



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 435**

51 Int. Cl.:
C07C 307/10 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06821460 .0**
96 Fecha de presentación : **15.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1957444**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico y sus sales metálicas para uso médico.**

30 Prioridad: **15.11.2005 PT 10338505**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73 Titular/es:
Maria do Carmo Neves da Silva Ruas da Silva
Rua da Tapada Grande, N. 2 Abrunheira
2710-089 Sintra, PT
Miguel Ruas da Silva
João Pedro Silva Serra y
Jorge Ruas da Silva

72 Inventor/es: **Ruas da Silva, Jorge;**
Staack Reis Machado, Ana Maria;
Barros Pereira, Joaquim Alberto;
Ramos Damil, João Carlos;
Casimiro Caixado, Carlos Alberto y
Pardal Filipe, Augusto Eugénio

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 435 T3

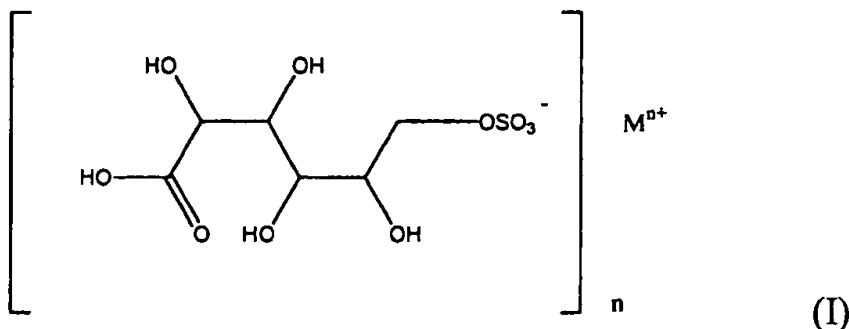
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfoxihexanoico y sus sales metálicas para uso médico.

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I



en la que M representa hidrógeno o un catión metálico, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y n es igual a 1, 2 o 3. La presente invención comprende además compuestos de fórmula general I en sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma enriquecida en uno de los isómeros ópticos, mezclas racémicas, diastereoisómeros y solvatos de los mismos. La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula general I como único ingrediente activo o en asociación con otros ingredientes activos. Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula general I para el tratamiento de dislipidemias, asociadas o no con otros trastornos metabólicos, tales como síndrome de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2, por medio de administración aislada o combinados con otras sustancias.

Antecedentes de la invención

Durante algunas décadas se ha hecho evidente que las dislipidemias son un importante factor de riesgo para la presencia de enfermedades cardiovasculares. Estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre sujetos humanos hicieron evidente que un alto nivel de LDL-C (colesterol de lipoproteína de baja densidad) asociado a un nivel reducido de HDL-C (colesterol de lipoproteína de alta densidad) inducen aterosclerosis temprana. Por otra parte, varios estudios mostraban que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) puede reducirse a través de terapia hipocolesterolémica. Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) y Lipid Research Clinics (LRC) encontraron una relación directa entre la concentración en suero de LDL-C y los grados de episodios en pacientes (hombres y mujeres) con enfermedad coronaria aguda sin historia de CHD. Muchos estudios mostraban que el riesgo de enfermedades coronarias puede reducirse debido a una terapia hipolipemiante. Hasta 1987, las estrategias terapéuticas dirigidas a la reducción de lípidos se limitaban esencialmente a una dieta pobre en grasas saturadas y secuestradores de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), fibratos y probucol. Desgraciadamente, todos estos tratamientos tienen una eficacia o tolerabilidad limitada, o ambas. Solo después de la aparición de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como lovastatina, pravastatina, simvastatina, mevastatina, atorvastatina, derivados y análogos de las mismas, los investigadores médicos fueron capaces de obtener reducciones comparativamente altas de colesterol en plasma con muy pocos efectos adversos.

La administración de estos compuestos está asociada con una reducción del grado de mortalidad asociado con la enfermedad cardíaca coronaria, y el riesgo de infarto de miocardio agudo, procedimientos de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

Los efectos adversos más frecuentemente presentados son de naturaleza muscular (miopatía) y hepática (incremento de enzimas hepáticas).

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa están indicados para pacientes con dislipidemia, esencialmente con incremento de LDL-C, cuando la dieta se vuelve insuficiente para controlar el trastorno. Los pacientes con factores de riesgo adicionales, como enfermedad cardíaca coronaria o equivalentes, diabetes mellitus y factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, deben tratarse oportuna e intensivamente. En estas circunstancias, el objetivo a alcanzar para la concentración sérica de LDL-C (< 100 mg/dl) requiere dosis superiores de inhibidores de HMG-CoA y/o la asociación con otros compuestos.

Esta área terapéutica ha sido objeto de investigación intensiva y se han estudiado nuevos hipolipemiantes.

La presente invención divulga nuevos compuestos para el tratamiento de la hipocolesterolemia y la aterosclerosis, un procedimiento de preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La preparación de ésteres inorgánicos a través del ataque de un ácido inorgánico a un alcohol se conoce desde hace mucho tiempo (véase, p. ej., "Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms and Structure" 4ª edición, Jerry March, Wiley Interscience 1992). A saber, esta reacción se usa para la producción industrial de detergentes y agentes limpiadores, cuando se elaboran alcoholes grasos para reaccionar con ácido sulfúrico y se convierten subsiguientemente en sales. Sin embargo, estos compuestos son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención. En el estado anterior de la técnica, no se encontró ninguna referencia a la fórmula general I, ni a procedimientos para su preparación o intentos para su síntesis y, como resultado, no se encontró referencia a posibles aplicaciones industriales. La reacción que usa como sustrato ácido D-1-glucónico o la mezcla racémica, sales o lactonas del mismo para proporcionar los monosulfatos correspondientes es nueva.

El Documento CA 2.522.793 divulga una nueva sustancia ("reticulanol") que tiene actividad inhibidora de alfa-glucosidasa obtenida mediante extracción con disolvente de raíces y tallos de plantas de las familias Hippocrateaceae o Celastraceae. El reticulanol tiene un anillo de tiofeno en la molécula y por lo tanto no muestra similitud estructural con los compuestos de la presente invención.

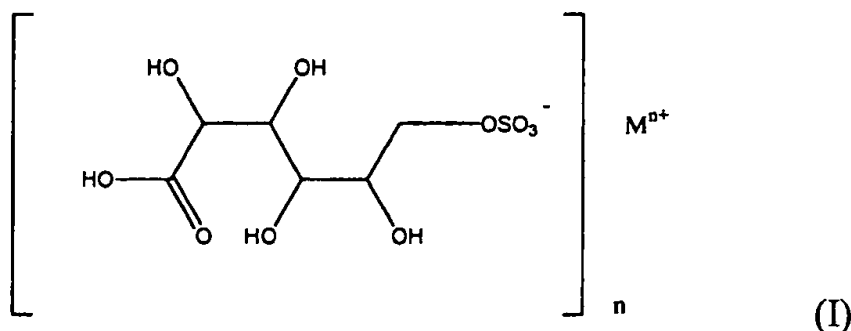
Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** ilustra un espectro de ^1H -RMN en D_2O (300 MHz) de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico.

La **Figura 2** ilustra un espectro de masas promedio de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico. Se usaron una fuente de electropulverización (ESI) con un voltaje de fuente de 4,5 kV, un voltaje del capilar de -24 V y una trampa para iones.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I



en la que M representa hidrógeno o un catión metálico, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y n es igual a 1, 2 o 3. La presente invención comprende además compuestos de fórmula general I en sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma enriquecida en uno de los isómeros ópticos, mezclas racémicas, diastereoisómeros y solvatos de los mismos. La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula general I como único ingrediente activo o en asociación con otros ingredientes activos, y a su uso para el tratamiento de hipocolesterolemia y aterosclerosis.

Podría esperarse que los ésteres de monosulfato de compuestos con funciones polialcohólicas que usan ácido sulfúrico no fueran interesantes con propósitos sintéticos, debido a la formación de mezclas que comprenden ésteres de monosulfato olefínicos, ésteres polisulfatados saturados e insaturados y productos de deshidratación de polihidroxialcoholes. Sorprendentemente, se encontró que a pesar del bajo rendimiento la reacción entre el ácido D-1-glucónico, o la mezcla racémica, de su lactona, o sales del mismo, con ácido sulfúrico en ausencia o presencia de una base orgánica o un aminoácido, originaba los productos de fórmula general I, con una baja contaminación de productos de deshidratación secundarios y otros sulfatos.

En otro aspecto, la presente invención divulga procedimientos para la producción de compuestos de fórmula general

I. Estos procedimientos comprenden el enfriamiento de una solución acuosa de ácido d-1-glucónico, o una mezcla racémica o una lactona del mismo, al 50% en un baño de hielo y la adición lenta de ácido sulfúrico, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. También es posible añadir una base orgánica o un aminoácido, tal como glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cisteína, metanolamina, etanolamina, o análogos de los mismos, preferiblemente dimetilglicina, a una solución acuosa de ácido d-1-glucónico, o una mezcla racémica o lactona del mismo, al 50% y agitar la mezcla hasta la disolución completa, a una temperatura entre 30-70°C. La mezcla se pone en un baño de hielo y se añade lentamente ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agita adicionalmente durante 3 horas a 40°C, o a una temperatura ligeramente inferior. El agua se separa por destilación bajo vacío hasta un contenido de sólidos de 75-78% y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a 40°C. Una vez más, el agua se separa por destilación bajo vacío hasta un contenido de sólidos de 81-82%. La mezcla se neutraliza al añadir, lentamente bajo agitación mientras se enfría, una cantidad en exceso de una suspensión acuosa de una base, tal como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinotérreos, hasta que se alcanza un pH estable en el intervalo de 4,5-9,0. Los sulfatos se separan por filtración y el precipitado se lava con agua. Los lavados y el filtrado se combinan y precipita sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en bruto mediante la adición de un agente de precipitación, tal como un alcohol inferior, preferiblemente metanol o etanol. Alcohol inferior significa un alcohol con de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol. El precipitado se separa por filtración y, si se desea, se pone en un horno de vacío para secarlo. La conversión de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en el ácido se lleva a cabo mediante los procedimientos habituales, bien conocidos por los expertos en la técnica.

El producto de reacción en bruto contiene, entre otras sustancias, el ácido glucónico sin reaccionar en forma de sal y la base orgánica o el aminoácido no convertidos, cuando se usan en la reacción.

También es un aspecto de la invención la purificación de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico mediante nanofiltración. Esta tecnología es un procedimiento accionado por presión para separar solutos de tamaño mayor de soluciones acuosas a través de una membrana semipermeable. El intervalo de presión usado está típicamente dentro del intervalo de 3,45 kPa-31,04 kPa. Este procedimiento se lleva a cabo al hacer pasar un flujo de solución a través de la membrana bajo presión. Por lo tanto, la fuerza accionadora del procedimiento de separación es la diferencia de presión entre la alimentación (retenido) y el filtrado (permeado) en la superficie de separación de la membrana. El rechazo de la membrana está influenciado por el tamaño, la estructura y la carga de los componentes en solución. El agua y los iones monovalentes pasan libremente a través de la membrana, las sales multivalentes se retienen. Debido a la disminución logarítmica del caudal del permeado, cuando la concentración se incrementa, es necesario diluir el retenido con agua desmineralizada y poner en marcha de nuevo el procedimiento de nanofiltración. Al aplicar esta llamada etapa de diafiltración, es posible alcanzar una concentración superior de los productos deseados. En la presente invención, cuando el compuesto de fórmula general I está en la forma de una sal monovalente, la etapa de nanofiltración se usa para separar la base orgánica, o el aminoácido, de la mezcla de reacción, cuando se usan. Es posible elegir una membrana con un valor de separación de pesos moleculares adecuado para recuperar la base orgánica, o el aminoácido, en el permeado y reutilizarlo en la reacción química. Preferiblemente, el procedimiento de nanofiltración se usa cuando los compuestos de fórmula general I están en la forma de sales multivalentes y, más preferiblemente, en la forma de sales divalentes, debido a que no solo la base orgánica, o el aminoácido, se separa de la mezcla de reacción, sino que también el ácido glucónico no convertido en forma de sal se extrae parcialmente, permitiendo concentrar adicionalmente el compuesto deseado en el retenido. Si se desea, puede obtenerse un incremento adicional del grado de concentración a través de la adición de una sal monovalente, tal como, por ejemplo, sulfato sódico. Una cantidad incrementada de anión gluconato pasará a través de la membrana, por ejemplo, bajo la forma de gluconato sódico. Por lo tanto, será posible incrementar la cantidad de compuesto que se quiere concentrar en el retenido. La nanofiltración se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 20°C-40°C. Los Ejemplos 2-4 explican de un modo más detallado la etapa de nanofiltración de la presente invención. Finalmente, el producto se somete a una cromatografía líquida de alta presión preparativa (PHPLC), usando como eluyente ácido acético:agua:1-butanol (25:25:50), usando como fase estacionaria gel de sílice, o cromatografía de interacción hidrófila (HILIC).

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula general I como único ingrediente activo o en asociación con otros ingredientes activos. Los compuestos de fórmula general I pueden combinarse, por ejemplo, con al menos un normolipídico seleccionado de inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) o resinas de intercambio iónico.

Como ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa se indican lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina o fluvastatina.

Los agonistas de PPAR pueden ser del subtipo PPAR α , PPAR γ o PPAR α y PPAR γ doble, seleccionándose de bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona o muraglitazar.

Del grupo de resinas de intercambio iónico pueden seleccionarse colestipol o colestiramina.

La composición farmacéutica puede presentarse bajo la forma de comprimidos, gránulos, comprimidos revestidos o gránulos revestidos con película de azúcar o con un revestimiento entérico, cápsulas, una suspensión, solución, emulsión, etc. Estas composiciones pueden prepararse como medicación para administración oral, parenteral, rectal, transdérmica, bucal o nasal. Pueden comprender la adición al ingrediente activo de uno o varios compuestos seleccionados de vehículos, diluyentes, cargas, disolventes, lubricantes, agregantes, desintegrantes, conservantes, emulsionantes, etc. adecuados.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula general I para el tratamiento de dislipidemias, asociadas o no con otros trastornos metabólicos, tales como el síndrome de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2, por medio de administración aislada o combinados con otras sustancias activas, como las mencionadas anteriormente.

La invención se describe subsiguientemente con más detalle a través de los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la presente invención

Ejemplos

Ejemplo 1

15 Preparación de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico

Una solución de 643,2 g de hidrocloreto de dimetilglicina y 1224 ml de una solución acuosa al 50% de solución de ácido d-glucónico se agitan en un matraz de 3 l hasta la disolución total a una temperatura de 40°C. La mezcla se pone en un baño de hielo y se añaden lentamente 385 ml de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agita adicionalmente durante 3 horas a 40°C, o a una temperatura ligeramente inferior. El agua se separa por destilación bajo vacío hasta un contenido de sólidos de aproximadamente 75-78% y la mezcla de reacción se deja reposar a 40°C durante la noche. El agua se separa por destilación bajo vacío de nuevo hasta un contenido de sólidos de 81-82%. La mezcla se neutraliza al añadir, bajo agitación, una cantidad en exceso de hidróxido cálcico hasta alcanzar un valor de pH estable en el intervalo de 4,5-9,0. El sulfato cálcico se separa por filtración y el precipitado se lava con agua. Los lavados y el filtrado se combinan y la sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en bruto precipita mediante la adición de alrededor de 9 l de etanol. El precipitado se separa por filtración y, si se desea, el producto resultante se pone en un horno de vacío para secarlo.

Ejemplo 2

Nanofiltración del producto de reacción en bruto

30 La nanofiltración se llevó a cabo con una membrana de película delgada Desal-5 con una separación de pesos moleculares de 160-300 daltons para moléculas orgánicas no cargadas.

Cantidad de mezcla de reacción para nanofiltración: 1,5 kg

Concentración de mezcla de reacción en el recipiente del retenido al principio de la operación: 100 g/l

Presión osmótica: 15 bar

35 Temperatura de la columna durante la nanofiltración: 20-25°C

Porcentaje en masa de dimetilglicina en la mezcla de reacción: 14,88%

Porcentaje en masa de gluconato cálcico en la mezcla de reacción: 21,14%

Porcentaje en masa de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en la mezcla de reacción: 13,27%

40 Agua de diafiltración: 180 l

Porcentaje en masa de dimetilglicina después de la nanofiltración: 0%

Porcentaje en masa de gluconato cálcico después de la nanofiltración: 22%

Porcentaje en masa de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico después de la nanofiltración:

22%

Ejemplo 3

5 El producto nanofiltrado obtenido de acuerdo con lo descrito anteriormente en el Ejemplo 2 se sometió a tres procedimientos de nanofiltración de acuerdo con el Ejemplo 2. La composición del producto obtenido después de un total de cuatro procedimientos de nanofiltración es como sigue:

Porcentaje en masa de dimetilglicina después de la nanofiltración: 0%

Porcentaje en masa de gluconato cálcico después de la nanofiltración: 26%

Porcentaje en masa de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico después de la nanofiltración: 50%

10 Ejemplo 4

Nanofiltración de producto de reacción en bruto

La nanofiltración se llevó a cabo con una membrana de película delgada Desal-5 con una separación de pesos moleculares de 160-300 daltons para moléculas orgánicas no cargadas.

Cantidad de la mezcla de reacción para nanofiltración: 1,5 kg

15 Concentración de mezcla de reacción en el recipiente del retenido al principio de la operación: 100 g/l

Cantidad de sulfato sódico añadida a la mezcla de reacción: 99 g

Presión osmótica: 15 bar

Temperatura de la columna durante la nanofiltración: 20-25°C

Porcentaje en masa de dimetilglicina en la mezcla de reacción: 14,88%

20 Porcentaje en masa de gluconato cálcico en la mezcla de reacción: 21,14%

Porcentaje en masa de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en la mezcla de reacción: 13,27%

Agua de diafiltración: 180 l

Porcentaje en masa de dimetilglicina después de la nanofiltración: 0%

25 Porcentaje en masa de gluconato cálcico después de la nanofiltración: 22%

Porcentaje en masa de sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico después de la nanofiltración: 40%

Ejemplo 5

30 El producto obtenido después de la etapa de nanofiltración se somete a una cromatografía líquida de alta presión preparativa, usando como eluyente ácido acético:agua:1-butanol (25:25:50), y usando como fase estacionaria gel de sílice. Se obtiene sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico en la forma de un polvo blanco. En las Figuras 1 y 2 se presentan, respectivamente, los espectros de ¹H-RMN en D₂O (300 MHz) y masas (ESI).

Ejemplo 6

35 Una prueba clínica con una duración de 12 semanas se llevó a cabo sobre aproximadamente 60 pacientes con hipocolesterolemia e indicación para terapia farmacológica hipolipemiente con inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). En primer lugar, la prueba clínica evaluaba la eficacia de una intervención experimental que consistía en el tratamiento combinado de un compuesto del grupo de inhibidores de

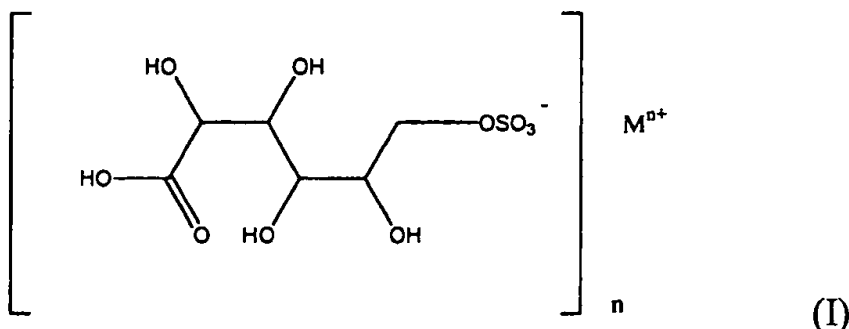
- 5 HMG-CoA reductasa y un compuesto de fórmula general I (Grupo II), comparativamente con el tratamiento aislado con un compuesto del grupo de inhibidores de HMG-CoA reductasa (Grupo I). La principal variable era la variación promedio entre los valores finales y los valores basales de concentración en plasma de LDL-C (colesterol de lipoproteína de baja densidad). Después de la intervención experimental, en el Grupo II se observó una reducción promedio de 54,30 mg/dl, mientras que la reducción en el Grupo I era de 34,30 mg/dl. A continuación, se realizó la misma comparación para la variación promedio de concentración en plasma de colesterol total (-67,20 mg/dl frente a -50,25 mg/dl), colesterol no-HDL (lipoproteína de alta densidad) (-95,80 mg/dl frente a -54,50 mg/dl) y triglicéridos (-151 mg/dl frente a -123,0 mg/dl). En referencia a la variación promedio de la concentración en plasma de C-HDL (colesterol-lipoproteína de alta densidad), su incremento está asociado a la reducción de riesgo cardiovascular y la variación observada en la prueba clínica era de +8,67 mg/dl (Grupo II) frente a +4,25 mg/dl (Grupo I). De este modo, la prueba clínica mostraba que la combinación de un compuesto del grupo de inhibidores de HMG-CoA reductasa y de un compuesto de fórmula general I es más eficaz en el tratamiento de dislipidemias que la administración aislada del grupo de inhibidores de HMG-CoA reductasa.
- 10
- 15 En esta prueba clínica se incluían pacientes que sufrían trastornos metabólicos, tales como intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2.

Ejemplo 7

- 20 Se realizó una prueba sobre pacientes que sufrían diabetes mellitus y dislipidemia asociada a diabetes mellitus, con indicación para terapia farmacológica hipolipemiente con inhibidores de HMG-CoA reductasa, de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). En primer lugar, la prueba clínica evaluaba la eficacia del tratamiento combinado de un compuesto del grupo de las estatinas y un compuesto de fórmula general I (Grupo II), comparativamente con el tratamiento aislado con un compuesto del grupo de las estatinas (Grupo I), después de un período de tratamiento de 12 semanas, bajo concentración en plasma de LDL-C. A continuación, se realizó la misma comparación para la concentración en plasma de colesterol total, HDL-C y triglicéridos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en los que M representa un catión metálico, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y n puede ser 1, 2 o 3 .

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, que son la sal cálcica de ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-sulfooxihexanoico así como formas de equilibrio de la misma, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma enriquecida en uno de los isómeros ópticos, mezclas racémicas, diastereoisómeros y solvatos de la misma.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en el que el ácido d-1-glucónico, o la mezcla racémica, sales del mismo o lactonas del mismo reaccionan con ácido sulfúrico en presencia o ausencia de una base orgánica o un aminoácido.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la base orgánica o el aminoácido es glicina, dimetilglicina, alanina, serina, cistina, metanolamina, etanolamina o análogos de las mismas.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la reacción se lleva a cabo a temperaturas dentro del intervalo de 30-70°C.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la mezcla de reacción se concentra y subsiguientemente se neutraliza mediante la adición de una suspensión acuosa de una base, tal como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinotérreos, hasta que se alcanza un pH estable en el intervalo de 4,5-9,0.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el producto en bruto se precipita mediante la adición de un agente de precipitación, tal como una alcohol C₁-C₄, como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 7, que comprende además una etapa de nanofiltración después de la reacción química de acuerdo con la reivindicación 3 para eliminar la base orgánica o el aminoácido, cuando se usan, y para concentrar la mezcla de reacción en el producto deseado.

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 8, que comprende una purificación final mediante cromatografía líquida de alta presión.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la fase estacionaria usada en la cromatografía líquida de alta presión es gel de sílice o una fase estacionaria de cromatografía líquida de interacción hidrófila en fase estacionaria.

11. Composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos y una o más sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 5 12. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en combinación con al menos un normolipidémico seleccionado de inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR o resinas de intercambio iónico, y una o más sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables.
13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende compuestos de fórmula general I en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un agonista de PPAR y una resina de intercambio iónico, y una o más sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina o fluvastatina.
- 15 15. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que el agonista de PPAR es bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona o muraglitazar.
16. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que la resina de intercambio iónico es colestipol o colestiramina.
17. Uso de los compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en la preparación de una medicina.
- 20 18. Uso, de acuerdo con la reivindicación 17, de los compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en la preparación de una medicina para el tratamiento de dislipidemias asociadas o no con otros trastornos metabólicos, tales como síndrome de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- 25 19. Uso, de acuerdo con las reivindicaciones 17-18, de los compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en combinación con al menos un normolipidémico seleccionado de inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR o resinas de intercambio iónico, en la preparación de una medicina, que está destinada al tratamiento de dislipidemias asociadas o no con otros trastornos metabólicos, tales como síndrome de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- 30 20. Uso, de acuerdo con la reivindicación 19, de los compuestos de fórmula general I, sus formas de equilibrio, incluyendo formas lactónicas, sus enantiómeros en forma pura o en una forma ópticamente enriquecida, mezclas racémicas, diastereoisómeros de los mismos y solvatos de los mismos, en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un agonista de PPAR o una resina de intercambio iónico, para la preparación de una medicina para el tratamiento de dislipidemias asociadas o no con otros trastornos metabólicos, tales como síndrome de intolerancia
- 35 a la glucosa y diabetes mellitus tipo 1 o 2.

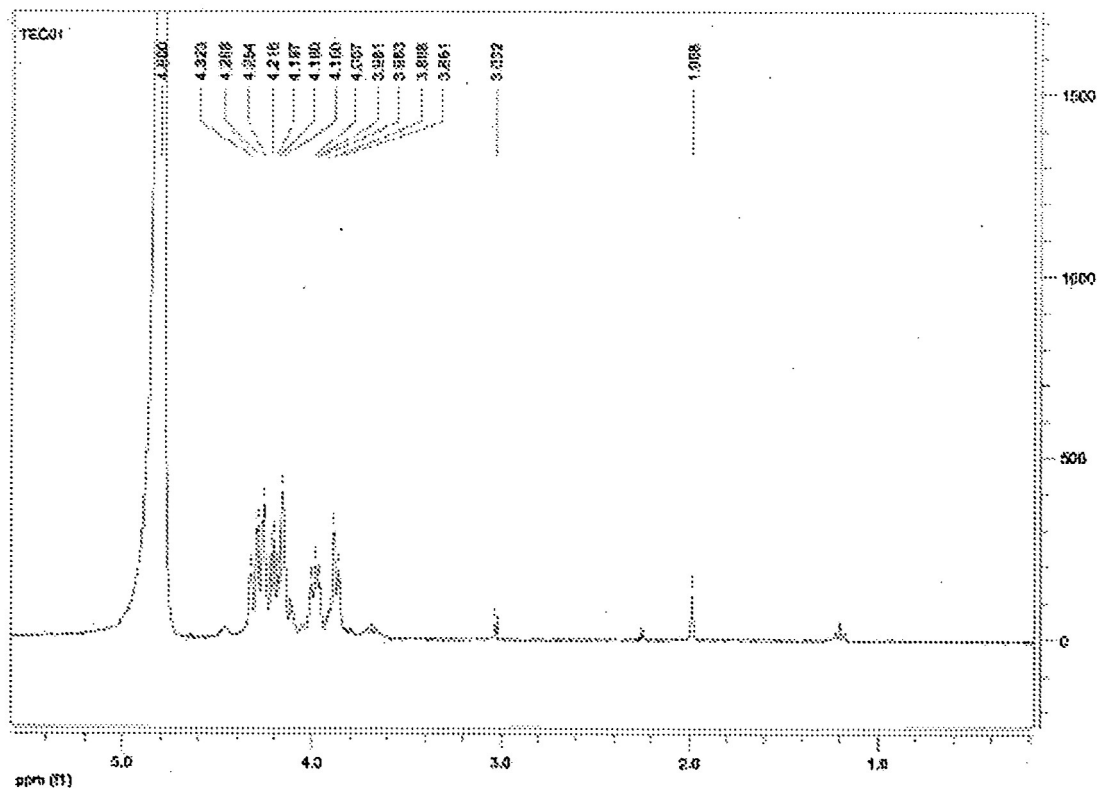


Figura 1

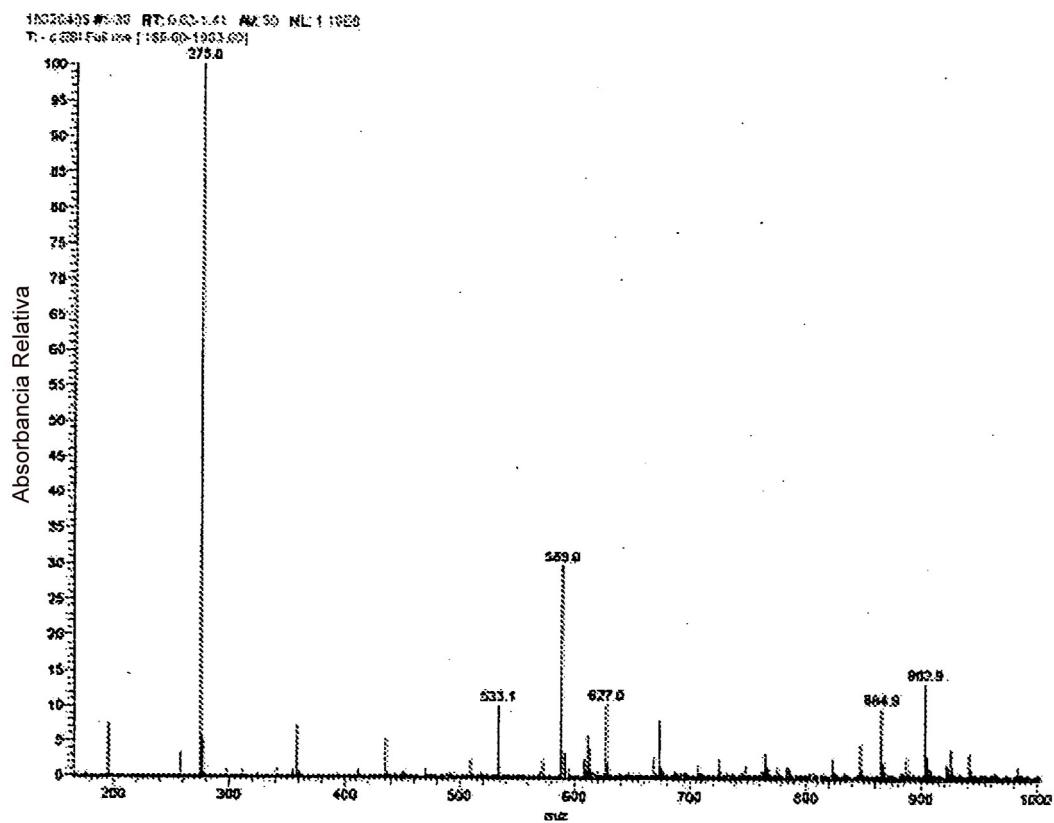


Figura 2