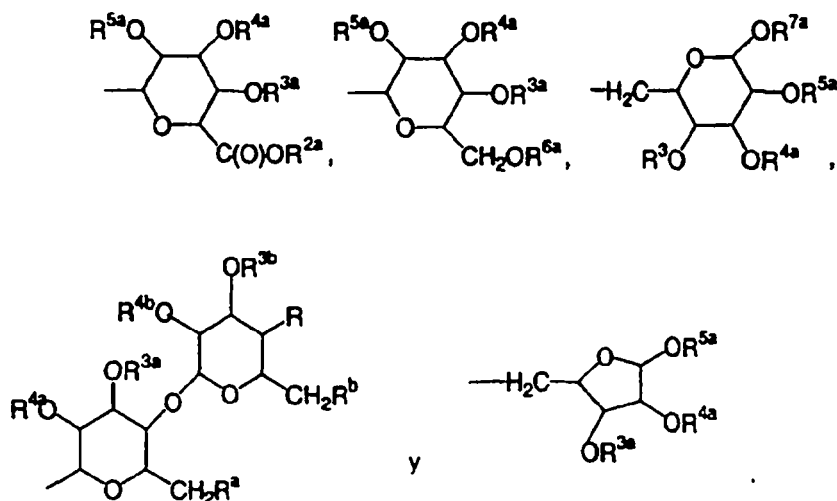
En otra realización, Q⁴ es -L-M.

En otra realización, Q⁵ es -L-M.

En otra realización, Q⁵ es halo.

En otra realización, Q¹, Q², Q³, Q⁴ o Q⁵ es independientemente -(alquileo C₀-C₃₀)-G. En otra realización, Q¹, Q² o Q³ es independientemente -(alquileo C₀-C₃₀)-G. En otra realización, Q¹ o Q³ es independientemente -(alquileo C₀-C₃₀)-G.

En una realización, G se selecciona entre el grupo que consiste en:



(restos de azúcar)

en los que R, R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -NH₂, azido, alcóxialcoxi o -W-R³⁰;

W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- y -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^{2a} y R^{6a} pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acetilo, arilo y arilalquilo;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{3b} y R^{4b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acetilo, arilalquilo, -C(O)alquilo y -C(O)arilo;

R³⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en T sustituido con R³², T-alquilo sustituido con R³², alqueno sustituido con R³², alquilo sustituido con R³², cicloalquilo sustituido con R³² y cicloalquilalquilo sustituido con R³²;

ES 2 318 274 T3

R³¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

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

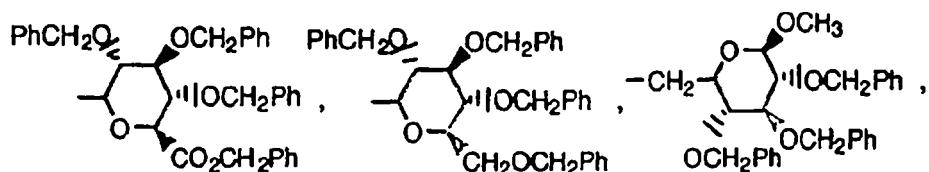
5

R³² es 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente cada uno entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, alcoxi, metilendioxi, oxo, alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHalquilo, -C(O)-N(alquilo)₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-alcoxi y pirrolidinilcarbonilo; o R³² es un enlace covalente y R³¹, el nitrógeno al que está unido y R³² forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo sustituido con alcocarbonilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo.

10

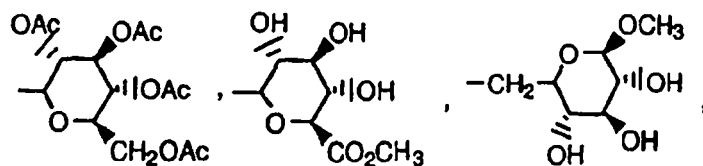
En otra realización, G se selecciona entre:

15



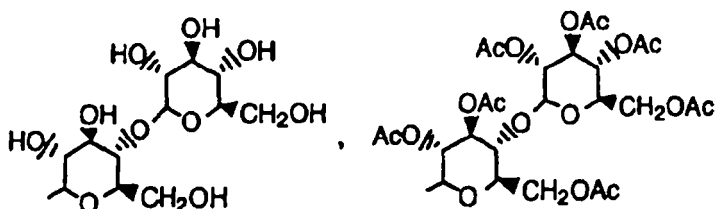
20

25



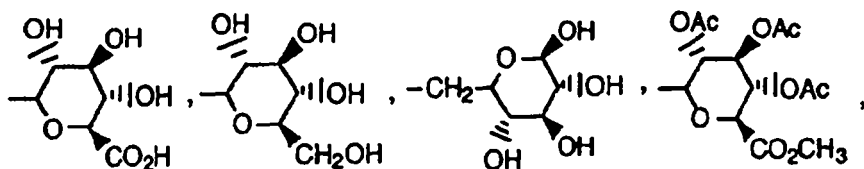
30

35



40

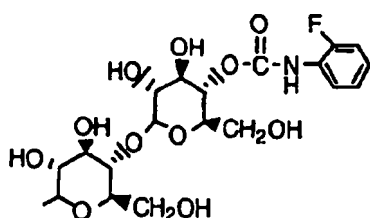
45



50

55

y



60

65

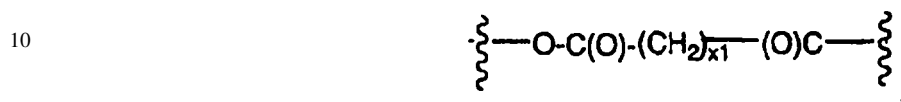
en la que Ac es acetilo y Ph es fenilo.

ES 2 318 274 T3

En otra realización, opcionalmente uno o más átomos de carbono del radical -(alquileo C₀-C₃₀)- de Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ se han reemplazado independientemente por -O-, -C(O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alquilo)-, -N(alquilarilo)- o -NH-, preferiblemente -O-.

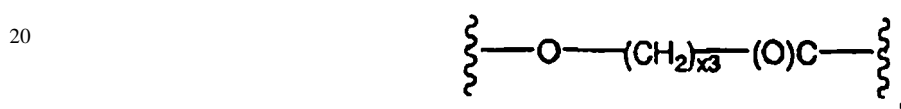
5 El sustituyente -(alquileo C₀-C₃₀)-G está preferiblemente en la posición 4 del anillo de fenilo al que está unido.

En una realización, L es



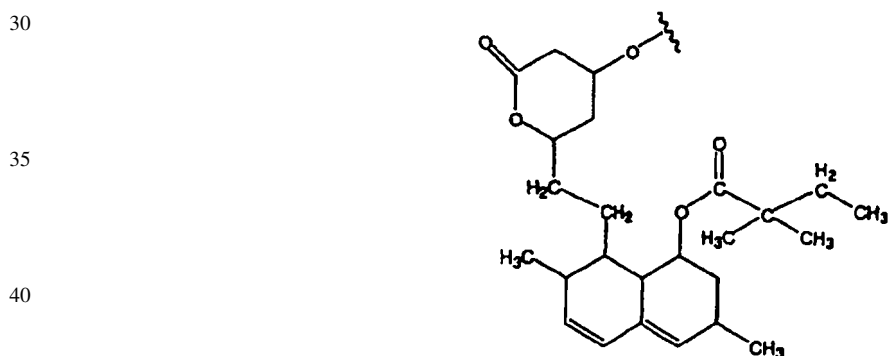
15 en la que X1 es de 1 a 5, preferiblemente 3.

En una realización, L es preferiblemente 3.



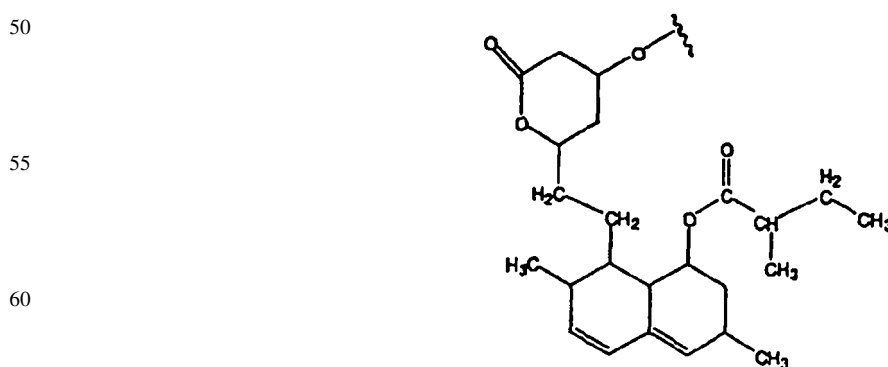
25 en la que X3 es de 1 a 5.

En una realización, M es



45 (M1) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, M es



65 (M2) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

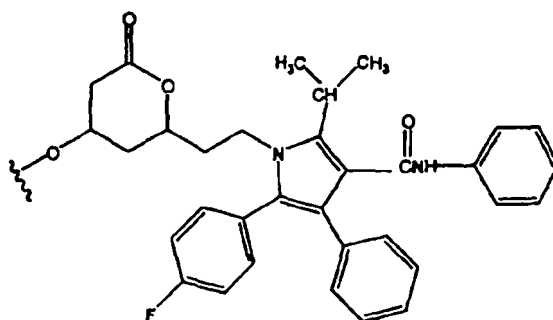
ES 2 318 274 T3

En otra realización, M es

5

10

15



(M3) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

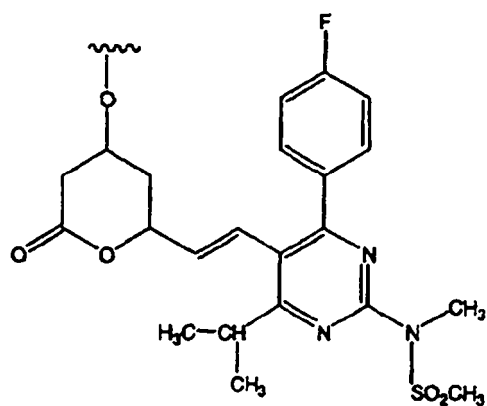
En otra realización, M es

25

30

35

40



(M4) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

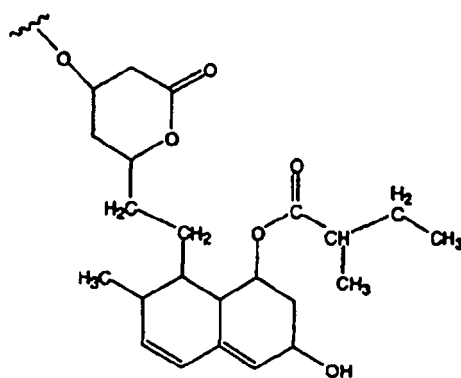
45

En otra realización, M es

50

55

60

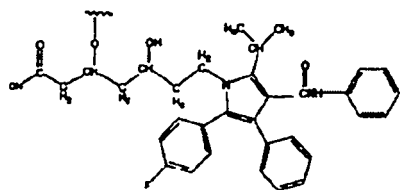


65 (M7) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

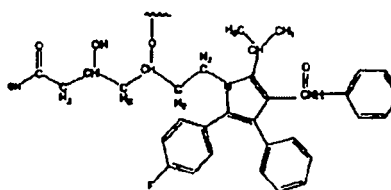
ES 2 318 274 T3

En otra realización, M puede seleccionarse entre ácidos libres obtenidos por apertura del anillo de lactona de M3 a través de M7 o M9, por ejemplo como se muestra a continuación

5

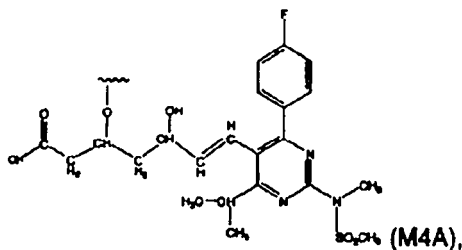


(M3A),

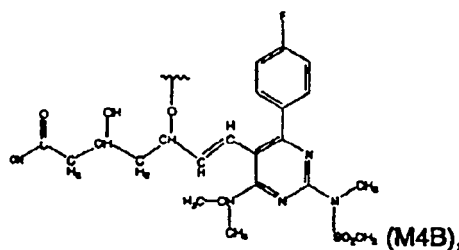


(M3B),

10

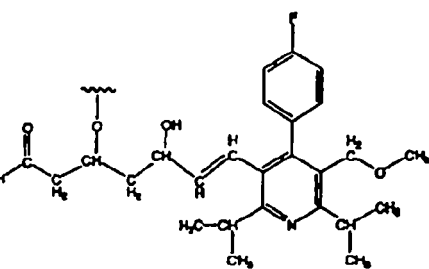


(M4A),

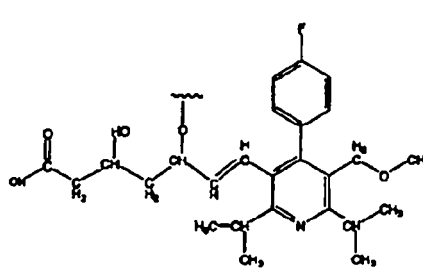


(M4B),

15



(M5A),



(M5B),

25

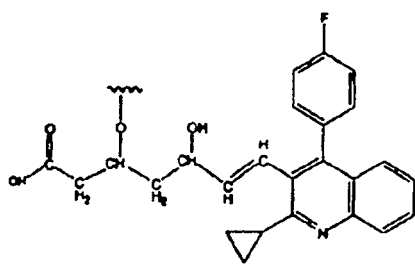
30

35

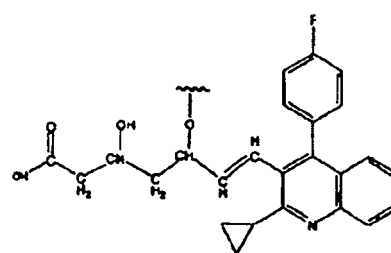
40

45

50



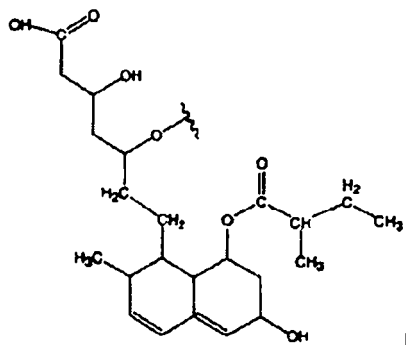
(M6A),



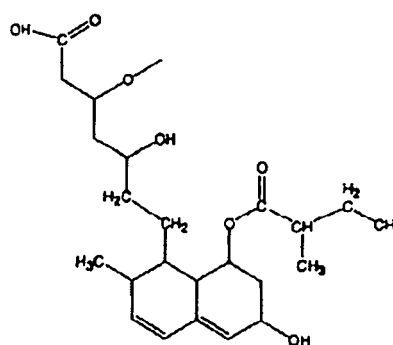
(M6B),

55

60



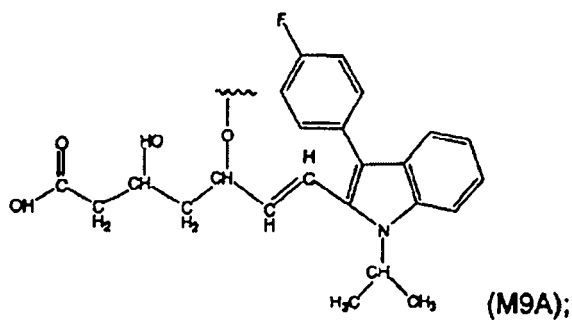
(M7A),



(M7B),

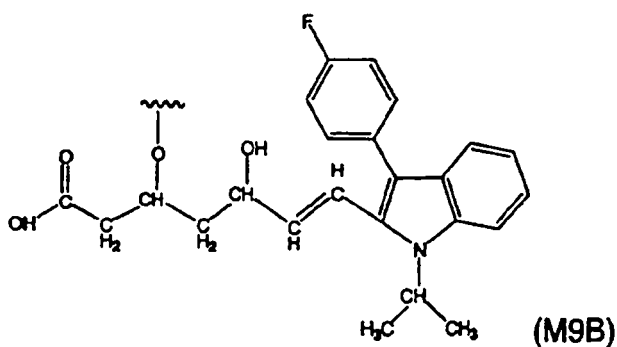
65

5



10

15



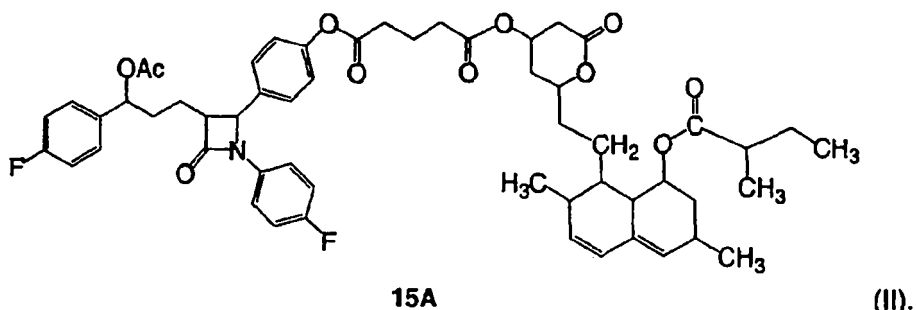
25

o sales farmacéuticamente aceptables de (M3A), (M3B), (M4A), (M4B), (M5A), (M5B), (M6A), (M6B), (M7A), (M7B), (M9A) o (M9B), tales como sales de sodio o sales de calcio.

30

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (II)

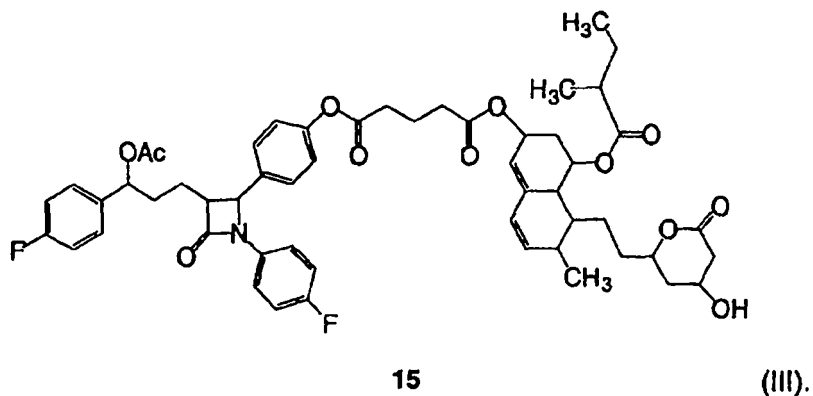
35



45

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (III)

50



60

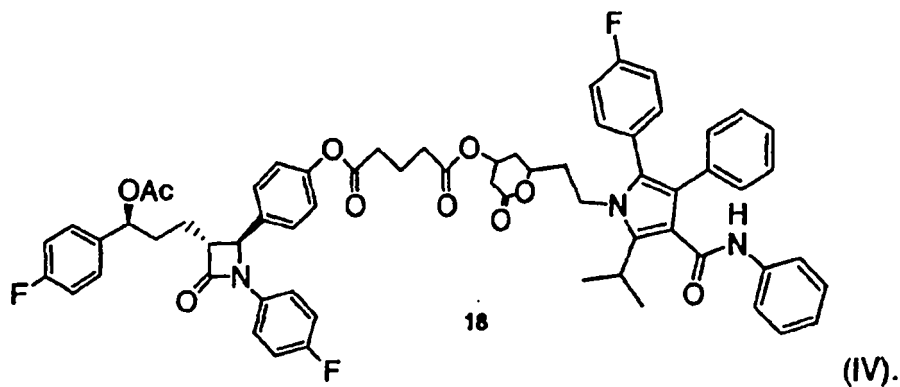
65

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (IV)

5

10

15



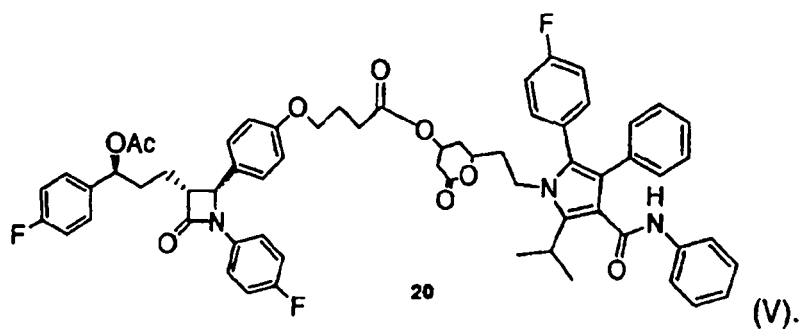
20

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (V)

25

30

35



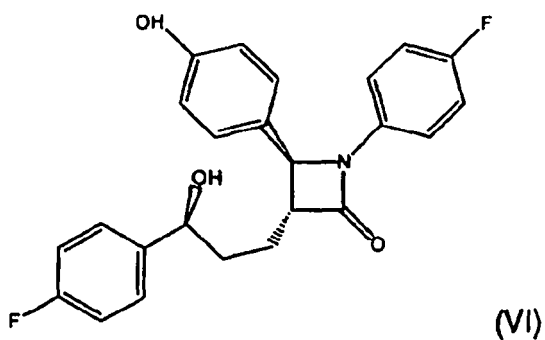
40

Cuando cualquiera de los compuestos de las Formulas (II-V) se metaboliza, uno de los compuestos (inhibidor de la absorción de esteroles y/o estanoles) que puede formarse se representa por la Fórmula (VI) (ezetimiba) mostrada a continuación:

45

50

55



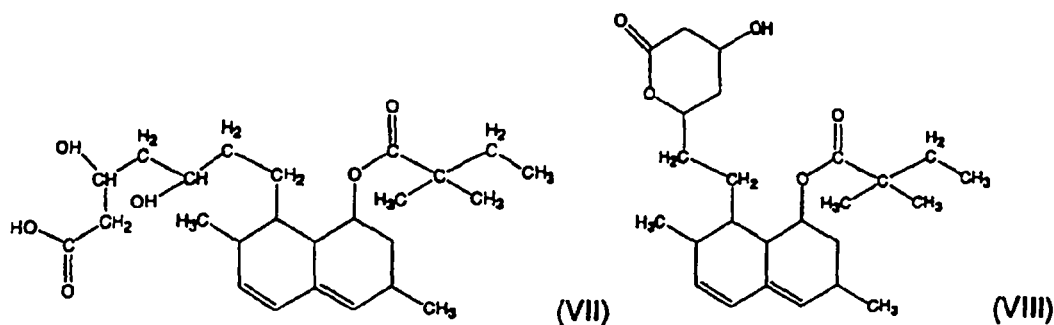
60

o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos del compuesto de Fórmula (VI).

65

ES 2 318 274 T3

Como alternativa o adicionalmente, cuando el compuesto de Fórmula (II) se metaboliza, los compuestos (inhibidor de la biosíntesis de esterol) que pueden formarse se representan por las Formulas (VII) (forma de ácido libre de simvastatina) y (VIII) (simvastatina) mostradas a continuación:



De forma análoga, cuando el compuesto de Fórmula (III) se metaboliza, los compuestos (inhibidores de la biosíntesis de esterol) que pueden formarse incluyen pravastatina y la forma libre de ácido de pravastatina. De forma análoga, cuando los compuestos de las Formulas (IV) o (V) se metabolizan, los compuestos (inhibidores de la biosíntesis de esterol) que pueden formarse incluyen atorvastatina y la forma de ácido libre de atorvastatina.

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, debe entenderse que los términos presentados a continuación, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

“Sujeto” incluye tanto mamíferos como animales no mamíferos.

“Mamífero” incluye seres humanos y otros animales mamíferos.

Las declaraciones anteriores, en las que, por ejemplo, se dice que Q^1 y Q^2 se seleccionan independientemente de un grupo de sustituyentes, significa que Q^1 y Q^2 se seleccionan independientemente, pero también que cuando aparece una variable Q^1 o Q^2 más de una vez en un molécula, esas apariciones se seleccionan independientemente (por ejemplo, si Q^1 es $-OR^6$ en el que R^6 es hidrógeno, Q^2 puede ser $-OR^6$ en el que R^6 es alquilo). Los especialistas en la técnica reconocerán que el tamaño y la naturaleza del (de los) sustituyente(s) afectará(n) al número de sustituyentes que pueden estar presentes.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados. Debe indicarse que se supone que cualquier átomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de este documento tiene el (los) átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las definiciones proporcionadas a continuación se emplean independientemente de si un término se usa solo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por lo tanto, la definición de “alquilo” se refiere a “alquilo” así como a las partes “alquilo” de “hidroxi-alquilo”, “haloalquilo”, “alcoxi”, etc.

Como se usa en este documento, el término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos comprenden de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. “Ramificado” significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena alquilo lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en una cadena que puede ser lineal o ramificada. El alquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, $-NH(\text{alquilo})$, $-NH(\text{cicloalquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$ (pudiendo ser dichos alquilos iguales o diferentes), carboxi y $-C(O)O\text{-alquilo}$. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

“Alqueno” significa un grupo hidrocarburo alifático (de cadena carbonada lineal o ramificada) que comprende uno o más dobles enlaces en la cadena y que pueden estar conjugados o no conjugados. Los grupos alqueno útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena, preferiblemente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena y más preferiblemente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. “Alqueno inferior” significa de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El grupo alqueno puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbutenilo y n-pentenilo.

Se usan los términos alqueno y alqueno, respectivamente, cuando una cadena alquilo o alqueno une dos variables distintas y, por lo tanto, es bivalente.

ES 2 318 274 T3

“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Los grupos alcoxi útiles pueden comprender de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi. El grupo alquilo del alcoxi se une a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

5 “Alcoxiarilalcoxi” significa un grupo alquil-O-aril-alquileo-O- en el que los grupos alquilo, alquileo y arilo son como se han descrito anteriormente. Los grupos alcoxiarilalcoxi útiles pueden comprender de 7 a aproximadamente 26 átomos de carbono, preferiblemente de 7 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un ejemplo no limitante de un grupo alcoxiarilalcoxi adecuado es metoxibenciloxi. El alcoxiarilalcoxi se une a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

10 “Alcoxycarbonilalcoxi” significa un grupo alquil-O-C(O)-alquileo-O- en el que los grupos alquilo y alquileo son como se describieron anteriormente. Los grupos alcoxycarbonilalcoxi útiles pueden comprender de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Un ejemplo no limitante de un grupo alcoxycarbonilalcoxi adecuado es $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-O-}$. El alcoxycarbonilalcoxi se une a un resto adyacente a través de oxígeno del éter.

15 “Alcoxiiminoalquilo” significa un grupo alquil-O-N=CH-alquileo- en el que los grupos alquilo y alquileo son como se describieron anteriormente. Los grupos alcoxiiminoalquilo útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono. El alcoxiiminoalquilo se une a un resto adyacente a través del grupo alquileo.

20 “Alquildioflo” significa un grupo ROC(O)-alquileo-C(O)-O- en el que R es alquilo o H y el grupo alquileo es como se describió anteriormente. Los grupos alquildioflo útiles pueden comprender de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquildioflo adecuados incluyen 1,3-propanodiol. El alquildioflo se une a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

25 “Alquinilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

30 “Aliloxi” significa $\text{H}_2\text{C=CH-O-}$. El aliloxi se une a un resto adyacente a través del oxígeno del éter.

35 “Arilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo”, que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. “Arieno” significa un grupo fenilo bivalente, incluyendo la sustitución en posición orto, meta y para.

40 “Aralquilo” o “arilalquilo” significa un grupo aril-alquileo- en el que el arilo y el alquileo son como se describieron anteriormente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, fenetilo y naftenilmetilo. El aralquilo se une a un resto adyacente a través del grupo alquileo.

45 “Arioxi” significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se describió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno del éter.

50 “Aralcoxi” o “arilalquilo” significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se describió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralcoxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto precursor es a través del oxígeno del éter. “Aralcoxycarbonilo” significa un grupo aralcoxi-C(O)- en el que el grupo aralcoxi es como se describió anteriormente.

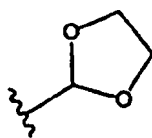
55 “Aroflo” significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se describió anteriormente. El enlace con el resto precursor es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoflo y 1- y 2-naftoilo.

60 “Aroloxi” significa un grupo aroil-O- en el que el grupo aroflo es como se describió anteriormente. El enlace con el resto precursor es a través del oxígeno del éter. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoiloxi y 1- y 2-naftoiloxi.

ES 2 318 274 T3

“Cicloalquilo” significa un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede sustituirse con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen a continuación. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. “Cicloalquileno” se refiere a un anillo bivalente correspondiente en el que los puntos de unión a otros grupos incluyen todos los isómeros posicionales.

“Dioxolanilo” significa



“Halo” se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren el flúor, cloro o bromo, y son más preferidos el flúor y el cloro.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático mono- o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, donde uno o más átomos del sistema de anillo es/son átomos distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. El o los heteroátomos interrumpen una estructura de anillo carbocíclico y tienen un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o átomos de azufre adyacentes. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El “heteroarilo” está opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse para formar el correspondiente N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros útiles incluyen piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y similares, y los N-óxidos de los mismos. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros útiles incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Son grupos bicíclicos útiles sistemas de anillo benzo-condensados derivados de los grupos heteroarilo indicados anteriormente, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

“Heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo” significa un grupo heteroaril-alquileno- en el que el heteroarilo y alquilo son como se describieron anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroaralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto precursor es a través del alquileno. “Heteroarilalcoxi” significa un grupo heteroaril-alquileno-O- en el que el heteroarilo y alquileno son como se describieron anteriormente.

“Heterociclilo” significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o de manera conjunta. No hay átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo de anillo. El heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en este documento. El nitrógeno o el átomo de azufre del heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano y similares.

“Heterociclilalquilo” significa un grupo heterociclil-alquileno- en el que los grupos heterociclilo y alquileno son como se describieron anteriormente. Los heterociclilalquilos preferidos contienen un grupo alquileno inferior. El enlace con el resto precursor es a través del alquileno. “Heterociclilcarbonilo” significa un grupo heterociclil-C(O)- en el que el heterociclilo es como se describió anteriormente. Los heterociclilcarbonilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto precursor es a través del carbonilo. “Heterociclilcarbonilalcoxi” significa un grupo heterociclil-C(O)-alcoxi- en el que el heterociclilo y alcoxi son como se describieron anteriormente.

“Sustituyente de sistema de anillo” significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxilo, hidroxial-

ES 2 318 274 T3

quilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroflo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxi-carbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, en el que Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan inde-
pendientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

“Resto de azúcar” significa un resto derivado de una aldosa o cetosa que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y puede pertenecer a las series D o L. Los ejemplos no limitantes de aldosas adecuadas a partir de las cuales puede formarse el resto de azúcar incluyen glucosa, manosa, galactosa, ribosa, eritrosa y gliceraldehídos. Un ejemplo no limitante de una cetosa adecuada a partir de la cual puede formarse el resto de azúcar es la fructosa.

“Resto de diazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse para dar dos moléculas de monosacárido. Los ejemplos no limitantes de compuestos adecuados a partir de los cuales puede formarse el resto de diazúcar incluyen maltosa, lactosa, celobiosa y sacarosa.

Los ejemplos de restos de azúcar y restos de diazúcar incluyen los restos G enumerados con detalle anteriormente.

Los di-, tri- o tetrasacáridos se forman por uniones de tipo acetal de dos o más azúcares. Los enlaces pueden estar en forma α o β . “Resto de triazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse para dar tres moléculas de monosacárido. “Resto de tetraazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse para dar cuatro moléculas de monosacárido.

Si se sustituye el azúcar, la sustitución es preferiblemente en el átomo de hidrógeno de un grupo OH del azúcar.

“Ácido de azúcar” significa un resto de azúcar, tal como el que puede formarse a partir de ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido galactónico, ácido manónico, ácido glucárico y ácido galactárico.

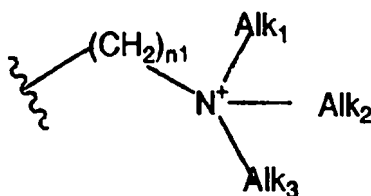
“Amino azúcar” significa un resto de azúcar sustituido con amino tal como el que puede formarse a partir de glucosamina, galactosamina, glucamina o 3-amino-1,2-propanodiol.

Los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo de los azúcares incluyen grupos protectores bencilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, tritilo, terc-butildimetilsililo, bencilideno, ciclohexideno o isopropilideno.

“Resto aminoacídico” significa un resto derivado de un aminoácido. El resto aminoacídico puede prepararse a partir de la forma D o L del aminoácido. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos adecuados a partir de los cuales puede prepararse el resto aminoacídico incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, hidroxilisina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, ácido 2-aminoacético, ácido 3-aminoacético, beta-alanina, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido piperidino carboxílico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, 2-(2-tienil)glicina, penicilamina, N-etilasparagina, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2,4-diaminobutírico, desmosina, ácido 2,2-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, 3-(2-tienil)alanina, sarcosina, N-metilisoleucina, 6-N-metilisina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina y N-metilglicina.

“Resto de oligopéptido” significa el resto de un péptido construido de 2 a 9 de los aminoácidos mencionados anteriormente.

“Radical trialquilamonio alquilo” significa el grupo



en el que n_1 es de 0 a 10 y Alk_1 , Alk_2 y Alk_3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención tienen al menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, se contemplan como parte de esta invención todos los isómeros, incluyendo los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos de Fórmula (I) (cuando existen). La invención incluye isómeros d y l tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros o enriquecidos ópticamente o separando isómeros

de un compuesto de Fórmula I. Los isómeros también pueden incluir isómeros geométricos, por ejemplo, cuando está presente un doble enlace. Las formas polimorfas de los compuestos de Fórmula (I), bien sean cristalinas o amorfas, también se contemplan como parte de esta invención.

5 Los especialistas en la técnica apreciarán que para algunos de los compuestos de Fórmula I, un isómero mostrará mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

Los compuestos de la invención con un grupo amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Son ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales el ácido clorhídrico, sulfúrico, 10 fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y ácidos carboxílicos bien conocidos por los especialistas en la técnica. La sal se prepara poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. La forma de base libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como el bicarbonato sódico acuoso. La forma de base libre difiere de su forma de sal respectiva en alguna medida en ciertas 15 propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás la sal es equivalente a su forma de base libre respectiva para los propósitos de la invención.

Ciertos compuestos de la invención son ácidos (por ejemplo, los compuestos que poseen un grupo carboxilo). Estos compuestos forman sales farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Son ejemplos de 20 dichas sales 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.

Los compuestos de la invención con un grupo ácido carboxílico pueden formar ésteres farmacéuticamente aceptables con un alcohol. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen metanol y etanol. 25

También se contemplan en este documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término “profármaco”, como se emplea en este documento, se refiere un a compuesto que es un precursor de fármaco que, después de la administración a un sujeto, experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula I o una sal y/o solvato del mismo (por ejemplo, cuando se lleva un profármaco 30 al pH fisiológico o por medio de una acción enzimática se convierte en su forma de fármaco deseada). Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, incorporándose ambos en este documento como referencia.

35 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la 40 molécula disolvente es H₂O.

Generalmente, la parte azetidina de los compuestos de Fórmula (I) puede prepararse por una diversidad de métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.631.365, 5.767.115, 5.846.966, 6.207.822, Solicitud de Patente PCT N° 02/079174 y Solicitud 45 de Patente PCT WO 93/02048, incorporándose cada una de ellas en este documento como referencia, y en el Ejemplo proporcionado a continuación. Preferiblemente, la azetidina se prepara a partir de ezetimiba, tal como puede prepararse mediante métodos de separación rutinarios a partir de la formulación de ezetimiba ZETIA[®] que está disponible en el mercado de Schering-Plough Corporation. El hidroxilo bencílico de ezetimiba puede protegerse, por ejemplo, por acetilación y desprotegerse después del acoplamiento a la estatina por métodos que resultarán evidentes para un 50 especialista en la técnica.

El compuesto de estatina para preparar la parte -M de la molécula puede prepararse por una diversidad de métodos, por ejemplo, el compuesto de estatina para preparar M1 puede prepararse por métodos tales como los descritos en el documento PCT WO 98/12188, las Patentes de Estados Unidos N° 5763653, 5763646, 4444784, 4582915, 4820850, 55 o por métodos de separación rutinarios a partir de la formulación de simvastatina ZOCOR[®] que está disponible en el mercado de Merck & Co. Inc. El compuesto para preparar M2 puede prepararse por métodos tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4231938, 4294926, US 5763653, 4323648, 4916239, 5763646 o por métodos de separación rutinarios a partir de una formulación de lovastatina MEVACOR[®] que está disponible en el mercado de Merck & Co. Inc. El compuesto para preparar M3, M3A o M3B puede prepararse por métodos tales como los descritos 60 en las Patentes de Estados Unidos N° 5273995, 4681893, 5969156 o por métodos de separación rutinarios a partir de una formulación de atorvastatina LIPITOR[®] que está disponible en el mercado de Pfizer. El compuesto para preparar M4, M4A o M4B puede prepararse por métodos tales como los que se describen en la patente de Estados Unidos N° 5260440 o por métodos de separación rutinarios a partir de una formulación de rosuvastatina CRESTOR[®] que está disponible en el mercado de AstraZeneca. El compuesto para preparar M5, M5A o M5B puede prepararse por métodos 65 tales como los que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5006530 y 5177080. El compuesto para preparar M6, M6A o M6B puede prepararse por métodos tales como los que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5872130, 5856336, 5011930 y 5854259. El compuesto para preparar M7, M7A, M7B o M8 puede prepararse por métodos tales como los que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4346227, 4537859, 4410629 o por

ES 2 318 274 T3

métodos de separación rutinarios a partir de una formulación de pravastatina PRAVACHOL® que está disponible en el mercado de Bristol-Myers Squibb. El compuesto para preparar M9, M9A o M9B puede prepararse por métodos tales como los que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5354772 y 4739073 o por métodos de separación rutinarios a partir de una formulación de fluvastatina LESCOL® que está disponible en el mercado de Novartis.

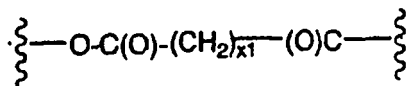
5

En general, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a través de las rutas generales descritas a continuación en los Esquemas 1-4.

10

La parte de azetidionona de la molécula y la parte -M de la molécula pueden unirse por medio del enlazador -L- como se muestra más adelante por ejemplo en los Esquemas 1-4. Los ejemplos no limitantes de compuestos adecuados para preparar el enlazador

15



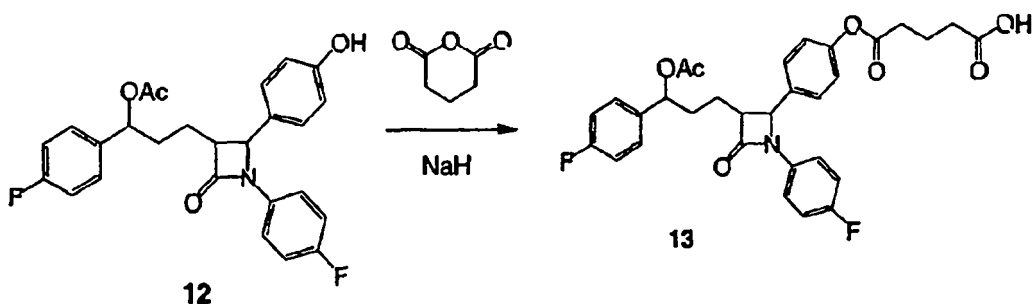
incluyen anhídrido glutárico o anhídrido succínico, como se muestra a continuación en el Esquema 1.

20

Esquema 1

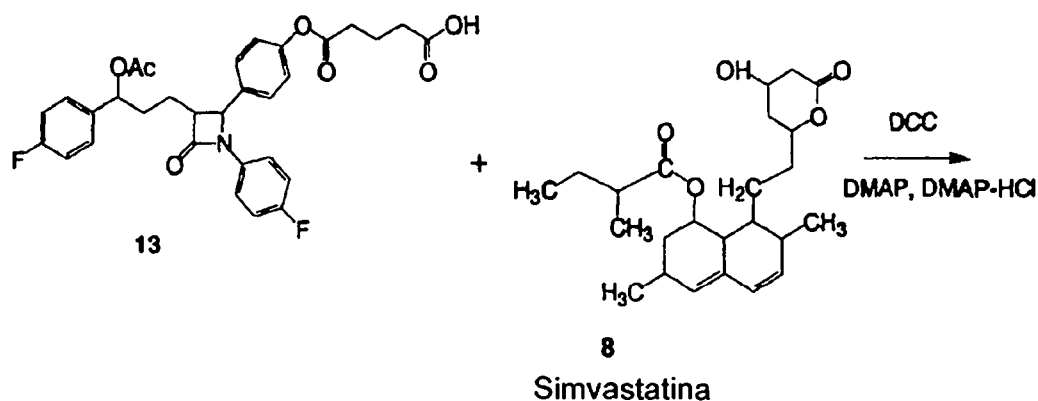
Síntesis general: Ezetimiba unida a Simvastatina

25



30

35



40

45

50

55

60

65

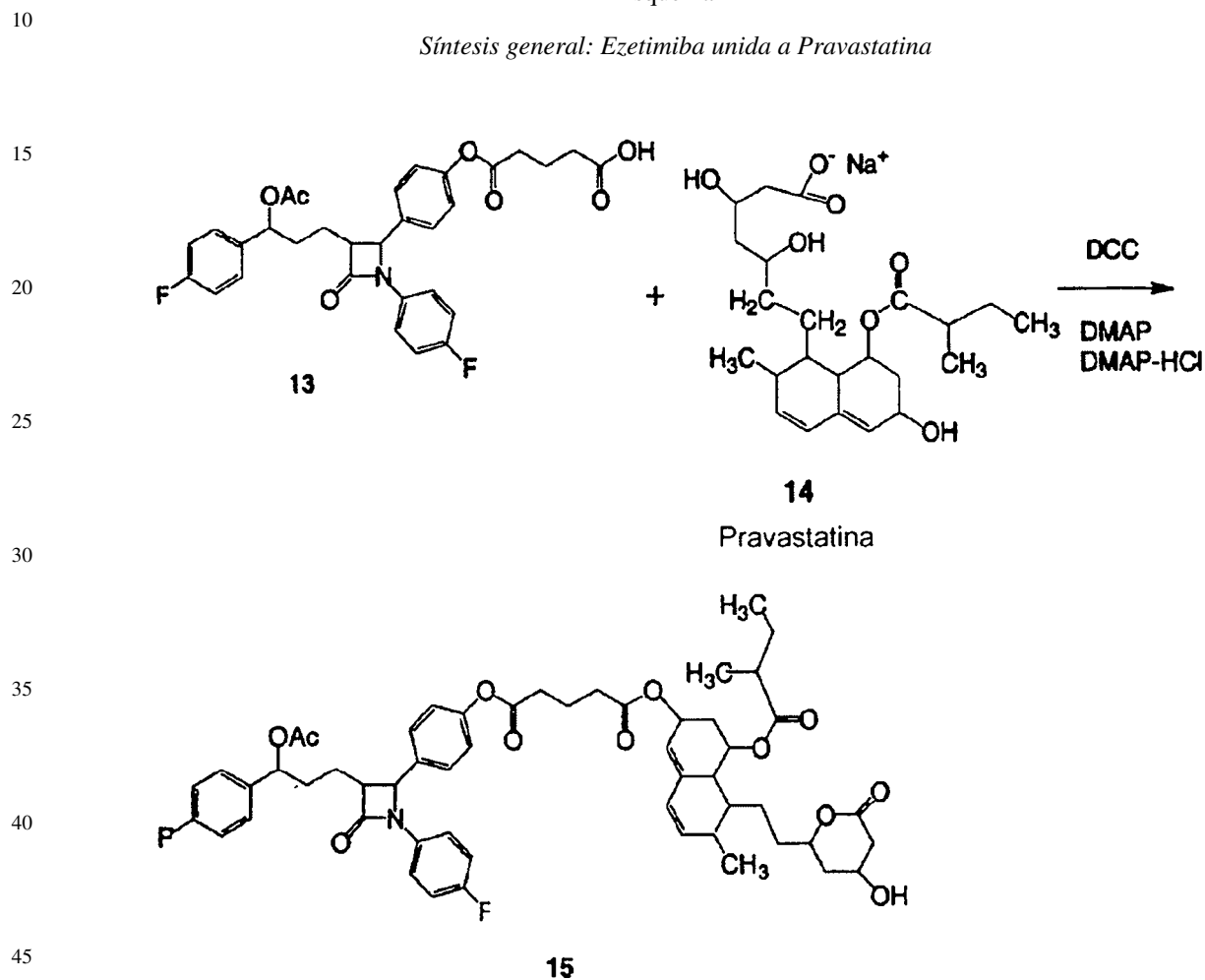
15A

ES 2 318 274 T3

Generalmente, en el Esquema 1, el tratamiento de ezetimiba protegida con acetoxi 12 con anhídrido glutárico en presencia de una base tal como hidruro sódico formará el medio éster-medio ácido 13. La unión del alcohol libre de una estatina tal como la simvastatina 8 usando reactivos de acoplamiento éster, tal como dicitclohexil carbodiimida (DCC), en presencia de un aditivo tal como dimetilaminopiridina (DMAP) y clorhidrato de dimetilaminopiridina (DMAP-HCl) formará el compuesto 15A de la presente invención. Véase Boden, E. P. *et al.*, 50 J.Org. Chem. (1985) 2394-95. Otras reacciones de esterificación adecuadas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

Esquema 2

Síntesis general: Ezetimiba unida a Pravastatina



50

55

60

65

Generalmente, en el Esquema 2, el semi-éster-semi-ácido 13 del Esquema 1 puede acoplarse con el alcohol libre de pravastatina 14 usando reactivos de acoplamiento éster como anteriormente en el Esquema 1 para formar el compuesto 15 de la presente invención.

ES 2 318 274 T3

Esquema 3

Síntesis general: Ezetimiba unida a Atorvastatina

5

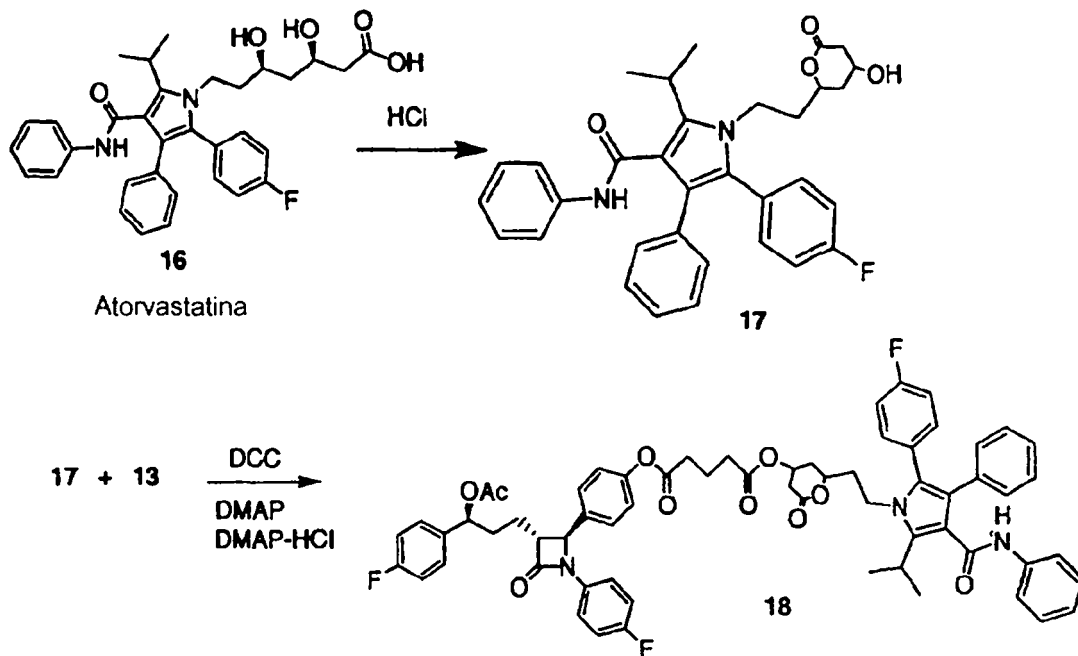
10

15

20

25

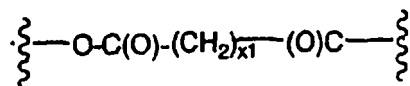
30



35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Generalmente, en el Esquema 3, el tratamiento de una estatina tal como atorvastatina 16 con un ácido moderado tal como HCl generará la lactona 17 correspondiente. El acoplamiento del alcohol libre de la lactona 17 con el semi-ácido-semi-éster 13 usando reactivos de acoplamiento éster como anteriormente en el Esquema 1 forma los compuestos 18 de la presente invención.

Los ejemplos no limitantes de compuestos adecuados para preparar el enlazador



incluyen trimetilsilil éster del ácido 4-bromobutírico o bromoacetato de O-trimetilsililo, como se muestra en el Esquema 4 más adelante.

Esquema 4

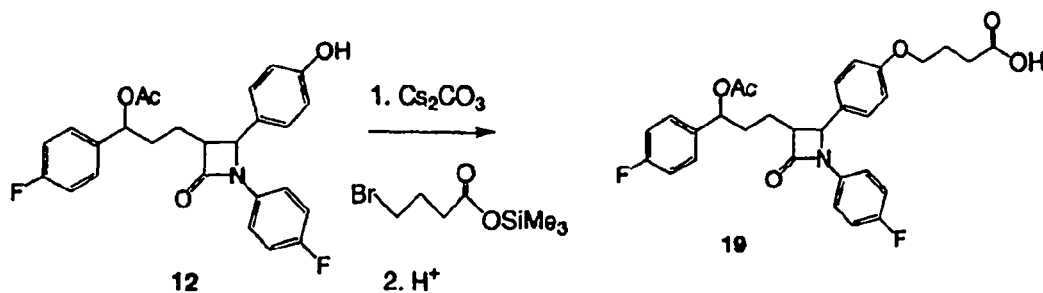
Síntesis general: Ezetimiba unida a Atorvastatina

50

55

60

65



En otra realización preferida, la composición o tratamiento comprende el compuesto de Fórmula (I) junto con uno o más activador o activadores del receptor o receptores activados por el proliferador de peroxisomas. En esta realización, preferiblemente el activador o activadores del receptor o receptores activados por el proliferador de peroxisomas es un derivado de ácido fibrótico tal como gemfibrozil, clofibrato y/o fenofibrato.

5 En otras realización alternativa, las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más secuestrantes de ácido biliar (resinas de intercambio de aniones insolubles), coadministradas con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Los secuestrantes de ácido biliar se unen a ácidos biliares en el intestino, interrumpiendo la circulación enterohepática de los ácidos biliares
10 y causando un aumento en la excreción fecal de esteroides. Los secuestrantes de ácido biliar pueden disminuir el colesterol intrahepático y promover la síntesis de los receptores apo B/E (LDL) que se unen a LDL desde el plasma para reducir adicionalmente los niveles de colesterol en la sangre. Los ejemplos no limitantes de adecuado los secuestrantes de ácido biliar incluyen colestiramina (un copolímero de estirenovinilbenceno que contiene grupos catiónicos de amonio cuaternario capaces de unirse a ácidos biliares, tales como colestiramina QUESTRAN[®] o QUESTRAN
15 LIGHT[®] que están disponibles en Bristol-Myers Squibb), colestipol (un copolímero de dietilenotriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano, tal como los comprimidos COLESTID[®] que están disponibles en Pharmacia), y clorhidrato de coesevelam (tal como los comprimidos WelChol[®] (clorhidrato de poli(alilamina) reticulado con epiclorhidrina y alquilado con 1-bromodecano y bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetilamonio) que están disponibles en Sankyo). Generalmente, una dosificación diaria total de secuestrantes de ácido biliar) puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente
20 50 gramos por día, y preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

En una realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más inhibidores del transporte de ácido biliar ileal ("IBAT") (o inhibidores del transporte de ácido biliar co-dependiente de sodio apical ("ASBT")) coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Los inhibidores de IBAT pueden inhibir el transporte de ácido biliar para reducir los niveles de colesterol LDL. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de IBAT adecuados incluyen benzotiepinas tal como compuestos terapéuticos que comprenden una estructura de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepina 1,1-dióxido tal como se describen en la Solicitud de Patente PCT WO 00/38727 que se incorpora en este documento como referencia.
30 Generalmente, una dosificación diaria total de inhibidor(es) de IBAT puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente ácido nicotínico (niacina) y/o derivados de los mismos coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Como se usa en este documento, "derivado de ácido nicotínico" significa un compuesto que comprende una estructura de piridina-3-carboxilato o una estructura de pirazina-2-carboxilato, que incluyen formas ácidas, sales, ésteres, zwitteriones y tautómeros, cuando estén disponibles. Los ejemplos de derivados de ácido nicotínico incluyen niceritrol, nicofuranosa y acipimox (ácido 5-metil pirazina-2-carboxílico 4-óxido). 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 niacina de liberación prolongada) que están disponibles en Kos. Generalmente, una dosificación diaria total de ácido nicotínico o un derivado del mismo 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
45 aproximadamente 6000 mg/día en una sola dosis o en dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más inhibidores de AcylCoA:Cholesterol O-aciltransferasa ("ACAT"), que pueden reducir los niveles de LDL y VLDL, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente.
50 ACAT es una enzima sensible para esterificar un exceso de colesterol intracelular y puede reducir la síntesis de VLDL, que es un producto de la esterificación de colesterol, y la sobreproducción de lipoproteínas que contienen apo B-100. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ACAT útiles incluyen avasimiba, HL-004, lecimibida (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* 2000 Jul; 60(1): 55-93, que se incorpora como referencia en este documento. Generalmente, una dosificación diaria total de inhibidor(es) de ACAT puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.
55

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol éster ("CETP") coadministrados con o junto con compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. CETP es sensible a cambios o transferencia de HDL y triglicéridos que llevan colesterol éster en VLDL. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de CETP adecuados se describen en la Solicitud de Patente PCT N° WO 00/38721 y la Patente de Estados Unidos N° 6.147.090, que se incorporan en este documento como referencia. Los inhibidores de colesterol éster hidrolasa pancreática (pCEH) tales como WAY-121898 pueden coadministrarse también con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado
65 anteriormente. Generalmente, una dosificación 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.

ES 2 318 274 T3

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente probucol o derivados del mismo (tal como AGI-1067 y otros derivados descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.121.319 y 6.147.250), que pueden reducir los niveles de LDL, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación diaria total de probucol o derivados del mismo 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 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente activadores del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Los ejemplos no limitantes de activadores del receptor de LDL adecuados incluyen HOE-402, un derivado de imidazolidinil-pirimidina que estimula directamente la actividad receptora 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. Generalmente, una dosificación diaria total de activador(es) del receptor de LDL puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente un aceite de pescado, que contiene ácidos grasos Omega 3 (3-PUFA), que pueden reducir los niveles de VLDL y triglicérido, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación diaria total de aceite de pescado o ácidos grasos Omega 3 puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente fibras naturales solubles en agua, tales como psilium, guar, salvado de avena y pectina, que pueden reducir los niveles de colesterol, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación diaria total de fibras naturales solubles en agua puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente esteroides vegetales, estanoles vegetales y/o ésteres de ácido graso de estanoles vegetales, tales como sitoestanol éster usado en la margarina BENECOL®, que pueden reducir los niveles de colesterol, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación diaria total de esteroides vegetales, estanoles vegetales y/o ésteres de ácido graso de estanoles vegetales puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 gramos por día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente antioxidantes, tales como probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno y selenio, o vitaminas tales como vitamina B₆ o vitamina B₁₂, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación 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.

En otra realización alternativa, las composiciones o tratamientos de la presente invención pueden comprender adicionalmente inhibidores de monocitos y macrófagos tales como ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), hormonas tiroideas que incluyen 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, coadministrados con o junto con el compuesto de Fórmula (I) analizado anteriormente. Generalmente, una dosificación diaria total de los agentes puede variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

También son útiles para la presente invención composiciones o combinaciones terapéuticas que comprenden adicionalmente agentes y composiciones de sustitución hormonal. Los agentes y composiciones hormonales útiles para la terapia de sustitución hormonal de la presente invención incluyen andrógenos, estrógenos, progestinas, sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados de las mismas. Las combinaciones de estos agentes y composiciones también son útiles. La dosificación de combinaciones de andrógeno y estrógeno varía, deseablemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de andrógeno y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de estrógeno.

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente una o más medicaciones para el control de la obesidad. Las medicaciones para el control de la obesidad útiles incluyen, aunque sin limitación, fármacos que reducen la ingesta de energía o suprimen el apetito, fármacos que aumentan el gasto de energía y agentes de reparto de nutrientes. Las medicaciones para el control de la obesidad adecuadas incluyen, aunque sin limitación, agentes noradrenérgicos (tales como dietilpropion, mazindol, fenilpropanolamina, fentermina, fendimetrazina, fendamina tartrato, metanfetamina, fendimetrazina y tartrato); agentes serotoninérgicos (tales como sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina); agentes termogénicos (tales como efedrina, cafeína, teofilina y agonistas β -adrenérgicos selectivos); agentes alfa-bloqueantes; kainita o antagonistas del receptor de AMPA; receptores estimulados por lipólisis de leptina; inhibidores de la enzima fosfodiesterasa; compuestos que tienen secuencias nucleotídicas del gen caoba; polipéptidos del factor-10 de crecimiento de fibroblastos; inhibidores de monoamina oxidasa (tal como befloraxona, moclobemida, brofaromina, fenoxatina, esuprona, befol, toloxatona, pirlindol, amiflamina, sercloramina, bazinaprina, lazabemida, milacemida y caroxazona); compuestos para aumentar el metabolismo de los lípidos (tal como compuestos de evo-

diamina); e inhibidores de lipasa (tales como orlistat). Generalmente, una dosificación total de las medicaciones de control de la obesidad descritas anteriormente puede variar de 1 un 3,000 mg/día, deseablemente de aproximadamente 1 a 1,000 mg/día y más deseablemente de aproximadamente 1 a 200 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

5

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más modificadores sanguíneos que son químicamente diferentes de los compuestos de Fórmula (I) analizados anteriormente, por ejemplo, contienen uno o más átomos diferentes, tienen una disposición diferente de átomos o un número diferente de uno o más átomos que los compuestos de Fórmula (I) analizados anteriormente. Los modificadores sanguíneos útiles incluyen, aunque sin limitación, anticoagulantes (argatroban, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, liapolato sódico, mesilato de nafamostat, fenprocoumon, tinzaparina sódica, warfarina sódica); antitrombóticos (clorhidrato de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparoid sódica, clorhidrato de dazoxiben, sulfato de efegatran, enoxaparina sódica, fluretofeno, ifetroban, ifetroban sódico, lamifiban, clorhidrato de lotrafiban, napsagatran, acetato de orbofiban, acetato de roxifiban, sibrafiban, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab, zolimomab aritox); antagonistas del receptor de fibrinógeno (acetato de roxifiban, fradafiban, orbofiban, clorhidrato de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticuerpo monoclonal 7E3, sibrafiban); inhibidores de plaquetas (cilostazol, bisulfato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sódico, clorhidrato de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, idometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, dipiridamol); inhibidores de la agregación plaquetaria (acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprostenol cálcico, itazigrel, lifarizina, clorhidrato de lotrafiban, acetato de orbofiban, oxagrelato, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban); agentes hemorreológicos (pentoxifilina); inhibidores de coagulación asociada con lipoproteína; inhibidores del Factor VIIa (4H-31-benzoxazin-4-onas, 4H-3,1-benzoxazin-4-tionas, quinazolin-4-onas, quinazolin-4-tionas, benzotiazin-4-onas, péptidos derivados de análogos peptídicos de TFPI derivados del ácido imidazolil-borónico, trifluoroacetato de {1-[3-(aminoiminometil)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il} amida del ácido naftaleno-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 del ácido tolueno-4-sulfónico, trifluoroacetato de {1-[3-(aminoiminometil)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il}-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico); inhibidores del Factor Xa (pirazolininas disustituidas, triazolininas disustituidas, n-[(aminoiminometil)fenil]propilamidas sustituidas, n-[(aminometil)fenil]propilamidas sustituidas, inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI), heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, bencimidazolininas, benzoxazolinonas, benzopiperazinonas, indanonas, derivados dibásicos (amidinoarilo) de ácido propanoico, amidinofenil-pirrolidinas, amidinofenil-pirrolinas, amidinofenil-isoxazolidinas, amidinoindoles, amidinoazoles, derivados de bis-arilsulfonilaminobenzamida, inhibidores del Factor Xa peptídico).

35

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes cardiovasculares que son químicamente diferentes de los compuestos de Fórmula (I) analizados anteriormente, por ejemplo, contienen uno o más átomos diferentes, tienen una disposición diferente de átomos o un número diferente de uno o más átomos que los compuestos de Fórmula (I) analizados anteriormente. Los agentes cardiovascular útiles incluyen, aunque sin limitación, bloqueadores del canal de calcio (maleato de clentiazem, besilato de amlodipina, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, clorhidrato de teludipina, clorhidrato de diltiazem, belfosdil, clorhidrato de verapamil, fostedil); bloqueadores adrenérgicos (clorhidrato de fenspirida, clorhidrato de labetalol, proroxan, clorhidrato de alfuzosin, acebutolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de alprenolol, atenolol, clorhidrato de bunolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de cetamolol, clorhidrato de cicloprolol, clorhidrato de dexpropranolol, clorhidrato de diacetolol, clorhidrato de dilevalol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de exaprolol), sulfato de fleistolol, clorhidrato de labetalol, clorhidrato de levo-betaxolol, clorhidrato de levobunolol, clorhidrato de metalol, metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, sulfato de pamatolol, sulfato de penbutolol, practolol, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de sotalol, timolol, maleato de timolol, clorhidrato de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato de bisoprolol, nebivolol); estimulantes adrenérgicos; inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) (clorhidrato de benazepril, benazeprilat, captopril, clorhidrato de delapril, fosinopril sódico, libenzapril, clorhidrato de moexipril, pentopril, perindopril, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, clorhidrato de spirapril, spiraprilat, teprotida, maleato de enalapril, lisinopril, zofenopril cálcico, perindopril erbumina); agentes antihipertensores (altiazida, benzotiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sódica, clorhidrato de clonidina, ciclotiazida, clorhidrato de delapril, clorhidrato de dilevalol, mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, clorhidrato de guanfacina, metildopa, succinato de metoprolol, clorhidrato de moexipril, maleato de monatepil, clorhidrato de pelanserina, clorhidrato de fenoxibenzamina, clorhidrato de prazosin, primidolol, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, clorhidrato de terazosin, candesartan, cilexetilo de candesartan, telmisartan, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, clorhidrato de bevantolol), por ejemplo los agentes antihipertensivos HYZAAR® o COZAAR® disponibles en Merck & Co., Inc.; antagonistas del receptor de angiotensina II (candesartan, irbesartan, losartan potásico, cilexetilo de candesartan, telmisartan); agentes anti-anginales (besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepil, primidolol, clorhidrato de ranolazina, tosifeno, clorhidrato de verapamil); vasodiladores coronarios (fostedil, clorhidrato de azaclorzina, clorhidrato de cromonar, clonitrato, clorhidrato de diltiazem, dipiridamol, droprenilamina, tetranitrato de eritritilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, lidoflazina, clorhidrato de mioflazina, mixidina, molsidomina, nicorandil, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, clorhidrato de oxprenolol, pentritinol, maleato de perhexilina, prenilamina, nitrato de propatilo, clorhidrato de terodilina, tolamolol, verapamil); diuréticos (el producto combinado de hidroclorotiazida y espironolactona y el producto combinado de hidroclorotiazida y triamtereno).

65

ES 2 318 274 T3

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente una o más medicaciones antidiabéticas para reducir los niveles de glucosa en sangre en un ser humano. Las medicaciones antidiabéticas útiles incluyen, aunque sin limitación, fármacos que reducen la ingesta de energía o suprimen el apetito, fármacos que aumentan el gasto de energía y agentes de reparto de nutrientes. Las medicaciones antidiabéticas adecuadas incluyen, aunque sin limitación, sulfonilurea (tal como acetohexamida, clorpropamida, gliamílida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, glibenclamida, tolazamida, y tolbutamida), meglitinida (tal como repaglinida y nateglinida), biguanida (tal como metformina y bupramina), inhibidor de alfa-glucosidasa (tal como acarbosa, miglitol, camigliosa y voglibosa), ciertos péptidos (tales como amlintida, pramlintida, exendin y péptidos agonistas de GLP-1), e insulina o una composición de insulina administrable por vía oral para el suministro intestinal de la misma. Generalmente, una dosificación total de las medicaciones antidiabéticas descritas anteriormente puede variar de 0,1 a 1,000 mg/día en una sola dosis o 2-4 dosis divididas.

Las composiciones, combinaciones terapéuticas o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más tratamientos para la enfermedad de Alzheimer que son químicamente diferentes de los compuestos de Fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de los tratamientos adecuados que pueden ser útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer incluyen la administración de uno o más de los siguientes: inhibidores de colinesterasa, agonistas del receptor muscarínico, antagonistas del receptor muscarínico M2, estimuladores de la liberación de acetilcolina, estimuladores de la captación de colina, agonistas del receptor nicotínico colinérgico, vacunas anti-A β , inhibidores de γ -secretasa, inhibidores de β -secretasa, inhibidores de la agregación amiloide, oligonucleótidos antisentido de la proteína precursora amiloide, inhibidores de la recaptación de monoamina, células madre humanas, terapia génica, agentes nootrópicos, ligandos del receptor de AMPA, factores de crecimiento o agonistas del receptor del factor de crecimiento, agentes anti-inflamatorios, aceptores de radicales libres, antioxidantes, estimuladores de superóxido dismutasa, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de apoptosis, inhibidores de caspasa, inhibidores de monoamina oxidasa, estrógenos y ligandos del receptor de estrógenos, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de quinasas Jun N-terminal (JNK), quelantes de cobre/cinc, agonistas del receptor de 5-HT₁, estimuladores de NGF, agentes neuroprotectores, antagonistas del receptor de H₃ histamina, inhibidores de calpaína, inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa, inhibidores de prolilendopeptidasa, moduladores de calcio, antagonistas del receptor del factor de liberación de corticotropina, inhibidores de la proteína de unión al factor de liberación de corticotropina, moduladores de GABA, antagonistas del receptor de GABA-A, antagonistas del receptor de GABA-B, ligandos de neuroinmunofilina, ligandos del receptor sigma, ligandos del receptor de galanina, antagonistas del receptor de imidazolina/alfa adrenérgico, agonistas del receptor del péptido vasoactivo intestinal, agonistas inversos del receptor de benzodiazepina, agonistas del receptor de cannabinoides, agonistas del receptor de la hormona de liberación de tirotrópina, inhibidores de proteína quinasa C, antagonistas del receptor 5-HT₃, antagonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de topoisomerasa II, ligando del receptor de esteroides, moduladores de óxido nítrico, inhibidores de RAGE, agonistas del receptor de dopamina, y combinaciones de los mismos.

Las mezclas de cualquiera de los agentes farmacológicos o terapéuticos descritos anteriormente pueden usarse en las composiciones y combinaciones terapéuticas de la presente invención.

Las composiciones de tratamiento farmacéutico (formulaciones o medicamentos) y combinaciones terapéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más vehículos, uno o más excipientes y/o uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier otro producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen sólidos y/o líquidos tales como etanol, glicerol, agua y similares. La cantidad de vehículo en la composición de tratamiento puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 99 por ciento en peso del peso total de la composición de tratamiento o combinación terapéutica. Los ejemplos no limitantes de excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas compatibles no tóxicas, aglutinantes tales como almidón, disgregantes, tampones, conservantes, anti-oxidantes, lubricantes, aromatizantes, espesantes, agentes colorantes, emulsionantes y similares. La cantidad de excipiente o aditivo puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 90 por ciento en peso del peso total de la composición de tratamiento o combinación terapéutica. Un especialista en la técnica entenderá que la cantidad de vehículo(s), excipientes y aditivos (si estuvieran presentes) puede variar.

Las composiciones de tratamiento de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de dosificación convencional, preferiblemente una forma de dosificación oral tal como un cápsula, comprimido, polvo, oblea, suspensión o solución. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando técnicas convencionales farmacéuticamente aceptables y técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan diversos ejemplos de preparación de formulaciones de dosificación.

La siguiente formulación ejemplifica una forma de dosificación de esta invención. En la formulación, el término "Compuesto Activo I" designa un compuesto de Fórmula I descrito anteriormente en este documento.

Ejemplo

	Nº	Ingrediente	mg/comprimido
5	1	Compuesto Activo I	20
	2	Lactosa monohidrato NF	55
	3	Celulosa microcristalina NF	20
10	4	Povidona (K29-32) USP	4
	5	Croscarmelosa sódica NF	8
15	6	Lauril sulfato sódico	2
	7	Estearato de magnesio NF	1
		Total	110

20

Método de Fabricación

25

Mezclar el artículo N° 4 con agua purifica en una mezcladora adecuada para formar una solución aglutinante. Pulverizar la solución aglutinante y después agua sobre los artículos 1, 2, 6 y una parte del artículo 5 en un procesador de lecho fluidizado para granular los ingredientes. Continuar la fluidización para secar los gránulos húmedos. Tamizar los gránulos secos y mezclar con el artículo N° 3 y el resto del artículo 5. Añadir el artículo N° 7 y mezclar. Comprimir la mezcla al tamaño apropiado y pesar en una máquina de comprimidos adecuada.

30

35

Como la presente invención se refiere al tratamiento de afecciones como se ha analizado anteriormente, tal como reducir las concentraciones o niveles de esteroles en plasma (especialmente colesterol) por tratamiento con una combinación de ingrediente activo en la que los ingredientes activos pueden administrarse por separado, la invención se refiere también a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de en kit. Es decir, se contempla un kit en el que se combinan dos unidades diferentes: una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y una composición farmacéutica diferente que comprende al menos otro agente terapéutico como se ha descrito anteriormente. El kit preferible incluirá instrucciones para la administración de los diferentes componentes. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los diferentes componentes deben administrarse en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran a diferentes intervalos de dosificación.

40

45

Las composiciones de tratamiento y combinaciones terapéuticas de la presente invención pueden inhibir la absorción intestinal de colesterol en mamíferos, como se muestra en el siguiente Ejemplo, y puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de afecciones, por ejemplo afecciones vasculares, tales como aterosclerosis, hipercolesterolemia y sitosterolemia, apoplejía, obesidad y reducir los niveles de colesterol en plasma en mamíferos, en particular en mamíferos.

50

55

60

En otra realización de la presente invención, las composiciones y combinaciones terapéuticas de la presente invención pueden inhibir la absorción de esteroles o reducir la concentración en plasma de al menos un esteroles seleccionado entre el grupo que consiste en fitoesteroles (tales como sitoesterol, campesterol, estigmasterol y avenosterol), 5 α -estanoles (tales como colestanol, 5 α -campestanol, 5 α -sitostanol), colesterol y mezclas de los mismos. La concentración en plasma puede reducirse administrando a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos una composición de tratamiento o combinación terapéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) descrito anteriormente. La reducción de la concentración en plasma de esteroides puede variar de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 70 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 por ciento. Los métodos para medir colesterol total en sangre y suero y colesterol LDL total los conocen bien los especialistas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en el documento PCT WO 99/38498 en la página 11, que se incorpora como referencia en este documento. los métodos para determinar los niveles de otros esteroides en suero se describen en H. Gylling *et al.*, "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hyper-cholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999), que se incorpora como referencia en este documento.

65

Para ilustrar la invención se dan los siguientes ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes en los siguientes ejemplos, así como en toda la memoria descriptiva, están en peso.

Ejemplo

Evaluación In Vivo Hipotética

- 5 Puede usarse el hámster Golden Syrian hipercolesterolémico como el modelo *in vivo* para evaluar la potencia oral y la eficacia *in vivo* de los inhibidores de absorción de colesterol. Los hámsteres se alimentaron con una dieta que contiene colesterol durante 7 días, que da como resultado un aumento de los colesteril ésteres hepáticos. Un compuesto que bloquea la absorción de colesterol intestinal reduciría la acumulación de los niveles de colesteril éster hepático.
- 10 Los hámster Golden Syrian macho (Charles River Labs, Wilmington, MA.) se alimentaron con pienso para roedores Wayne hasta el comienzo del estudio. En el comienzo del estudio (Día 1) los animales se separaron en grupos (n = 4-6/grupo) y se alimentaron con pienso complementado con un 0,5% en peso de colesterol (Research Diets Inc., New Brunswick, NJ). Un grupo de hámsteres recibió una dosificación de 3 mg/kg de peso corporal de uno cualquiera de los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV) o (V) administrado una vez al día durante 7 días, empezando en el Día 1
- 15 mediante sonda oral en 0,2 ml de aceite de maíz. Los hámsteres del grupo de control recibieron aceite de maíz placebo en la misma cantidad con la misma programación. En el Día 7 se tomaron muestras de hígado para realizar análisis de lípido neutro. Las muestras de hígado se extrajeron con lípidos. Los extractos lipídicos se secaron en atmósfera de nitrógeno en viales de muestra de HPLC, se resuspendieron en hexano y se inyectaron en una columna de sílice Zorbax Sil (4,6 x 25 cm). La cromatografía se realizó usando una fase móvil isocrática que contenía un 98,8% de hexano y un 1,2% de isopropanol a un caudal de 2 ml/min. Los lípidos pueden detectarse por absorbancia a 206 nm y cuantificarse por integración por ordenador (System Gold, Beckman) de los perfiles de elución. Las concentraciones de colesterol pueden determinarse usando un factor de respuesta derivado de una curva patrón usando cantidades conocidas de colesterol. El contenido de colesteril éster de muestras derivadas de hígado puede derivarse de una curva patrón construida usando cantidades conocidas de oleato de colesterilo. El oleato de colesterilo puede usarse como patrón puesto que es la principal especie de colesteril éster presente en el hígado y este colesteril éster específico tiene un coeficiente de extinción que se aproxima a la media ponderada para todos los colesteril ésteres presentes en el hígado.
- 20
- 25
- 30 La reducción de la acumulación de colesteril éster hepático se utiliza como un marcador para la inhibición de la absorción de colesterol.

35

40

45

50

55

60

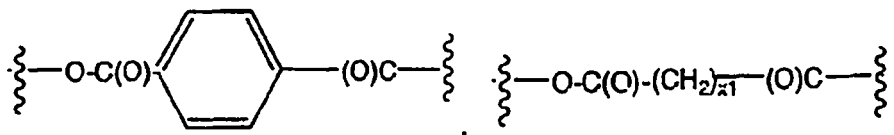
65

ES 2 318 274 T3

en la que opcionalmente uno o más átomos de carbono del radical $-(\text{alquileo } C_0-C_{30})-$ de Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 y Q^5 se sustituye independientemente por $-O-$, $-C(O)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{N}(\text{alquil})-$, $-\text{N}(\text{alquilaril})-$ o $-\text{NH}-$;

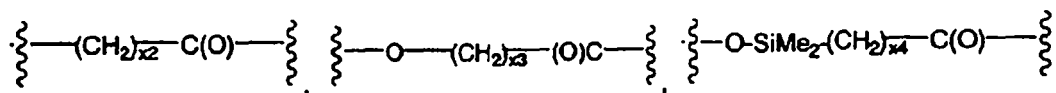
5 G se selecciona entre el grupo que consiste en un resto de azúcar, resto de diazúcar, resto de triazúcar, resto de tetraazúcar, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoacídico, resto de oligopéptido que comprende 2 a 9 aminoácidos, radical trialquilamonio-alquilo y $-\text{S}(O)_2-\text{OH}$, donde opcionalmente el resto de azúcar, resto de diazúcar, resto de triazúcar, resto de tetraazúcar, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoacídico o resto de oligopéptido de G está sustituido con $-\text{L}-\text{M}$; L se selecciona entre el grupo que consiste en

10



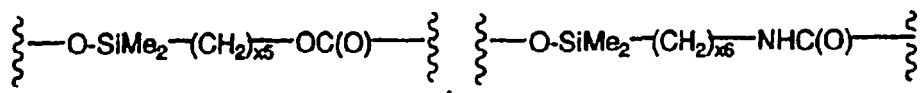
15

20

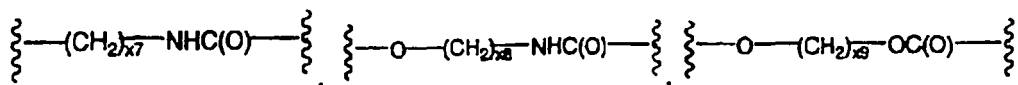


25

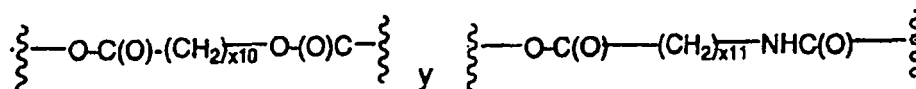
30



35



40

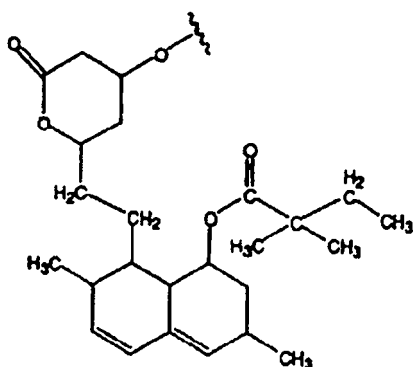


45

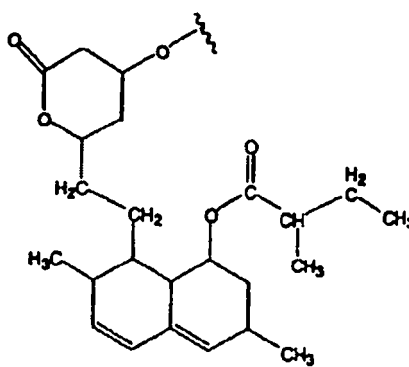
donde Me es metilo;

M se selecciona entre el grupo de restos que consiste en

50



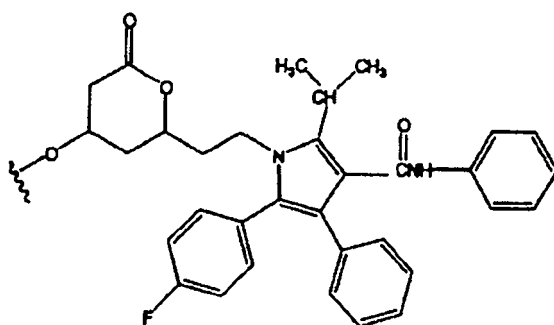
55



60

65

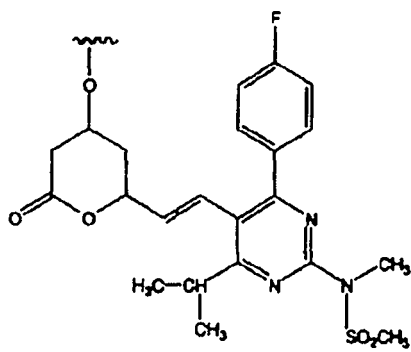
5



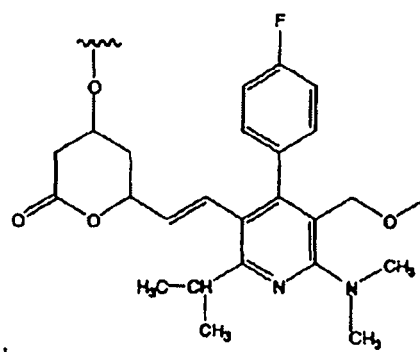
(M3),

10

15



(M4),

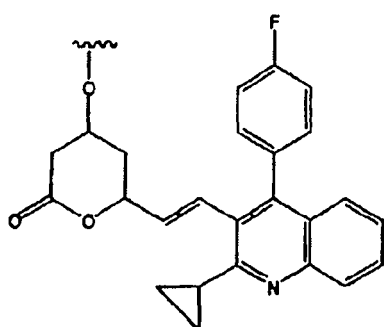


(M5),

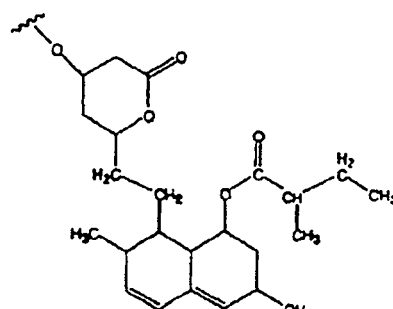
20

25

30



(M6),

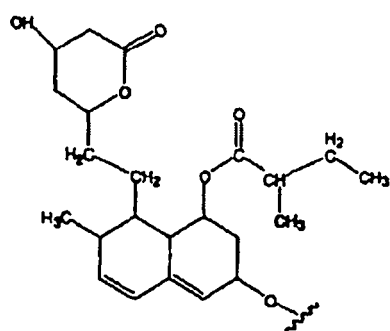


(M7),

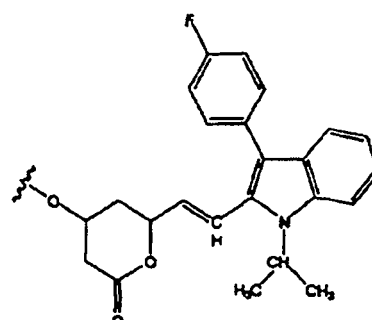
35

40

45



(M8),



(M9),

50

55

sales farmacéuticamente aceptables de los restos (M1) a (M9) y ácidos libres de los restos (M1) a (M9);

R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno.

alquilo y arilo;

R⁶, R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo; y

cada R⁹ es independientemente alquilo, arilo o arilalquilo

ES 2 318 274 T3

cada R^{10} es independientemente H o alquilo;

q es 0 ó 1;

5 r es 0 ó 1;

m, n y p se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3 ó 4; siempre que al menos uno de q y r sea 1, y la suma de m, n, p, q y r sea 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y siempre que cuando p es 0 y r es 1, la suma de m, q y n sea 1, 2, 3, 4 ó 5;

10 x1 es de 1 a 10;

x2 es de 1 a 10;

x3 es de 1 a 10;

15 x4 es de 1 a 10;

x5 es de 1 a 10;

20 x6 es de 1 a 10;

x7 es de 1 a 10;

x8 es de 1 a 10;

25 x9 es de 1 a 10;

x10 es de 1 a 10; y

x11 es de 1 a 10;

30 con la condición de que al menos uno de Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 y Q^5 sea -L-M o el resto de azúcar, resto de diazúcar, resto de triazúcar, resto de tetraazúcar, ácido de azúcar, amino azúcar, resto aminoacídico o resto de oligopéptido de G esté sustituido con -L-M.

35 donde se aplican las siguientes definiciones:

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂ (pudiendo ser dichos alquilos iguales o diferentes), carboxi y -C(O)O-alquilo;

45 "Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena de carbono lineal o ramificada) que comprende uno o más dobles enlaces en la cadena y que pueden estar conjugados o no conjugados, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi; donde una cadena de alquilo o alquenilo se une a otras dos variables y es, por lo tanto, bivalente, se usan los términos alquilenilo y alquenilenilo, respectivamente;

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en que el grupo alquilo es como se describió anteriormente;

50 "Alcoxiarilalcoxi" significa un grupo alquil-O-aril-alquilenilo-O- en que los grupos alquilo, alquilenilo y arilo son como se describió anteriormente;

"Alcoxycarbonilalcoxi" significa un grupo alquil-O-C(O)-alquilenilo-O- en que los grupos alquilo y alquilenilo son como se describió anteriormente;

55 "Alcoxiiminoalquilo" significa un grupo alquil-O-N=CH-alquilenilo- en que los grupos alquilo y alquilenilo son como se describió anteriormente;

60 "Alquildioílo" significa un grupo ROC(O)-alquilenilo-C(O)-O- en el que R es alquilo o H y el grupo alquilenilo es como se describió anteriormente.

65 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo;

"Aliloxi" significa $H_2C=CH-O-$.

ES 2 318 274 T3

“Arilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de 5 a 14 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define más adelante;

5 “Arieno” significa un grupo fenilo bivalente, que incluye sustitución en orto, meta y para;

“Aralquilo” o “arilalquilo” significa un grupo aril-alquileo- en el que el arilo y alquileo son como se describió anteriormente;

10 “Arioxi” significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se describió anteriormente;

“Aralcoxi” o “arilalquiloxi” significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se describió anteriormente;

15 “Aroflo” significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se describió anteriormente;

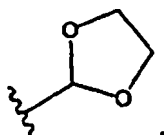
“Aroloxi” significa un grupo aroil-O- en que el grupo aroflo es como se describió anteriormente;

20 “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define más adelante;

“Cicloalquileo” se refiere un anillo bivalente correspondiente, en el que los puntos de unión a otros grupos incluyen todos los isómeros posicionales;

25 “Dioxolanilo” significa

30



“Halo” se refiere a radicales flúor, cloro, bromo o yodo;

35 “Heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático o mono- o multicíclico de 5 a 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son átomos distintos de carbono, y el heteroátomo(s) interrumpen una estructura de anillo carbocíclico y tienen un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar un carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes, estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen a continuación; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo de anillo; un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse para formar el correspondiente N-óxido;

40 “Heteroarilalquilo” o “heteroalquilo” significa un grupo heteroaril-alquileo- en el que el heteroarilo y alquilo son como se describió anteriormente; “Heteroarilalcoxi” significa un grupo heteroaril-alquileo-O- en el que el heteroarilo y alquileo son como se describió anteriormente;

45 “Heterociclilo” significa un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de 3 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, siempre que no haya átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo de anillo; el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen a continuación; el átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido;

50 “Heterociclilalquilo” significa un grupo heterociclil-alquileo- en el que los grupos heterociclil y alquileo son como se describió anteriormente;

55 “Heterociclilcarbonilo” significa un grupo heterociclil-C(O)- en el que el heterociclilo es como se describió anteriormente;

60 “Heterociclilcarbonilalcoxi” significa un grupo heterociclil-C(O)-alcoxi- en el que el heterociclilo y alcoxi son como se describió anteriormente;

65 “Sustituyente del sistema de anillo” significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema de anillo; los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heteroalqueno, hidroxil,

ES 2 318 274 T3

hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroflo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, $Y_1 Y_2 N-$, $Y_1 Y_2 N-$ alquil-, $Y_1 Y_2 NC(O)-$ e $Y_1 Y_2 NSO_2-$, donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo;

“Resto de azúcar” significa un resto derivado de una aldosa o cetosa que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y puede pertenecer a la serie D o L;

“Resto de diazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse en dos moléculas de monosacárido;

“Resto de triazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse a tres moléculas de monosacárido;

“Resto de tetraazúcar” significa un resto derivado de un azúcar que puede hidrolizarse a cuatro moléculas de monosacárido;

“Ácido de azúcar” significa un resto de azúcar, tal como el que puede formarse a partir de ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido galactónico, ácido manónico, ácido glucárico y ácido galactárico;

“Aminoazúcar” significa un resto de azúcar sustituido con amino tal como el que puede formarse a partir de glucosamina, galactosamina, glucamina o 3-amino-1,2-propanodiol; y

“Resto aminoacídico” significa un resto derivado de un aminoácido, que puede prepararse a partir de la forma D o L del aminoácido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m, n y r son cada uno cero, q es 1, p es 2, y Z es $-CH_2-$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m, n y r son cada uno cero, q es 1, p es 2, y Z es $-CH_2-$, Q^1 es $-OR^6$, donde R^6 es hidrógeno y Q^5 es flúor.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son cada uno preferiblemente hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 y Q^2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ y $-O(CO)NR^6R^7$.

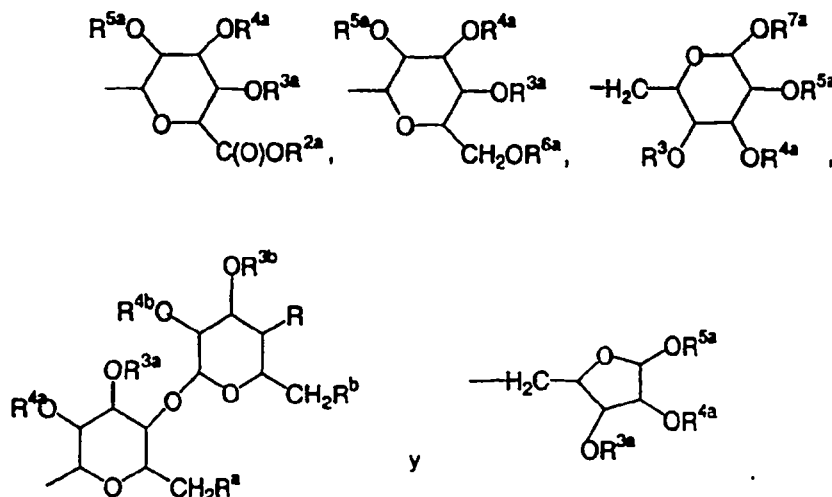
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^4 es halo o $-OR^6$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es $-OR^6$ donde R^6 es H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 o Q^5 es -L-M.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 o Q^5 es $-(alquilenos C_0-C_{30})-G$.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G se selecciona entre el grupo que consiste en:



ES 2 318 274 T3

donde R, R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -NH₂, azido, alcoxialcoxi o -W-R³⁰;

W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- y -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^{2a} y R^{6a} pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acetilo, arilo y arilalquilo;

R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{3b} y R^{4b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, acetilo, arilalquilo, -C(O)alquilo y -C(O)arilo;

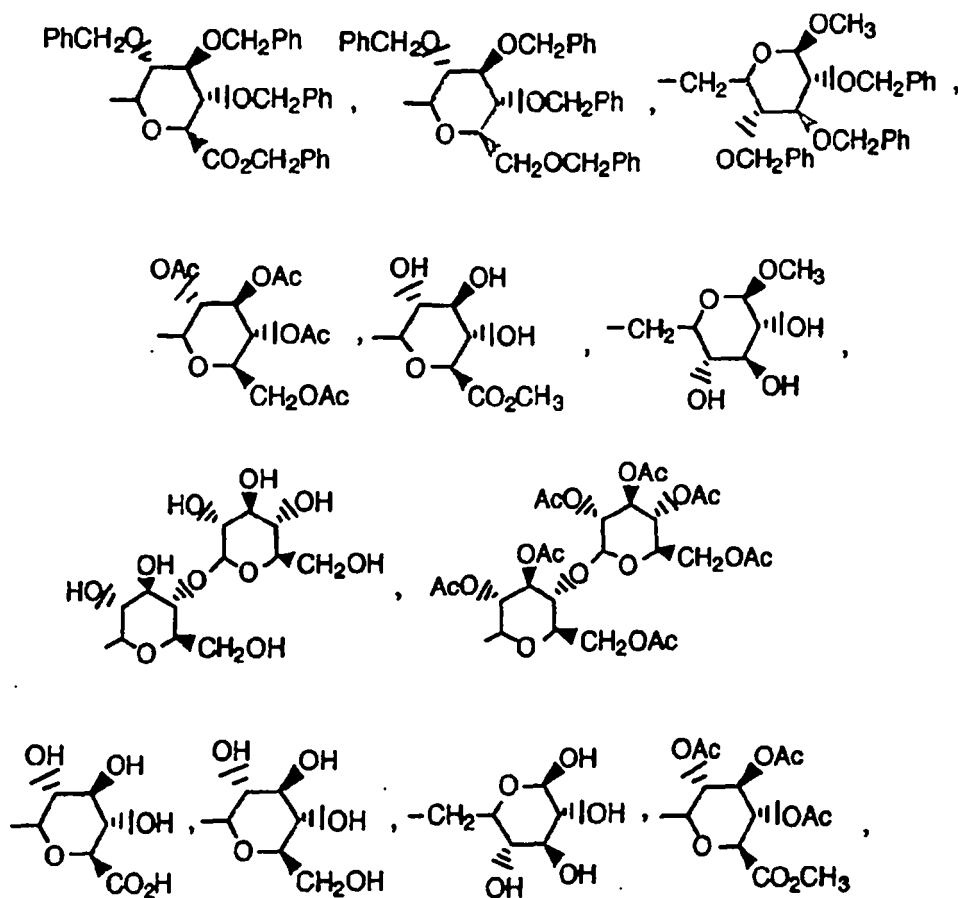
R³⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en T sustituido con R³², T-alquilo sustituido con R³², alqueno sustituido con R³², alquilo sustituido con R³², cicloalquilo sustituido con R³² y cicloalquilalquilo sustituido con R³²;

R³¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo;

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

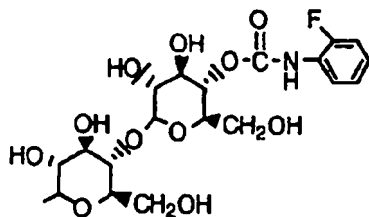
R³² es de 1 a 3 sustituyentes que cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, alcoxi, metilendioxi, oxo, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHalquilo, -C(O)-N(alquilo)₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-alcoxi y pirrolidinilcarbonilo; o F³² es un enlace covalente y R³¹, el nitrógeno al que está unido y R³² forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo o morfolinilo, o un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo o morfolinilo sustituido con alcoxicarbonilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde G se selecciona entre:



y

5



10

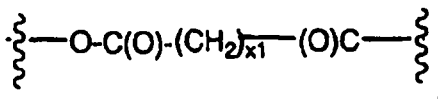
15 en la que Ac es acetilo y Ph es fenilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que opcionalmente uno o más átomos de carbono del radical -(alquileo C₀-C₃₀)- de Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵ está sustituido independientemente con -O-

20

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es

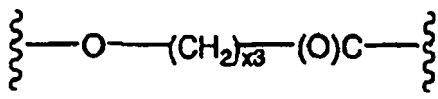
25



30

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es

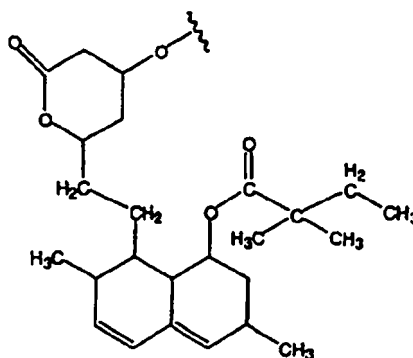
35



40

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es

45



50

55

(M1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

65

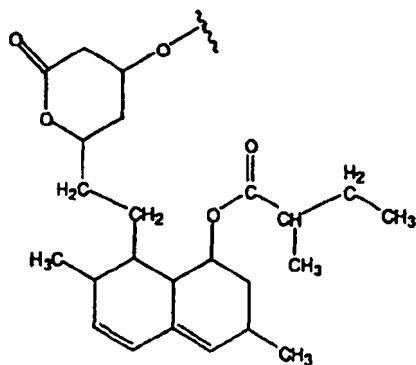
ES 2 318 274 T3

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es

5

10

15



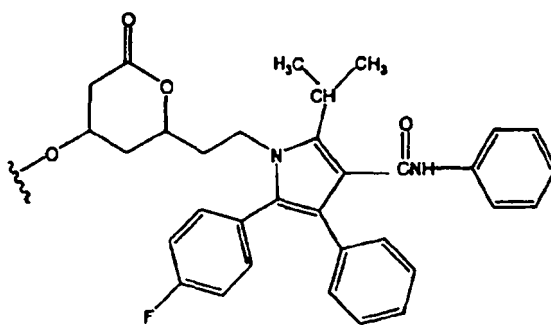
20 (M2) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es

25

30

35



40 (M3) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

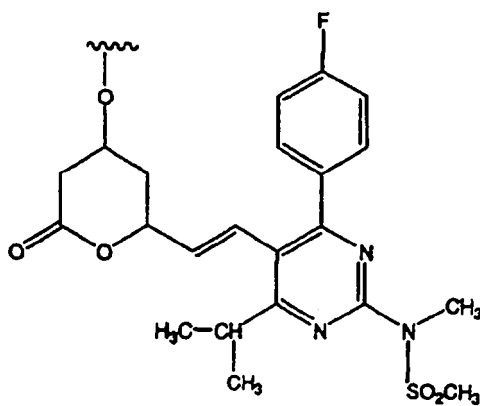
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es

45

50

55

60



(M4) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

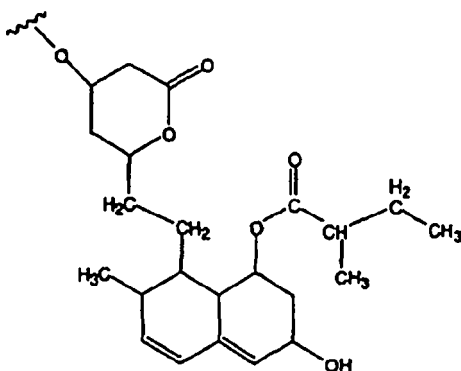
65

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es

5

10

15



20

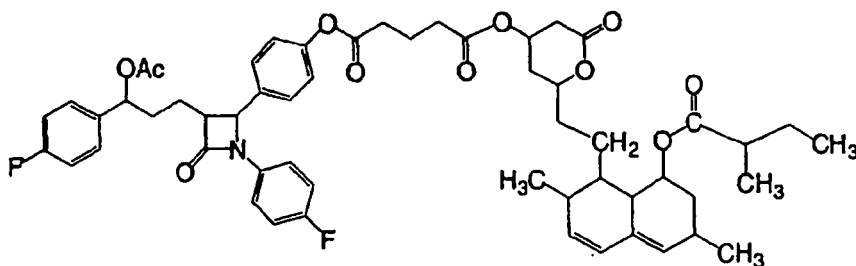
(M7) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

25

30

35



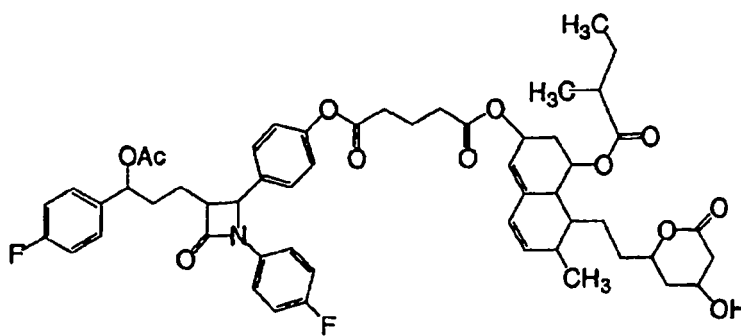
15A

(II)

40

45

50



15

(III).

55

60

65

5

10

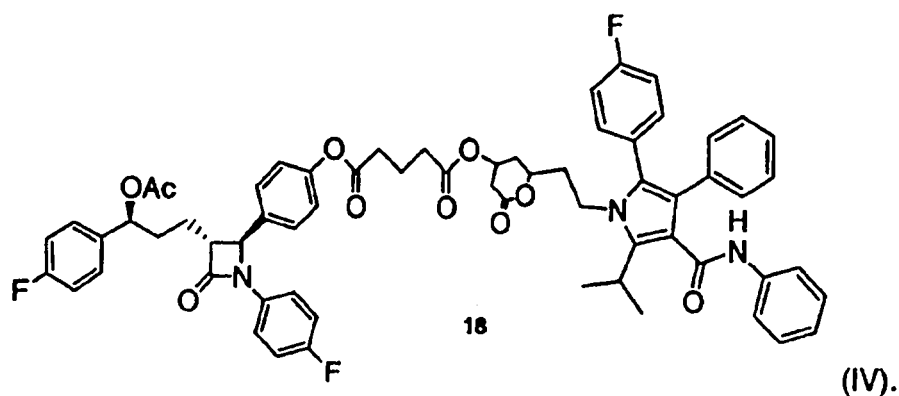
15

y

20

25

30



35

40

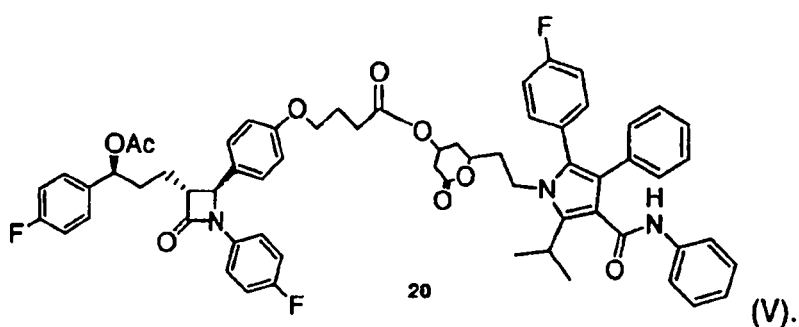
45

50

55

60

65



21. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de una afección vascular, diabetes, obesidad, apoplejía, reducir la concentración de un esteroles o estanol en plasma de un mamífero, prevenir la desmielinización o tratar la enfermedad de Alzheimer y/o regular los niveles de péptidos β amiloides en un sujeto que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para reducir el colesterol de un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. El uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección vascular, diabetes, obesidad, apoplejía, reducir la concentración de un esteroles o estanol en plasma de un mamífero, prevenir la desmielinización o tratar la enfermedad de Alzheimer o regular el nivel de un péptido β amiloide en un sujeto.

24. El uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para reducir el nivel de colesterol en plasma en un mamífero.