



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 371**

51 Int. Cl.:
C07H 5/06 (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07819434 .7**
96 Fecha de presentación : **30.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2084172**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Nuevos derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido sustituidos con radicales bencilo, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y su uso.**

30 Prioridad: **14.11.2006 DE 10 2006 053 635**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Frick, Wendelin;**
Glombik, Heiner;
Theis, Stefan;
Heuer, Hubert;
Schaefer, Hans-Ludwig y
Kramer, Werner

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 371 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).

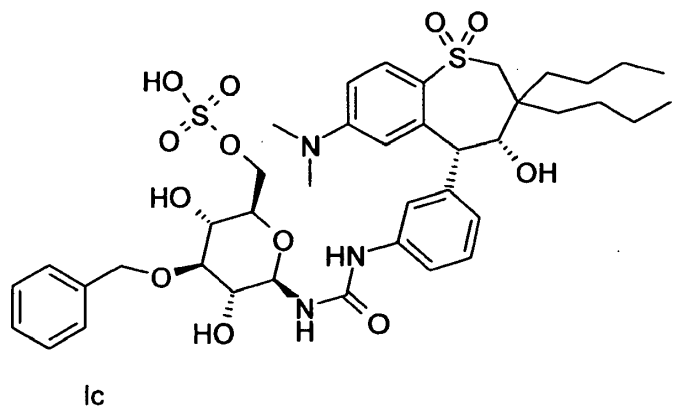
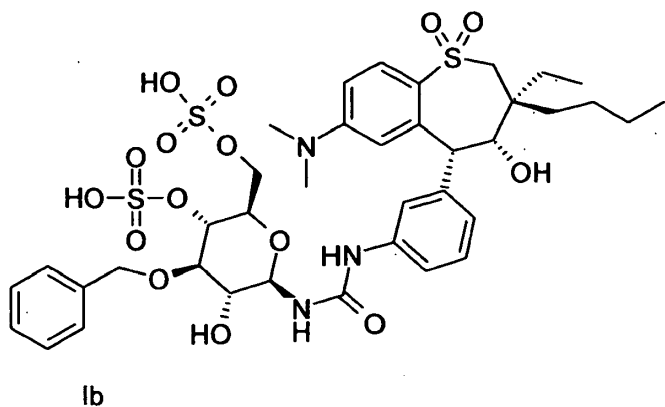
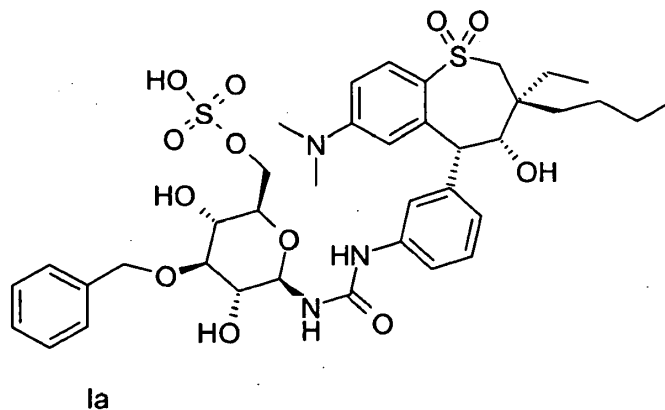
DESCRIPCIÓN

La invención se refiere a derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido sustituidos con radicales bencilo y a sus sales fisiológicamente toleradas.

5 Los derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido de estructura similar se han descrito previamente (US 5.994.391, US 2004/087648A1 y WO 03/0182024A).

La invención se basó en la misión de proveer otros compuestos que exhiban un efecto hipolipidémico.

Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en la forma de sus tautómeros, racematos, mezclas racémicas, mezclas estereoisómeras, estereoisómeros puros, mezclas diastereoisómeras, diastereoisómeros puros. Las mezclas se separan, por ejemplo, por medios cromatográficos.

- Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Sales básicas adecuadas farmacéuticamente aceptables son las sales de amonio, las sales de metales alcalinos (como las sales de sodio y de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (como las sales de magnesio y de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.
- Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir también en diferentes formas polimorfas, por ejemplo como formas polimorfas cristalinas y amorfas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de acuerdo con la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la misma.
- Todas las referencias a "el (los) compuesto(s) de fórmula I" se denominan en lo sucesivo como compuesto(s) de la fórmula (I) según se describe en la presente memoria, así como sus sales y solvatos según se describe en la presente memoria.
- Por un radical alquilo se entiende una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene hasta ocho carbonos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos una o más veces según se describió anteriormente.
- El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden ser administrados también en combinación con ingredientes activos adicionales.
- La cantidad de un compuesto de fórmula I, necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3--10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden comprender, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis individuales pueden comprender, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. De esta manera, las ampollas para inyecciones pueden comprender, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones en dosis individuales que se pueden administrar por vía oral como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden comprender, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden usar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Del mismo modo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.
- Composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación lenta también pertenecen al marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.
- Compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden tener la forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos o comprimidos para chupar, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el ingrediente activo y el soporte (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal

como, por ejemplo, en forma de polvo o gránulos, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

5 Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aromatizante, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

10 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede tener lugar por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar, preferiblemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

15 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están, preferiblemente, en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

20 Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

25 También es posible la administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches individuales, los cuales son adecuados para un contacto íntimo durante un largo tiempo con la epidermis del paciente. Parches de este tipo contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa, la cual está eventualmente tamponada, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

30 Ingredientes activos adicionales adecuados para preparados de combinación son:

35 todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes reductores de peso/supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos listados más abajo se describen en el *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

40 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus[®] (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o Levemir[®] (insulina detemir) o aquellos descritos en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase US 6.221.633), insulinas inhalables tales como, por ejemplo, Exubera[®] o insulinas orales tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatida, liraglutida o aquellos que se han descrito en los documentos WO98/08871, WO2005027978, WO2006037811 o WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO01/04156 de Zealand o en el documento WO00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) así como ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces.

45 Los ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces incluyen preferiblemente

sulfonilureas,

biguanidinas,

50 meglitinidas,

oxadiazolidindionas,

tiazolidindionas,

inhibidores de glucosidasa,

inhibidores de la glucógeno fosforilasa,

- antagonistas de glucagón,
 activadores de glucocinasa,
 inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
 moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
 5 inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
 agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio tales como, por ejemplo, aquellos que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, o aquellos que se han descrito en el documento WO2006045799 (Solvay),
 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
 10 sensibilizadores de insulina,
 inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis,
 moduladores de la absorción de glucosa, el transporte de glucosa y la resorción de glucosa,
 inhibidores de 11 β -HSD1,
 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
 15 moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),
 compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
 compuestos que reducen la ingesta de alimentos,
 compuestos que aumentan la termogénesis,
 20 moduladores de PPAR y RXR, e
 ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de HMGC_oA reductasa, como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.
- 25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) o con los compuestos descritos en WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), o WO2005044256 o WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB), y WO2006017257 (Phenomix) o WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG).
- 30 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Vytorin™, una combinación fija de ezetimiba con simvastatina.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de ezetimiba con fenofibrato.
- 35 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una combinación fija de fenofibrato con rosuvastatina.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con ISIS-301012, un oligonucleótido antisentido que es capaz de regular el gen de apolipoproteína B.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR gamma como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).
- 40 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Competact™, una combinación fija de hidrocloreto de pioglitazona con hidrocloreto de metformina.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con duetact™, una combinación fija de hidrocloreto de pioglitazona con glimeprida.
- 45 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Avandamet®, una combinación fija de maleato de rosiglitazona con hidrocloreto de metformina.

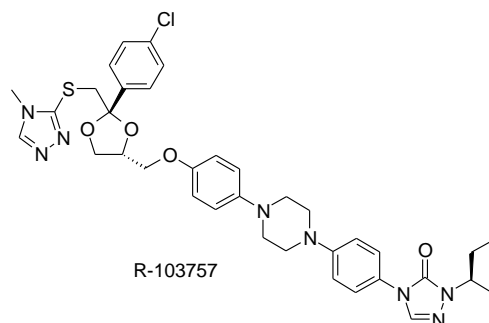
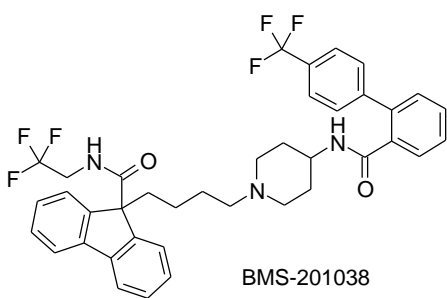
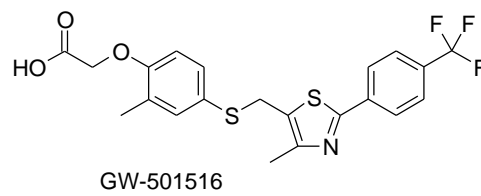
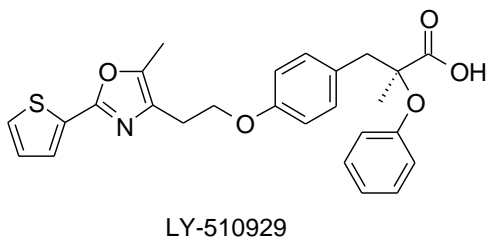
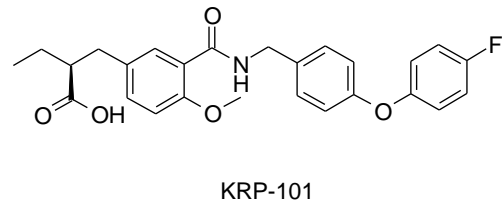
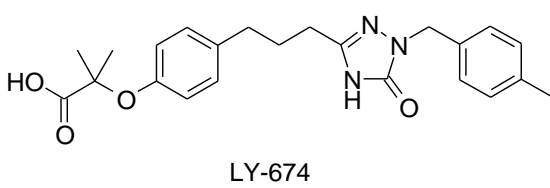
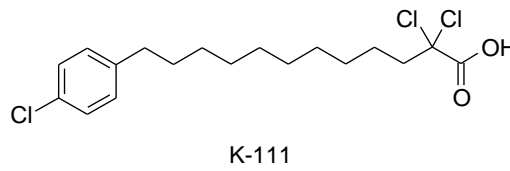
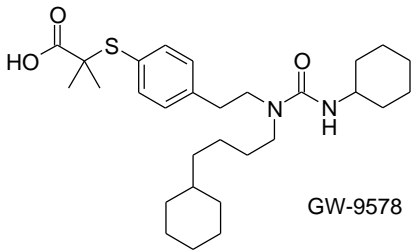
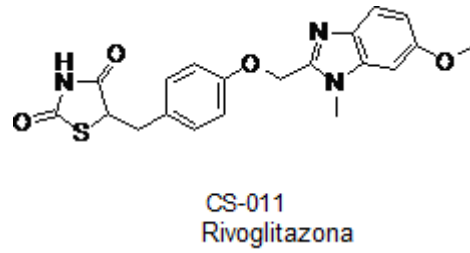
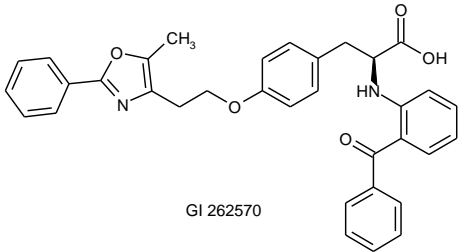
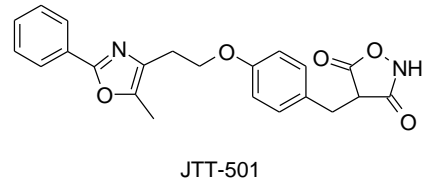
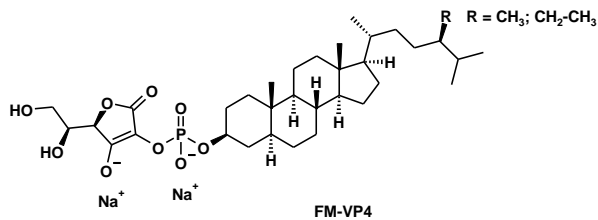
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945.
- 5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa/gamma mixto tal como, por ejemplo, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 o en J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta tal como, por ejemplo, GW-501516.
- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con metaglidasen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.
- En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) como, por ejemplo, A-769662 o aquellos compuestos descritos en el documento US 20050038068.
- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757 o aquellos descritos en los documentos WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.
- 20 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo torcetrapib o JTT-705, o aquellos descritos en los documentos WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de resorción de ácido biliar (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245.744, US 6.221.897 o WO00/61568) tal como, por ejemplo, HMR 1741 o aquellos descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.
- 25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o aquellos descritos en la patente WO2005097738.
- 30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3); ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenoico y de ácido docosahexaenoico).
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimiba o SMP-797.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β-caroteno o selenio.
- 35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la lipoproteína lipasa tal como, por ejemplo, ibrolipim (NO-1886).
- 40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP citrato liasa tal como, por ejemplo, SB-204990.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494 o como se describe en el documento WO2005077907.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo, gemcabeno (CI-1027).
- 45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR109A (agonista del receptor HM74A) como, por ejemplo, ácido nicotínico o niacina de liberación extendida junto con MK-0524A o aquellos compuestos descritos en los documentos WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242.
- En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR116, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2006067531, WO2006067532.

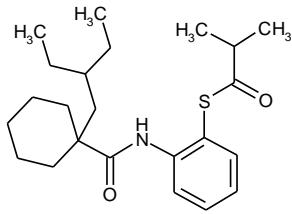
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.
- 5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sustancia que potencia la secreción de insulina como, por ejemplo, KCP-265 (WO2003097064).
- En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor insulínico dependiente de glucosa (GDIR), por ejemplo APD-668.
- 10 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.
- De nuevo en otra realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.
- 15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de la Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.
- 20 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.
- 25 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900, o aquellos descritos en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932.
- 30 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, por ejemplo A-770077 o NNC-25-2504, o según se describe en los documentos WO2004100875, WO2005065680.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa tales como, por ejemplo, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923.
- 35 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de gluconeogénesis tal como, por ejemplo, FR-225654.
- En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), por ejemplo CS-917 (MB-06322) o MB-07803, o aquellos descritos en el documento WO2006023515.
- En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), por ejemplo KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).
- 40 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), según se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893 o como se describe en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.
- 45 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Januvia™, una combinación fija de sitagliptina fosfato con hidrocloreuro de metformina.
- 50 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide

- 5 deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1) tales como, por ejemplo, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109.
- 10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 o DE 10 2004 060542.4.
- 15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2) tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 y SAR 7226 o como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597 o por A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR40.
- 20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119b tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004041274.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119 según se describe, por ejemplo, en el documento WO2005061489 (PSN-632408).
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005073199.
- 25 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con inhibidores de acetil-CoA-carboxilasa (ACC) tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK), tal como, por ejemplo, los descritos en el documento WO2004074288.
- 30 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK-3 beta), según se describe, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.
- 35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de proteína-cinasa C beta (PKC beta), tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A, tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).
- 40 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB cinasa" (inhibidores IKK), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con moduladores del receptor de glucocorticoides, tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2005090336.
- 45 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
- antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A);
- 50 antagonistas del receptor NPY-5 tales como L-152804, S-2367 o según se describe, por ejemplo, en el documento WO2006001318;
- péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano vía Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga *in vivo* a la albúmina del suero) o aquellos descritos en el documento WO2005080424;

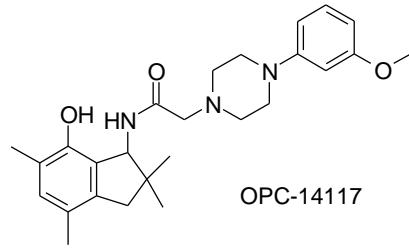
- 5 antagonistas de CB1R (receptor de cannabinoides 1) (tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 o sus sales, o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443);
- 15 agonistas de MC4 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o aquellos descritos en los documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 o WO2006021655-57;
- 20 antagonistas del receptor de orexina (p. ej., hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458 o WO2006067224);
- 25 agonistas del receptor de histamina H3 (p. ej. sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO 00/63208) o aquellos descritos en los documentos WO200064884, WO2005082893);
- antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafloren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));
- antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
- agonistas de urocortina;
- 30 agonistas del adrenorreceptor beta-3 tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (WO 01/83451); o Solabegron (GW-427353) o N-5984 (KRP-204) o aquellos descritos en el documento JP2006111553;
- agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos);
- 35 antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de la melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o los compuestos descritos en los documentos WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174);
- 40 agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexil-etil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525) o SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180), o aquellos descritos en el documento WO2005116034;
- inhibidores de recaptación de serotonina (p. ej., dexfenfluramina);
- compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. documento WO 00/71549);
- agonistas del receptor de 5-HT, p. ej. sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina-oxálico (documento WO 01/09111);
- 45 agonistas del receptor de 5-HT2C (tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de lorcaserina (APD-356), BVT-933 o aquellos descritos en los documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
- antagonistas del receptor de 5-HT6 como aquellos descritos, por ejemplo, en el documento WO2005058858;
- agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);
- antagonistas del receptor de galanina;
- 50 hormona del crecimiento (p. ej. hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos que liberan la hormona del crecimiento (terc-butil 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-

- isoquinolina-2-carboxilato (WO 01/85695));
- antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o aquellos descritos en el documento WO2005030734;
- agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);
- 5 moduladores de proteína 2 ó 3 desacoplante;
- agonistas de leptina (véase, por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
- agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);
- inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569);
- 10 inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como BAY-74-4113 o según se describe, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189;
- inhibidores de ácido graso sintasa (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o aquellos descritos en el documento WO2004005277;
- 15 oxintomodulina;
- oleoil-estróna;
- o agonistas de receptores de la hormona tiroidea tales como, por ejemplo: KB-2115 o aquellos descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316.
- 20 En una realización, el ingrediente activo adicional es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínica alfa 4-beta 2.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es trodusquemina.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de la enzima SIRT1, un miembro de la familia de la enzima sirtuina humana.
- 25 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.
- En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.
- 30 En una realización, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un derivado de difenilazetidina, según se describe, por ejemplo, en los documentos US 6.992.067 o US 7.205.290.
- 35 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). La combinación con Caromax® es posible en una preparación o por administración por separado de los compuestos la fórmula I y Caromax®. Caromax® puede, en este sentido, administrarse también en la forma de productos alimenticios tales como, por ejemplo, productos de panadería o barras de granola.
- 40 Se ha de entender que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se considerarán dentro de la protección conferida por la presente invención.

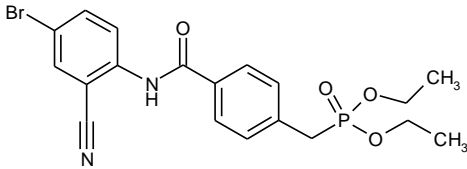




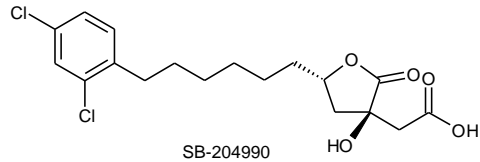
JTT-705



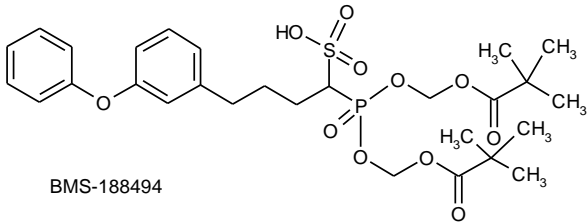
OPC-14117



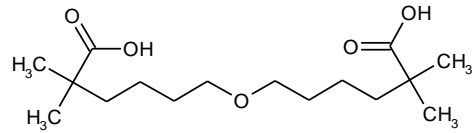
NO-1886



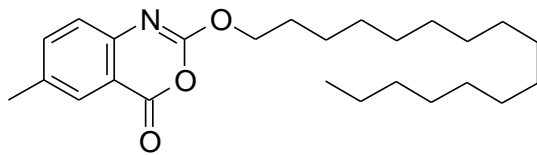
SB-204990



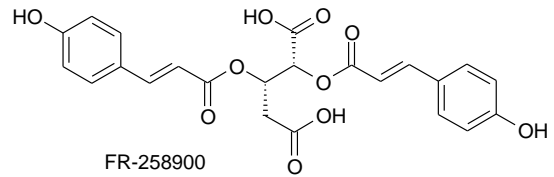
BMS-188494



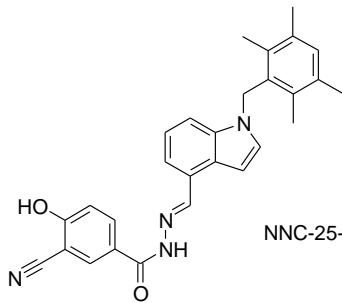
CI-1027



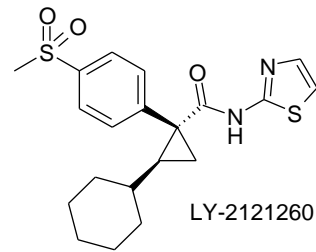
ATL-962



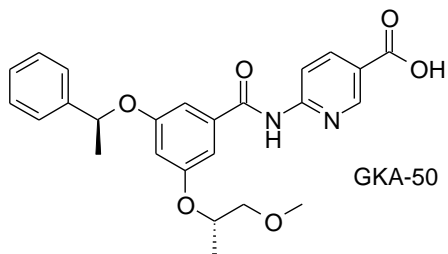
FR-258900



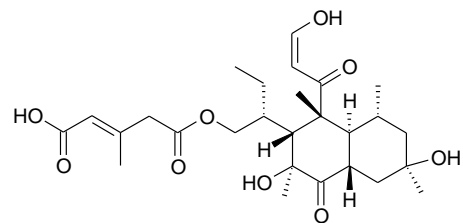
NNC-25-2504



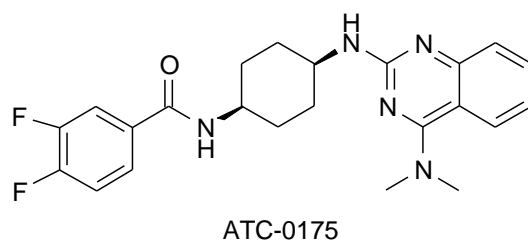
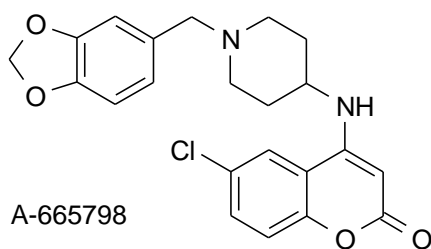
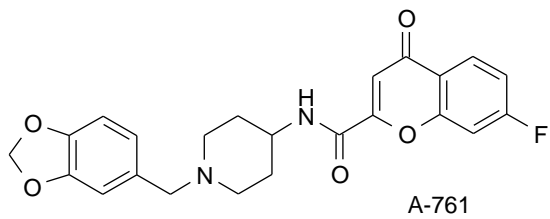
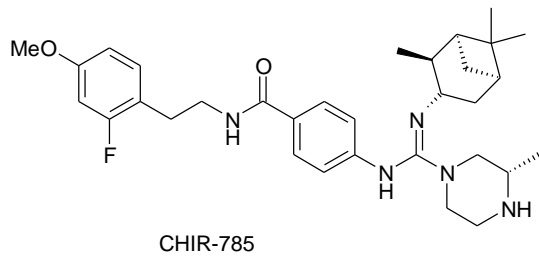
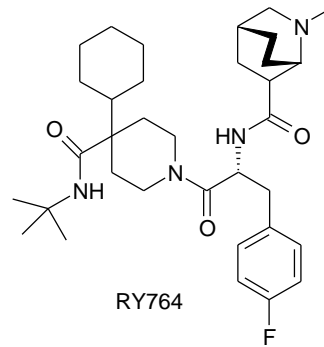
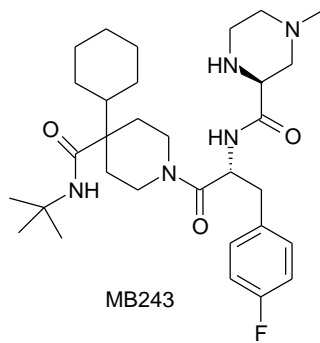
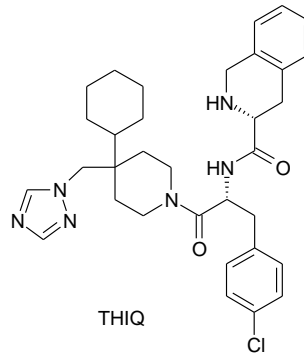
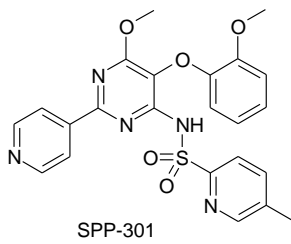
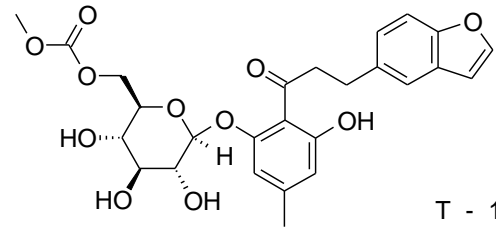
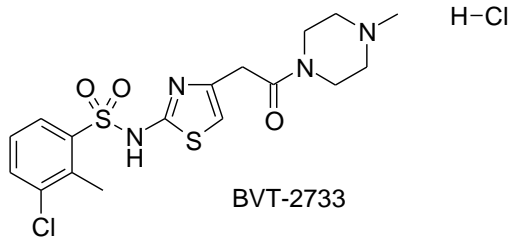
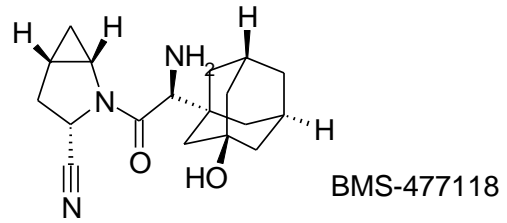
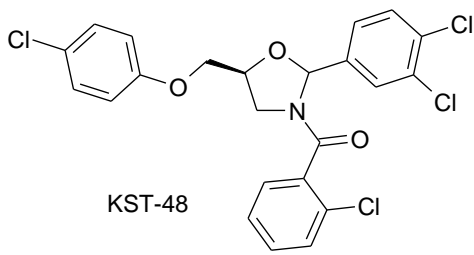
LY-2121260

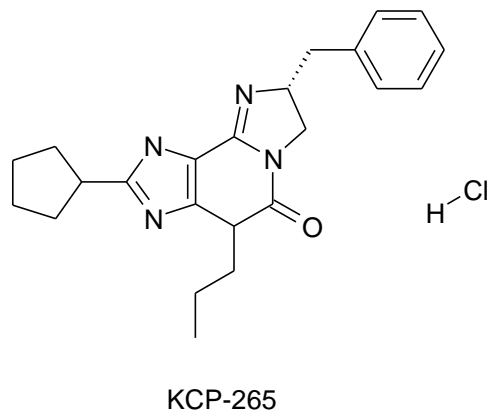
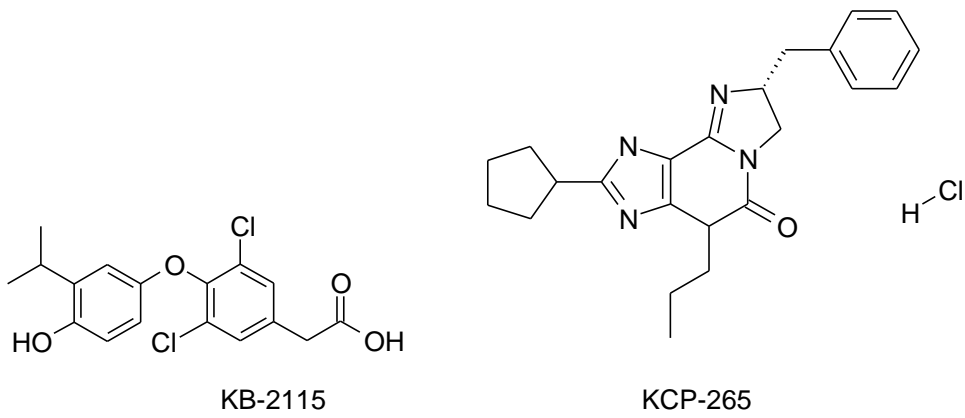
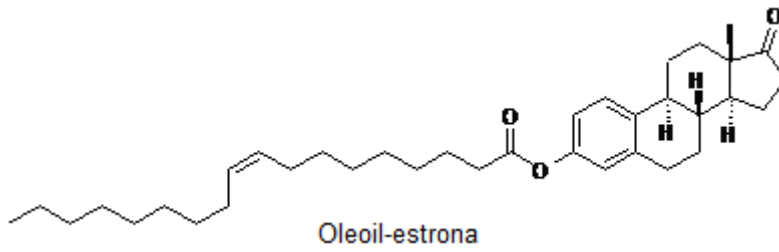
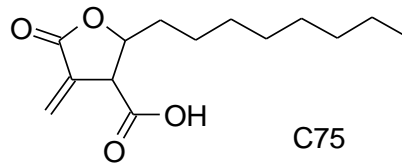
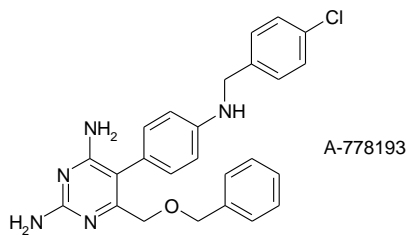
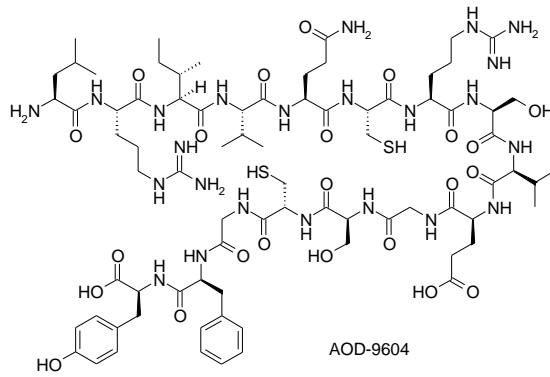
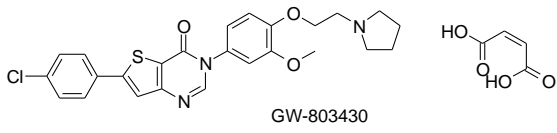
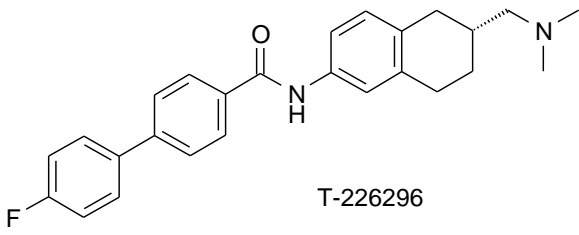


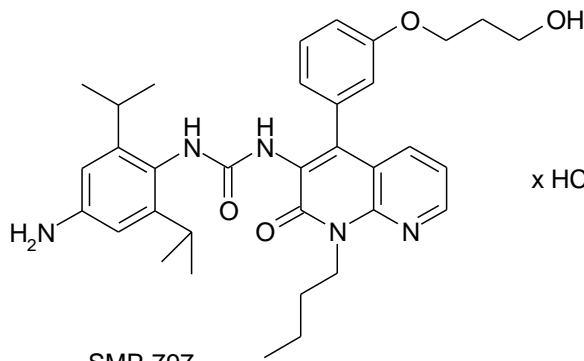
GKA-50



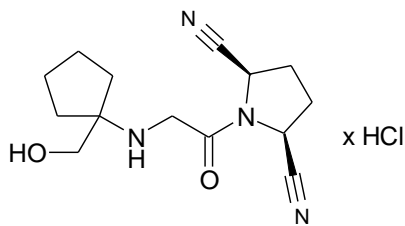
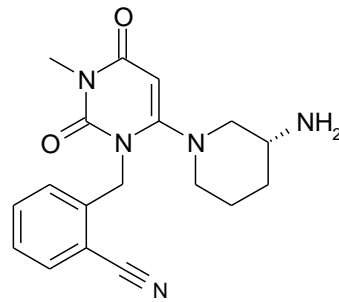
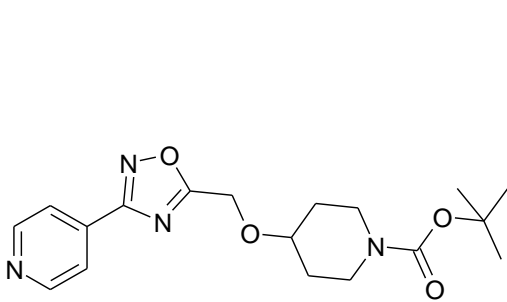
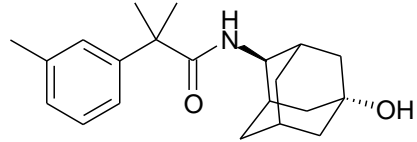
FR-225654



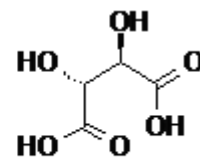
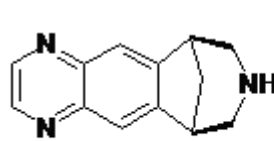




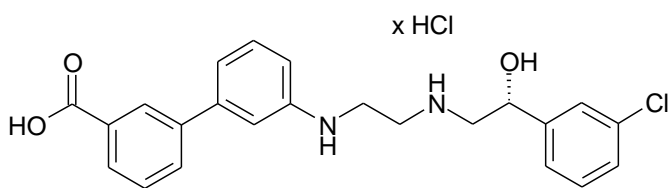
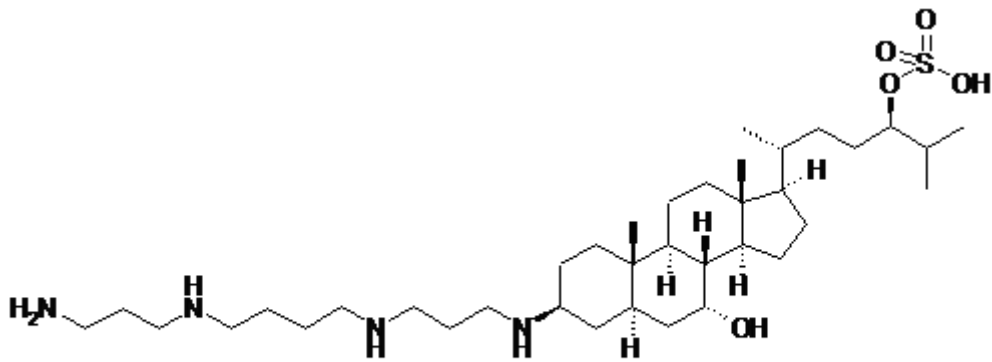
x HCl



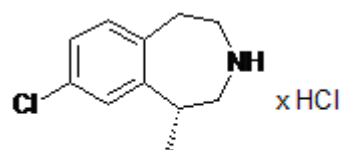
x HCl



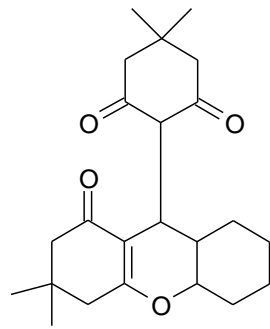
Tartrato de Vareniclina



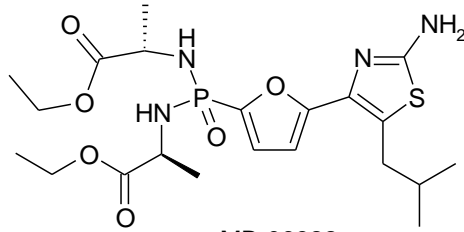
x HCl



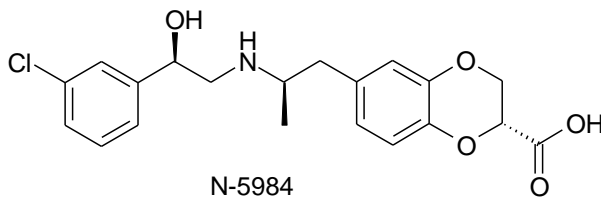
x HCl



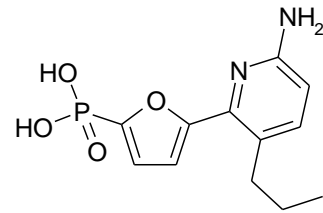
L-152804



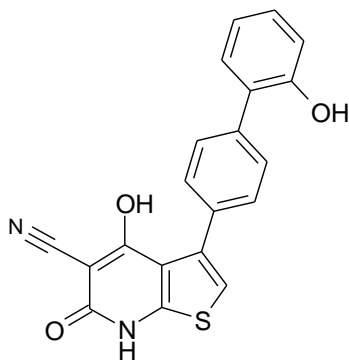
MB-06322



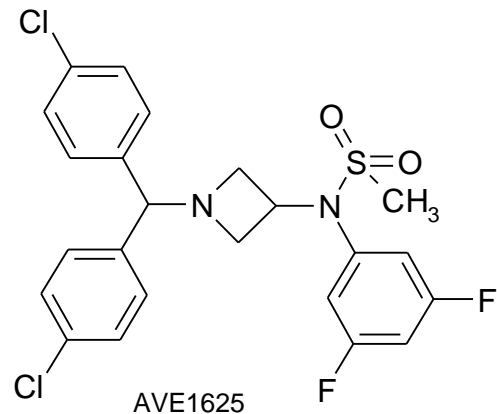
N-5984



MB-07803



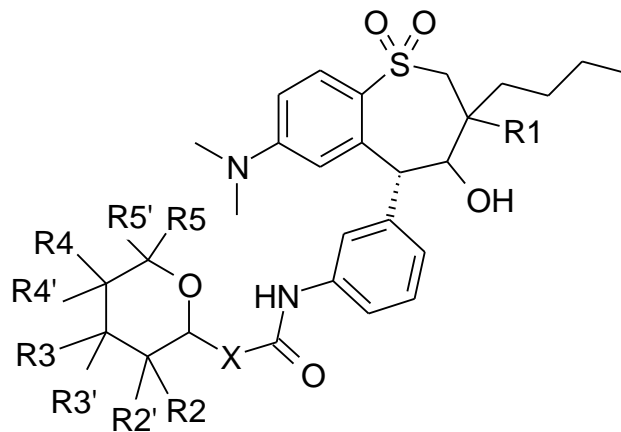
A-769662



AVE1625

Los ejemplos que se detallan a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

5 Tabla 1:



I

Ej.	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
4	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
5	Et	OH, H	OBn, H	OSO ₂ OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
6	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH

Et = etilo, Bu = n-butilo, Bn = bencilo

La actividad de los compuestos fue evaluada como se indica a continuación:

5 Preparación y procedimiento para el ensayo de inhibición IBAT *in vitro*:

1. Clonación de un vector de expresión para IBAT humano

10 El ADNc (ácido desoxirribonucleico complementario) de IBAT humano se clonó por métodos convencionales de biología molecular según se describe, por ejemplo, en *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* de Joseph Sambrook y David Russell, y se introdujo en el vector pcDNA1 de Invitrogen. La secuenciación subsiguiente del inserto reveló identidad completa con las bases 599 a 1645 de la secuencia de bases para el IBAT humano, que fue descrita por P.A. Dawson y se deposita en la base de datos de secuencias GenBank (Número de acceso en GenBank: U10417). Las bases 599 a 1645 corresponden a la región codificadora completa del IBAT humano.

2. Preparación de una línea celular recombinante con expresión constitutiva de IBAT humano

15 El vector de expresión para IBAT humano se introdujo por transfección estable en células CHO (ovario de hámster chino). Para seleccionar clones de una sola célula, se añadieron 400 µg/ml de Geneticina al medio de cultivo celular (medio Ham's F12 enriquecido con suero de ternero fetal al 10%, 100 unidades/ml penicilina, 100 unidades/ml estreptomycin). La funcionalidad de los clones de una sola célula resultantes de la selección se ensayó vía su actividad de absorción de ácido taurocólico radiomarcado ([³H]-TCA). El clon celular con la actividad de absorción más alta para [³H]-TCA, denominado en lo sucesivo CHO-hIBAT, se seleccionó para más ensayos y se cultivó en presencia de 400 µg/ml Geneticina.

20 3. Medición del efecto inhibitor del compuesto de la invención en la absorción dependiente de IBAT de ácido taurocólico en las células

25 Se sembraron células CHO-hIBAT en una concentración de 40 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo celular, y se cultivaron durante 24 h. Las células se lavaron luego una vez con tampón de ensayo de transporte libre de sodio (cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5) y posteriormente se incubaron con tampón de ensayo de transporte libre de sodio como el control negativo, o con tampón para ensayo de transporte que contenía sodio (cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5) como el control positivo a temperatura ambiente durante 30 min. Al mismo tiempo, los pocillos de ensayo se incubaron también en presencia del compuesto que se ha de investigar a concentración variable en tampón para ensayo de transporte que contenía sodio a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyeron adecuadamente las sustancias de prueba en tampón para ensayo de transporte (40 µl/pocillo) partiendo de una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido. El ensayo comenzó luego añadiendo 10 µl/pocillo de una mezcla de ácido taurocólico radiomarcado ([³H]-TCA) y ácido taurocólico no marcado. La concentración final de ácido taurocólico en el ensayo fue de 10 µM. Después de un tiempo de incubación de 60 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo añadiendo 100 µl/pocillo de tampón para ensayo de transporte libre de sodio (4°C), y cada pocillo se lavó tres veces con tampón para ensayo de transporte libre de sodio. Finalmente, se añadieron 100 µl de fluido de centelleos a cada pocillo, y se determinó la radioactividad absorbida en las células en una Lectora de Microplacas de Centelleos MicroBeta de Wallac.

El efecto de inhibición media máxima del compuesto de prueba (valor CI50, concentración inhibitora 50) se determinó de la siguiente manera:

40 1. Determinación del valor de 0% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte, que contiene sodio.

2. Determinación del valor de 100% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte libre de sodio.

45 3. El cálculo del porcentaje de inhibiciones de esas mediciones se llevó a cabo en presencia de distintas concentraciones del compuesto que se ha de investigar. Fue entonces posible encontrar a partir de allí la concentración del compuesto que reduce la absorción de ácido taurocólico en 50% (valor CI50).

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	CI-50 (IBAT humano) μM
4	0,0024
5	0,0020
6	0,0107

Se puede inferir, a partir de los datos medidos, que los compuestos de la invención de la fórmula I son muy adecuados para el tratamiento de la hiperlipidemia.

- 5 El uso de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento o la prevención de otras enfermedades es igualmente concebible. Los ejemplos de dichas enfermedades son:
1. trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa - trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
 2. Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de sus secuelas asociadas.
- 10 -aspectos particulares en este sentido son
- hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la tolerancia a la glucosa,
 - protección de las células β pancreáticas
- 15 -prevención de trastornos macro y microvasculares
3. Dislipidemias y sus secuelas como, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, trastornos cerebrovasculares etc, especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial,
 - 20 -baja concentración de colesterol HDL
 - bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL de baja densidad
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
 - 25 -índice de desaturación (p. ej., relación 18:1 / 18:0n-9, 16:1 / 16:0 n-7 o 18:1n-9 + 16:1n-7 / 16:0 de ácidos grasos)
 4. Otras diversas enfermedades que se pueden asociar con el síndrome metabólico o síndrome X, tales como:
 - aumento del tamaño abdominal
 - dislipidemia (p. ej. hipertrigliceridemia y / o HDL reducida)
 - resistencia a la insulina
- 30 -hipercoagulabilidad
- hiperuricemia
 - microalbuminemia
 - trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arteriales y venosos)
 - hipertensión arterial
- 35 -insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo (pero sin restricción), después de infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva

- o cardiomiopatía
5. Trastornos hepáticos y cuadros asociados
- hígado graso
 - esteatosis hepática
- 5 -hepatitis no alcohólica
- esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
 - hepatitis alcohólica
 - hígado graso agudo
 - hígado graso de embarazo
- 10 -hepatitis inducida por drogas
- trastornos por sobrecarga de hierro
 - fibrosis hepática
 - cirrosis hepática
 - hepatoma
- 15 -hepatitis vírica
6. Trastornos y afecciones de la piel y aquellos asociados con los ácidos grasos polinsaturados
- eccema
 - acné
 - psoriasis
- 20 -formación o prevención de queloides cicatriciales
- otras enfermedades relacionadas con la composición de ácido graso de las membranas mucosas
7. Hipertrigliceridemia primaria o hipertrigliceridemia secundaria que le sigue a
- reticulosis histiocítica familiar
 - deficiencia de lipoproteína lipasa
- 25 -hiperlipoproteinemias
- deficiencia de la apolipoproteína (p. ej., deficiencia de apoCII o apoE)
8. Enfermedades o afecciones relacionadas con la proliferación de células neoplásicas
- tumores benignos o malignos
 - cáncer
- 30 -neoplasia
- metástasis
 - carcinogénesis
9. Enfermedades o afecciones relacionadas con trastornos o afecciones neurológicas, psiquiátricas o inmunitarias
- 35 10. Otras enfermedades o afecciones en las que pueden estar implicadas por ejemplo, las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular, son:
- aterosclerosis como, por ejemplo (aunque sin restricción), esclerosis coronaria que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (TIA)

- enfermedad oclusiva periférica
- estenosis o reoclusión vascular
- enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
- 5 -sinusitis
- otros estados inflamatorios
- retinopatía, retinopatía isquémica
- tumores de células adiposas
- carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
- 10 -tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a éstos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y de las vías urinarias, del tracto genital, carcinomas prostáticos, etc.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos, y linfomas
- angiogénesis
- 15 -trastornos neurodegenerativos
- enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- 20 -acné común
- otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que están modulados por el PPAR
- eccemas y neurodermatitis
- dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- 25 -queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis de queloides
- verrugas, incluyendo condilomas o condilomas acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- 30 -dermatosis papular tal como, por ejemplo, liquen plano
- cáncer de piel tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmico
- sabañones
- hipertensión arterial
- 35 -síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- fibrosis quística
- artrosis

- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome consuntivo (caquexia)
- gota

- 5
- síndrome de isquemia/reperfusión
 - síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
 - enfermedades e infecciones víricas

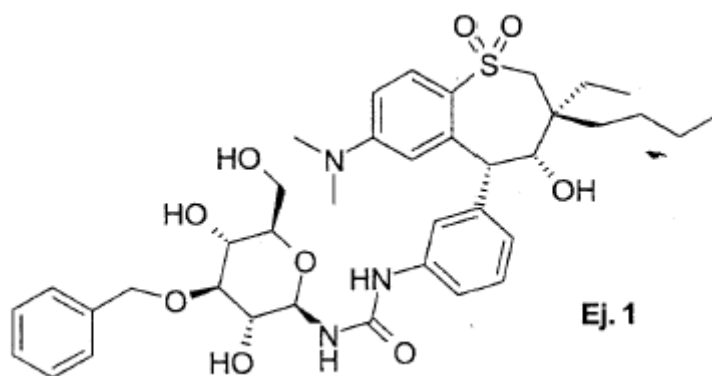
-lipodistrofia y afecciones lipodistróficas, también para tratar los efectos adversos de los fármacos (p. ej., después de tomar medicamentos para tratar el VIH o tumores)

- 10
- miopatías y miopatías de lípidos (tales como deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II)

La preparación de algunos ejemplos se describe en detalle a continuación; los otros compuestos de la fórmula I se obtuvieron de manera análoga:

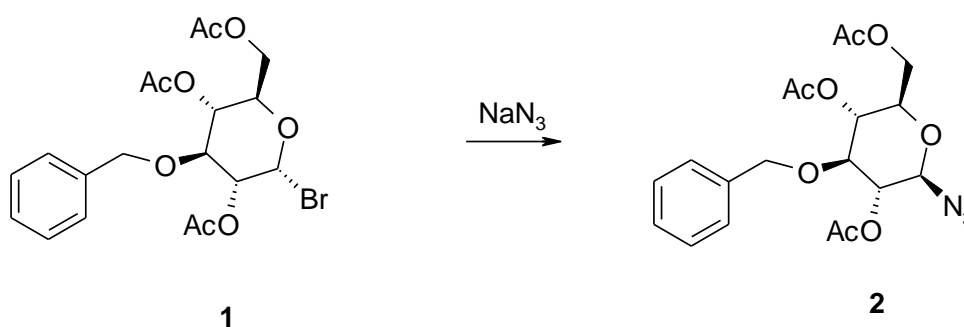
Sección experimental:

Ejemplo 1



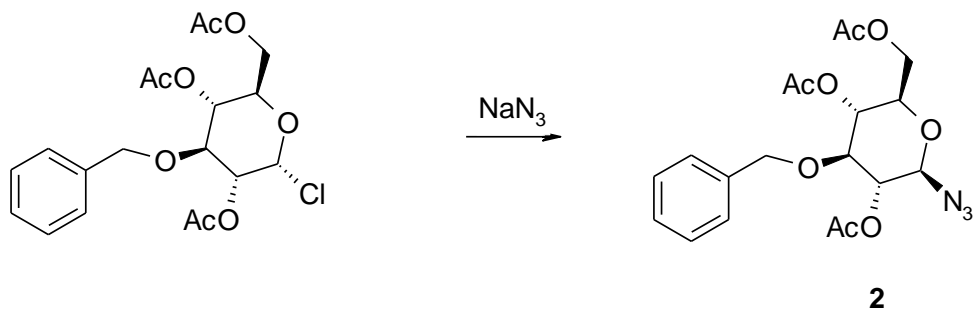
15

Síntesis del compuesto 2:



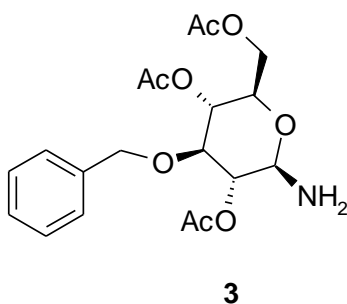
20

Se disuelven 15,0 g (32,7 mmol) de bromuro **1** (Eur. J. Med. Chem, (1996) 31, 557-574) en 250 ml de dimetilformamida. Luego se añaden 7,5 g de azida de sodio agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se extrae con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lava dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se filtra con un poco de gel de sílice y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (n-heptano/acetato de etilo) para producir 11,1 g (81% rendimiento) de la azida **2** como un aceite incoloro que se solidifica en reposo prolongado. TLC (n-heptano/acetato de etilo 2:1). $R_f = 0,4$; $C_{19}H_{23}N_3O_8$ (421,41). MS $(M+H)^+ = 422,3$.

Síntesis alternativa del compuesto 2 vía cloruro de glucosilo

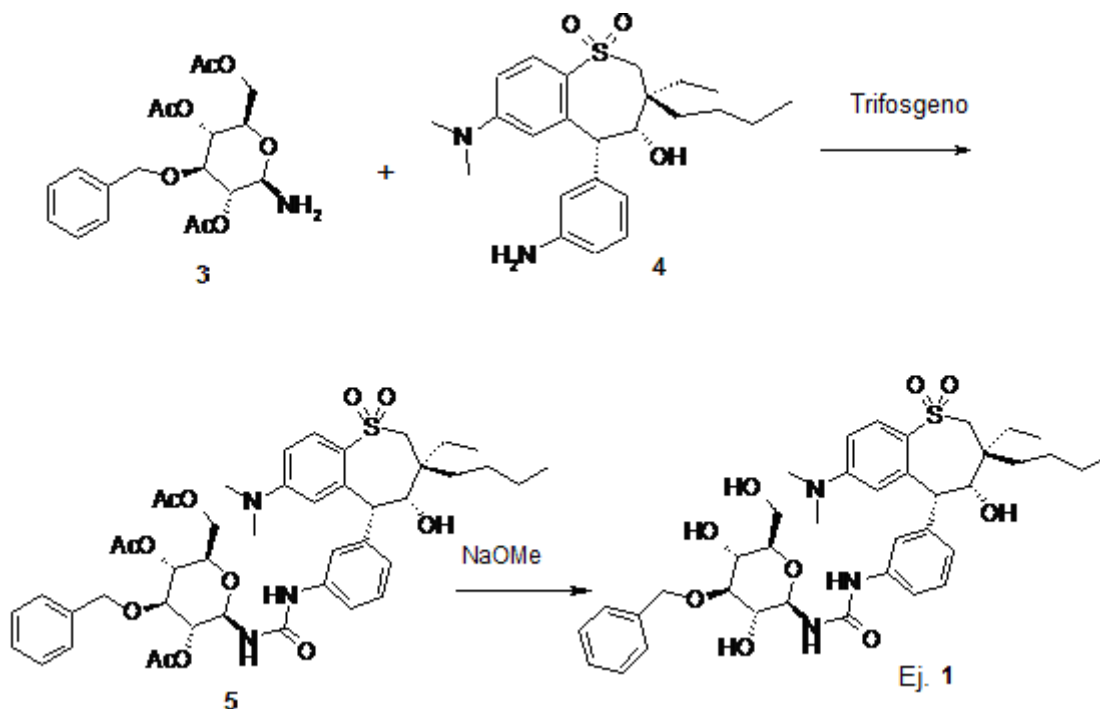
5

Se hacen reaccionar 1,5 g de cloruro de 2,4,6-tri-O-acetil-3-O-bencil- α -D-glucopiranosilo (J. Org. Chem (1997), 62(9) 2832-46) en analogía a la síntesis del bromuro de glucosilo. La temperatura de reacción debe elevarse en este caso a 60°C. Se obtiene 1,3 g (86%) de la azida **2**.

Síntesis del compuesto 3:

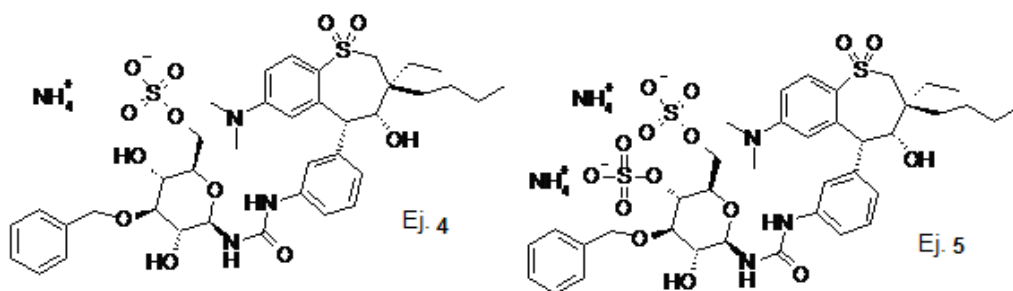
10

Se disuelven 8,8 g (20,9 mmol) de la azida **2** en 100 ml de cloruro de metileno y 2 ml de trietilamina. Luego se añaden 300 mg de paladio al 10% sobre carbono activado por hidrogenación bajo una presión de 4 bar de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se elimina en un poco de gel de sílice, y el gel de sílice se lava con acetato de etilo. La solución se concentra hasta que comienza la cristalización. En total, se obtienen 6,9 g del sólido cristalino **3** (83% de rendimiento). TLC (acetato de etilo). $R_f = 0,2$. $C_{19}H_{25}NO_8$ (395,41). MS $(M+H)^+ = 396,3$.

Síntesis del Ejemplo 1:

5 Se disuelven 900 mg de trifosgeno en 10 ml de cloruro de metileno. Se añade una solución de 3,0 g (7,6 mmol) de amina **3** y 3 ml de N-etilmorfolina en 20 ml de cloruro de metileno gota a gota a la solución a temperatura ambiente durante el curso de 20 minutos. A esto le sigue la agitación durante 1 hora y luego se añade lentamente y gota a gota una solución de 3,0 g (7,0 mmol) de anilina **4** (US 5,994,391), disuelta en 20 ml de cloruro de metileno. La reacción se completa (control TLC) después de otros 30 minutos. El lavado dos veces con solución sat. de cloruro de sodio, el filtrado a través de gel de sílice y la concentración producen 7 g de producto bruto **5**. Esto se disuelve en 50 ml de metanol y se añaden 2 ml de solución de metalonato sódico/metanol. Después de 30 minutos, la solución de reacción se neutraliza con 4 ml de solución de HCl/metanol 0,5 M y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea. Rendimiento 4,72 g (93%) del Ej. **1** como un sólido incoloro. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,7$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725,91). MS $(M + H)^+ = 726,38$.

Ejemplos **4** y **5**



15 Se disuelven 50,0 g (68,9 mmol) del Ejemplo **1** en 500 ml de piridina y, después de la adición de 17 g de complejo de piridina-trióxido de azufre, se agita a 60°C durante 30 minutos. Después de la adición de 400 ml de metanol se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se evapora una vez más con 300 ml de metanol y luego se purifica por cromatografía instantánea. Rendimiento 38,4 g (68%) Ej. **4** como sal de amonio. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,4$; $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823,00). MS $(M + H)^+ = 804,21$.

Como producto secundario, se obtienen 4,0 g (7%) de disulfato del Ejemplo **5** como sal de diamonio. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,1$. $C_{38}H_{51}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920,09). MS $(M + H)^+ = 886,45$.

20 Este disulfato puede también obtenerse como producto principal si se usa el doble de la cantidad del complejo de trióxido de azufre.

Otras sales preparadas del Ejemplo **4**.

Preparación de la sal de potasio

25 Se agitan vigorosamente 8,3 g del Ej. **4** (sal de amonio) disuelta en 150 ml de metanol, junto con 200 g de Amberlit IR120 cargado con potasio, a temperatura ambiente durante una hora. La resina de intercambio iónico luego se separa y se lava dos veces con metanol. Se evapora el disolvente y se obtienen 9 g de producto bruto. Esto se disuelve en 40 ml de metanol y se diluye con 150 ml de etanol. Se cristalizan 4,5 g de sal de potasio del Ej. **4** que tiene un punto de fusión de 220°C (con descomposición) durante una noche a temperatura ambiente. Por crecimiento de cristales lento a partir de una solución de 2,5 de sal de potasio del Ej. **4** en 50 ml de metanol y 100 ml de etanol (durante 2 días), se obtienen monocristales, con la ayuda de los cuales es posible confirmar la estructura y la estereoquímica del Ej. **4** por estructura de rayos X de monocristales.

Preparación de la sal de zinc

35 Se disuelve 1,1 g del Ej. **4** (sal de amonio) en 11 ml de agua (solución clara amarillenta) y se mezcla con una solución de 120 mg de cloruro de zinc en 13 ml de agua. El precipitado que se separa espontáneamente se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtra con succión. Se obtiene la sal de zinc cristalina (977 mg 88%) del Ej. **4**.

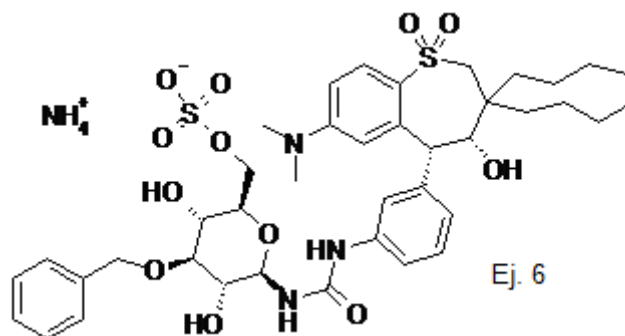
Preparación de la sal de calcio

En analogía a la preparación de la sal de zinc, se obtiene un precipitado voluminoso de la sal de calcio después de la adición de una solución de 85 mg de cloruro de calcio en 13 ml de agua, donde el precipitado es difícil de filtrar con succión y es hidrocópico (937 mg, 85%).

40 Preparación de la sal de magnesio

En analogía a la preparación de la sal de zinc, se obtiene un precipitado incoloro de la sal de magnesio después de la adición de una solución de 72 mg de cloruro de magnesio en 11 ml de agua, donde la sal de magnesio es hidrocópica (977 mg, 89%).

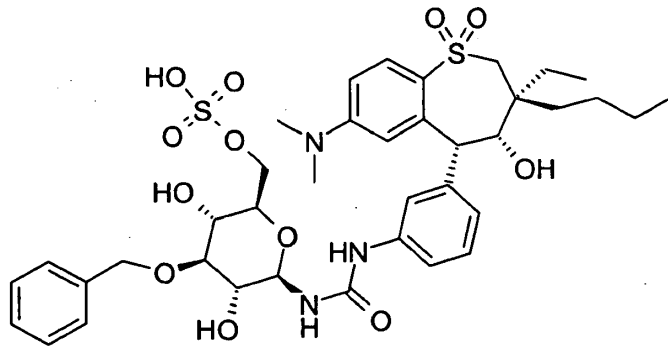
Ejemplo 6



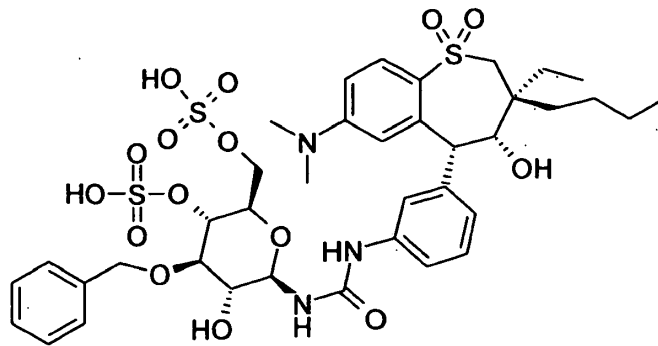
5 El Ejemplo 6 se prepara comenzando por 105 mg del Ejemplo 2 en analogía a la síntesis descrita para el Ejemplo 4, y se obtienen 67 mg (65%) de la sal de amonio del Ejemplo 6. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,45$. $C_{40}H_{55}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (851,06). MS (M + H)⁺ = 834,43.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula

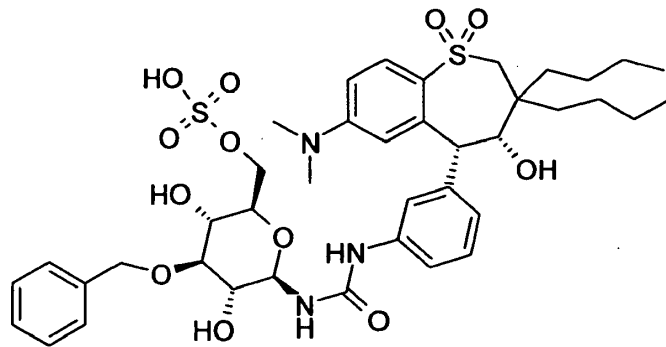


1a



1b

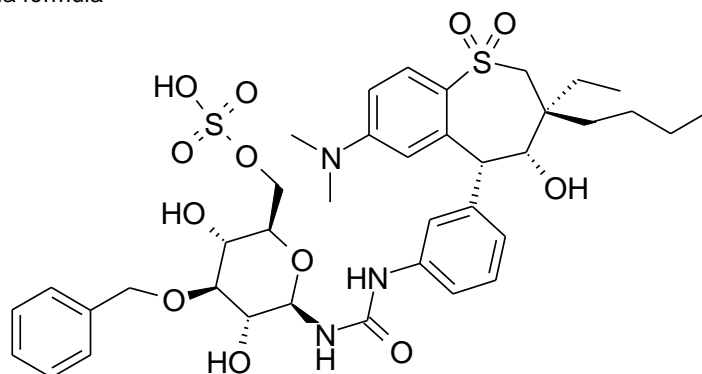
5 o



1c

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula



o

reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable y esta mezcla se convierte en una forma adecuada para administración.

16. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la hiperlipidemia.

5 17. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de colesterol en el suero.

18. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de manifestaciones arterioscleróticas.

10 19. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a insulina.

20. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

21. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

15 22. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

23. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 ó 2, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.