

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 975**

51 Int. Cl.:
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05767088 .7**
96 Fecha de presentación: **28.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1782804**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Composición medicinal que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un derivado de aminoalcohol como inmunodepresor**

30 Prioridad:
29.07.2004 JP 2004222420

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

73 Titular/es:
SANKYO COMPANY, LIMITED
5-1, NIHONBASHI HONCHO 3-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 103-8426, JP

72 Inventor/es:
NISHI, Takahide;
SHIMOZATO, Takaichi;
KAGARI, Takashi y
DOI, Hiromi

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 975 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

Composición medicinal que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un derivado de aminoalcohol como inmunodepresor

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una excelente composición medicinal como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades inmunorrelacionadas tales como reacciones de rechazo en trasplante de órgano o piel que comprende un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (llamada en lo sucesivo HMG-CoA reductasa) y uno o más de los compuestos seleccionados de derivados de aminoalcohol que tienen actividad inmunosupresora, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicos de los mismos como principios activos.

Antecedentes de la invención

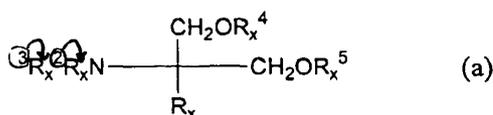
15 En el pasado, los agentes antiinflamatorios tales como los esteroides se han usado para reacciones inflamatorias que se producen a partir de la respuesta inmunitaria anormal en el tratamiento de enfermedades inmunorrelacionadas tales como artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, éstos son una terapia sintomática, pero no un remedio fundamental. Además, se ha informado que las anomalías del sistema inmunitario también participan en el desarrollo de diabetes y nefritis (por ejemplo, véase la bibliografía de no patente 1 y la bibliografía de no patente 2). Sin embargo, nunca se han desarrollado tales medicamentos para resolver estas anomalías.

20 La ciclosporina A (CsA), el tacrolimus (TRL) y similares, que son inmunodepresores previamente existentes, son muy importantes para prevenir reacciones de rechazo en trasplante de órgano o piel, y para el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, se sabe que estos inmunodepresores ejercen toxicidades en el riñón y el hígado. Para mitigar estos efectos secundarios, el tratamiento concomitante con inmunodepresores más esteroides se usa ampliamente. Sin embargo, no siempre se obtienen efectos inmunosupresores significativos sin acontecimientos adversos.

25 Además, aunque recientemente se ha informado de la investigación y el desarrollo de derivados de aminoalcohol como inmunodepresores, estos agentes no se han usado ampliamente hasta este punto en la práctica clínica.

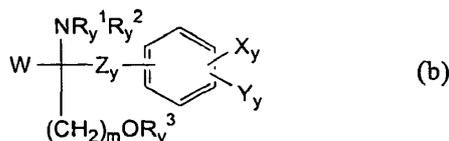
Como derivados de aminoalcohol se conocen, por ejemplo, los siguientes compuestos:

(1) Compuestos que tienen la fórmula general (a) (por ejemplo, véase la bibliografía de patentes 1)



30 {en los compuestos anteriores (a),
 R_x representa una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar opcionalmente sustituida con sustituyente(s) [dicha cadena puede contener un doble enlace, un triple enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula $-\text{N}(\text{R}_x^6)-$ (en la que R_x^6 representa un átomo de hidrógeno), un grupo arileno que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s), o un grupo heteroarileno que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s), y puede contener, al final de dicha cadena, un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s), o un grupo heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s)], y R_x^2 , R_x^3 , R_x^4 y R_x^5 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo}.

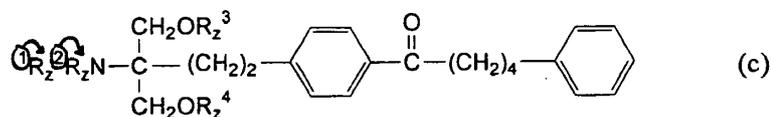
40 (2) Compuestos que tienen la fórmula general (b) (por ejemplo, véase la bibliografía de patentes 2)



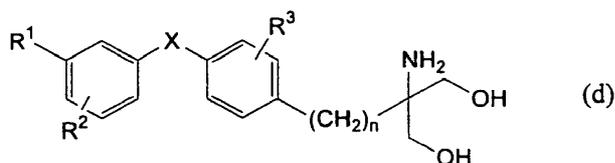
{en los compuestos anteriores (b),
 R_y^1 , R_y^2 y R_y^3 representan cada uno un átomo de hidrógeno o similares; W representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o similares; Z_y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo; X_y representa

un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, y Y_v representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo amino, un grupo acilamino o similares].

(3) Compuestos que tienen la fórmula general (c) (por ejemplo, véase la bibliografía de patentes 3)

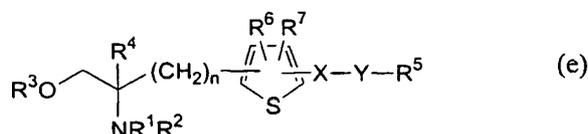


- 5 [en los compuestos anteriores (c), R_z^1 , R_z^2 , R_z^3 , y R_z^4 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo].
 (4) Compuestos que tienen la fórmula general (d) (por ejemplo, véanse las bibliografías de patentes 4 y 5)



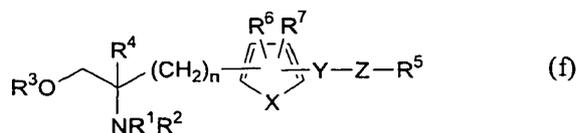
- 10 [en los compuestos anteriores (d), R^1 representa un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenoximetilo o similares; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo o similares; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo o similares; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo SO o un grupo SO₂; y n representa un número entero de 1 a 4].

- 15 Por otra parte, este solicitante desveló los compuestos que tienen la siguiente fórmula general (e) según la gaceta oficial de patente japonesa 2002-167382 (bibliografía de patentes 6)



- 20 [en la que R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo protector para el grupo amino; R^3 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo protector para el grupo hidroxilo; R^4 representa un grupo alquilo inferior; n representa un número entero de 1 a 6; X representa un grupo etileno o similares; Y representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ o similares; R^5 representa un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con sustituyente(s), o similares; R^6 y R^7 representan un átomo de hidrógeno o similares; si R^5 representa un átomo de hidrógeno, sin embargo, Y representa un grupo distinto de un enlace sencillo y un grupo alquileo C₁-C₁₀ de cadena lineal].

- 25 Adicionalmente, este solicitante desveló los compuestos que tienen la siguiente fórmula general (f) según la gaceta oficial de patente japonesa 2003-267950 (bibliografía de patentes 7).



- 30 [en la que, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el grupo amino o similares; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el grupo hidroxilo o similares; R^4 representa un grupo alquilo inferior; n representa un número entero de 1 a 6; X representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno que no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo inferior; Y representa un grupo etileno o similares; Z representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o similares; R^5 representa un grupo arilo, un grupo arilo que está sustituido con sustituyente(s), o similares; R^6 y R^7 representan un átomo de hidrógeno o similares; si R^5 representa un átomo de hidrógeno, sin embargo, Z representa un grupo distinto de un enlace sencillo y un grupo alquileo de cadena lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono].

Adicionalmente, se sabe ampliamente que los derivados de aminoalcohol descritos anteriormente ejercen actividades por fosforilación del grupo hidroxilo en la molécula de dichos derivados *in vivo*.

Por otra parte, recientemente se informó que un inhibidor de la HMG-CoA reductasa presentaba efectos terapéuticos contra la artritis reumática (véase la bibliografía de no patentes 3 y la bibliografía de no patentes 4). Sin embargo, como la eficacia se informó en estudios llevados a cabo en casos limitados, no está todavía claro si los inhibidores de la HMG-CoA son generalmente eficaces.

En vista de estos antecedentes, se desea descubrir composiciones medicinales que ejerzan una excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad.

[Bibliografía de no patentes 1] *Kidney International*, vol. 51, 94 (1997)

[Bibliografía de no patentes 2] *Journal of Immunology*, vol. 157, 4691 (1996)

[Bibliografía de no patentes 3] *Journal of Rheumatology*, 2002 Sep; 29(9): 2024-6.

[Bibliografía de no patentes 4] *Lupus*. 2003; 12(8): 607-11.

[Bibliografía de patentes 1] WO94/08943 (EP627406)

[Bibliografía de patentes 2] WO96/06068

[Bibliografía de patentes 3] WO98/45249

[Bibliografía de patentes 4] WO03/029184

[Bibliografía de patentes 5] WO03/029205

[Bibliografía de patentes 6] Publicación de patente japonesa (Kokai) número 2002-167382

[Bibliografía de patentes 7] Publicación de patente japonesa (Kokai) número 2003-267950

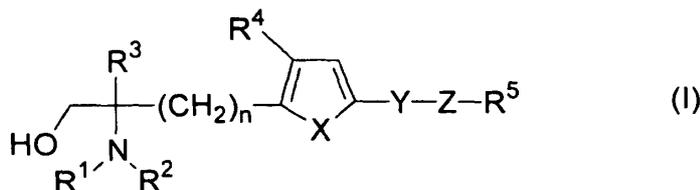
Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar excelentes composiciones medicinales como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades inmunorrelacionadas tales como reacciones de rechazo producidas por trasplante de órgano o piel, y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumática, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias.

Los presentes inventores ya han estudiado con entusiasmo desarrollar una composición medicinal que tenga una excelente actividad inmunosupresora y han encontrado una composición medicinal de la presente invención que tiene excelentes efectos inmunosupresores y baja toxicidad, y que la composición medicinal aumenta una actividad farmacológica de cada inmunodepresor contenido en la composición medicinal descrita anteriormente, y efectos secundarios reducidos de cada inmunodepresor, y que la composición medicinal es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bulosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome de vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angeítis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto posmiocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambio mínimo, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis crónica, miastenia grave, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, poliartritis aguda, enfermedad de Sydenham, esclerosis sistémica, diabetes mellitus de tipo de aparición en adultos, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, reacciones de rechazo producidas por trasplante de diversos órganos, dermatitis de contacto y septicemia, u otras enfermedades inmunorrelacionadas, y completado la presente invención.

Medidas para lograr el objeto

(1) una composición medicinal de la presente invención es una composición medicinal que comprende al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicos de los mismos:



[en la que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior, R³ representa un grupo alquilo inferior o un grupo hidroximetilo,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes a,

X representa un átomo de nitrógeno metilado,

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo,

Z representa un enlace sencillo, un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que está sustituido con de 2 a 8 átomos de flúor,

n representa un número entero de 2 ó 3, y

Grupo de sustituyentes a representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo y un grupo benciloxi.

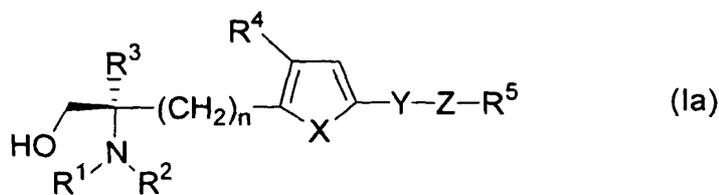
el "grupo alquilo inferior" es un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo o hexilo,

el "grupo alcoxi inferior" es un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi o hexiloxi, y

el "grupo cicloalquilo inferior" es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

De las composiciones medicinales según (1) descritas anteriormente, las composiciones medicinales preferidas son del siguiente modo:

(2) una composición medicinal según (1) descrita anteriormente, en la que un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) es un compuesto que tiene la fórmula general (Ia) mostrada a continuación



(3) una composición medicinal según (1) o (2) descrita anteriormente, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina,

(4) una composición medicinal según (1) o (2) descrita anteriormente, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, simvastatina y atorvastatina,

(5) una composición medicinal según (1) o (2) descrita anteriormente, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es pravastatina,

(6) una composición medicinal según (1) o (2) descrita anteriormente, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina,

(7) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (6) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R¹ y R² son un átomo de hidrógeno,

(8) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (7) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R³ es un grupo metilo, etilo o hidroximetilo,

(9) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (7) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

(10) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (7) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R³ es un grupo hidroximetilo,

(11) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (7) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R³ es un grupo metilo,

(12) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (11) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno,

(13) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (11) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R⁴ es un átomo de cloro,

(14) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R⁵ es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes a,

- (15) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo fenilo,
- 5 (16) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo fenilo,
- 10 (17) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo del que la posición para está sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo fenilo,
- (18) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo sustituido con un grupo trifluorometilo o un grupo benciloxi,
- 15 (19) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo del que la posición meta está sustituida con un grupo trifluorometilo o un grupo benciloxi,
- (20) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior,
- 20 (21) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi,
- 25 (22) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un grupo fenilo,
- 30 (23) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (13) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que R^5 es un átomo de hidrógeno,
- (24) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (23) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Y representa un enlace sencillo,
- 35 (25) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (23) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Y representa un átomo de oxígeno,
- (26) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (23) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Y representa un átomo de azufre,
- 40 (27) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (23) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Y representa un grupo carbonilo,
- 45 (28) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un enlace sencillo o un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
- (29) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un enlace sencillo,
- 50 (30) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
- (31) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un grupo alquileo que tiene 8 átomos de carbono,
- 55 (32) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un grupo alquileo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono,
- 60 (33) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (27) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que Z representa un grupo alquileo que tiene 3 átomos de carbono,
- (34) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (33) descrita anteriormente, que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que n representa un número entero de 2,
- 65 (35) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (33) descrita anteriormente,

que comprende un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) en la que n representa un número entero de 3,

(36) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (6) descrita anteriormente, en la que un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) es el siguiente compuesto:

- 5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 10 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 15 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 20 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 25 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 30 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 35 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 40 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 45 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,3-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 50 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, o
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

- 55 (37) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (6) descrita anteriormente, en la que un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) es el siguiente compuesto:

- 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 60 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,3-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 10 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 15 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Adicionalmente, la presente invención proporciona

(38) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (37) en forma de un fármaco de combinación para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria,

(39) una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (37) en forma de un kit para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria, en la que dicho kit comprende una preparación farmacéutica de dicho al menos un agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa y una preparación farmacéutica de dicho al menos un compuesto de derivado de aminoalcohol,

(40) uso de una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (37) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria,

(41) uso de al menos un agente seleccionado del grupo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos como se define en una cualquiera seleccionada de (1) a (37) para la preparación de un medicamento para administrar dicho al menos un agente y dicho al menos un compuesto simultáneamente, secuencialmente o por separado en diferentes ocasiones para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, y

(42) un procedimiento de preparación de una composición medicinal según una cualquiera seleccionada de (1) a (37) que comprende mezclar al menos un agente seleccionado del grupo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son uno de los principios activos de la composición medicinal de la presente invención engloban todos los materiales naturales originados a partir de organismos, compuestos semi-sintetizados derivados de dichos materiales naturales y compuestos completamente sintetizados de los mismos y son, por ejemplo, ácido (+)-(3R,5R)-3,5-dihidroxi-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hidroxi-2-metil-8-[(S)-2-metil-butiriloxi]-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-1-naftil]heptanoico (pravastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Sho 57-2240 (USP 4346227)),

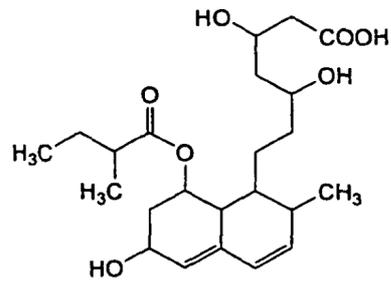
(S)-2-metilbutirato de (+)-(1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftilo (lovastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Sho 57-163374 (USP 4231938)),
 45 2,2-dimetilbutirato de (+)-(1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftilo (simvastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Sho 56-122375 (USP 4444784)),

ácido (±)-(3R*,5S*,6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico (fluvastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Sho 60-500015 (USP 4739073)), ácido (3R,5S)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-fenilaminocarbonil-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptenoico (atorvastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Hei 3-58967 (USP 5273995)),

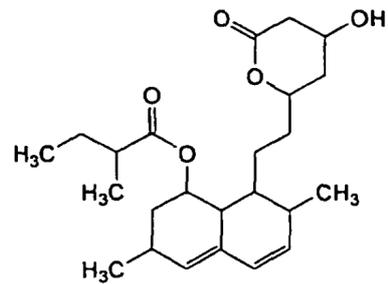
ácido (+)-(3R,5S)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)-pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxi-6(E)-heptenoico (rosuvastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Hei 5-178841 (USP 5260440)) o
 55 ácido (E)-3,5-dihidroxi-7-[4'-(4"-fluorofenil)-2'-ciclopropilquinolin-3'-il]-6-heptenoico (pitavastatina, publicación de patente japonesa (Kokai) Hei 1-279866 (USP 5854259 y USP 5856336)).

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa es preferentemente pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina, más preferentemente pravastatina, simvastatina o atorvastatina, lo más preferentemente pravastatina o atorvastatina, y particularmente preferentemente atorvastatina.

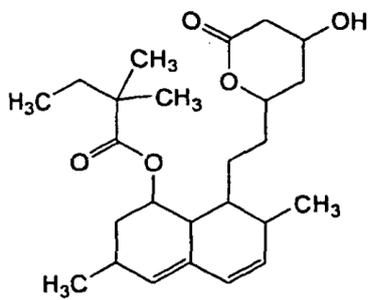
Ae muestran a continuación estructuras químicas planas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa representativos:



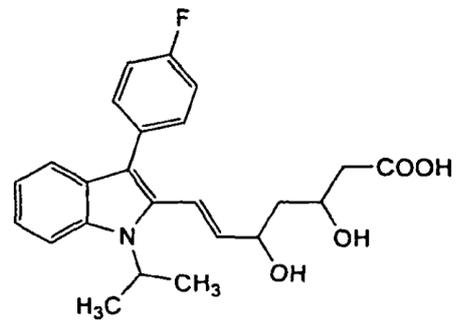
Pravastatina



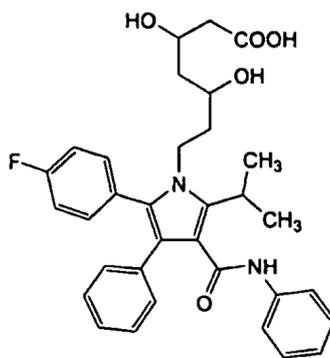
Lovastatina



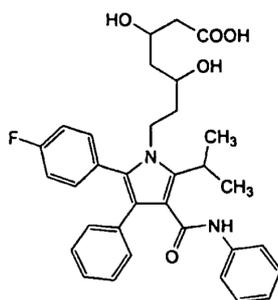
Simvastatina



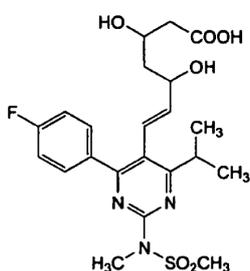
Fluvastatina



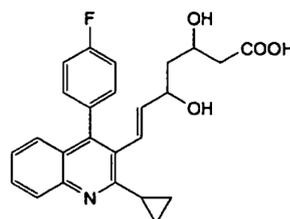
Atorvastatina



Atorvastatina

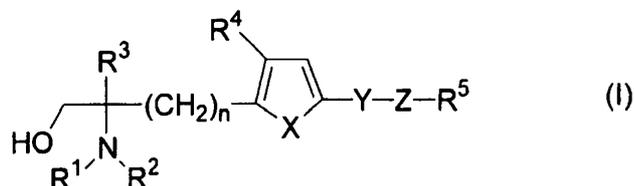


Rosuvastatina



Pitavastatina

Los derivados de aminoalcohol, que son uno de principios activos de la composición medicinal de la presente invención, tienen la siguiente fórmula general (I).



(I)

5 En la fórmula mostrada anteriormente, el “grupo alquilo inferior” en la definición de R¹, R², R³, R⁴ y el Grupo de sustituyentes a es un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo o hexilo, y es preferentemente un grupo metilo, etilo o propilo, y más preferentemente un grupo metilo o etilo.

10 En la fórmula mostrada anteriormente, el “átomo de halógeno” en la definición de R⁴, R⁵ y el Grupo de sustituyentes a es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En la fórmula mostrada anteriormente, el “grupo alcoxi inferior” en la definición de R⁴ y el Grupo de sustituyentes a es un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi o hexiloxi.

15 En la fórmula mostrada anteriormente, el “grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono” en la definición de Z puede ser, por ejemplo, un grupo metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno u octametileno, y es preferentemente un grupo alquileo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente un grupo etileno, propileno, tetrametileno, heptametileno u octametileno.

20 En la fórmula mostrada anteriormente, el “grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que está sustituido con de 2 a 8 átomos de flúor” en la definición de Z puede ser, por ejemplo, un grupo difluorometileno, 1,1-difluoroetileno, 1,1,2,2-tetrafluoroetileno, 1,1,1-difluoropropileno, 1,1,2,2-tetrafluoropropileno, 1,1,1-difluorotetrametileno, 1,1,1,2,2-pentafluoropentametileno, 1,1,1,2,2,2-hexafluorohexametileno, 1,1,1,2,2,2-heptafluorohexametileno, 1,1,1,2,2,2-octafluorooctametileno, y es preferentemente un grupo 1,1-difluoropropileno, 1,1,2,2-tetrafluoropropileno, 1,1-difluorotetrametileno, 1,1,2,2-tetrafluorotetrametileno, 1,1-difluoropentametileno o 1,1,2,2-tetrafluoropentametileno.

En la fórmula mostrada anteriormente, el “grupo cicloalquilo” en la definición de Grupo de sustituyentes a es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y es preferentemente un grupo ciclohexilo.

La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" descrita anteriormente en este documento significa una sal que puede prepararse haciendo reaccionar los compuestos con un ácido, ya que los compuestos que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento tienen un grupo amino como grupo básico. Tal sal puede ser, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico que incluye un halohidrato tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato, un fosfato o similares; una sal de ácido orgánico que incluye un alcanosulfonato inferior tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o etanosulfonato, un arilsulfonato tal como benenosulfonato o p-toluenosulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, un maleato o similares; o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico o sal de ácido aspártico, y es preferentemente un clorhidrato, un acetato, un fumarato, un succinato o un maleato.

El "éster farmacológicamente aceptables del mismo" descrito anteriormente en este documento significa un éster de un compuesto que tiene la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento que tiene un grupo hidroxilo que puede esterificarse, y cada grupo residual éster pertenece a un "grupo protector general para el grupo hidroxilo".

El "grupo protector general para el grupo hidroxilo" significa un "grupo protector en reacciones químicas" que puede escindirse por un procedimiento químico tal como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis, y un "grupo protector que puede eliminarse por un procedimiento biológico tal como hidrólisis *in vivo*".

Tal "grupo protector en reacciones químicas" puede ser, por ejemplo, un "grupo acilo alifático" que incluye un grupo alquilcarbonilo tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo o henicosoanoilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido con un grupo carboxilo tal como un grupo succinoilo, glutaroilo o adipoilo, un grupo haloalquilcarbonilo inferior tal como un grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, un grupo alquilcarbonilo inferior sustituido con grupo(s) alcoxi inferior tal(es) como un grupo metoxiacetilo, y un grupo alquilcarbonilo insaturado tal como un grupo (E)-2-metil-2-butenilo; un "grupo acilo aromático" que incluye un grupo arilcarbonilo tal como un grupo benzoilo, α -naftoilo o β -naftoilo, un grupo halogenoarilcarbonilo tal como un grupo 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con grupos alquilo inferior tal como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxilado inferior tal como un grupo 4-anisoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con grupo(s) carboxilo tal(es) como un grupo 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo o 4-carboxibenzoilo, un grupo arilcarbonilo nitrado tal como un grupo 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, un grupo arilcarbonilo sustituido con grupo(s) alcocarbonilo inferior tal(es) como un grupo 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y un grupo arilcarbonilo sustituido con grupo(s) arilo tal(es) como un grupo 4-fenilbenzoilo; un "grupo tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" tal como un grupo tetrahidropirano-2-ilo, 3-bromotetrahidropirano-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirano-4-ilo, tetrahidrotiopirano-2-ilo o 4-metoxitetrahidrotiopirano-4-ilo; un "grupo tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tal como un grupo tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidrotiofuran-2-ilo; una "grupo sililo" que incluye un grupo alquilquilsililo inferior tal como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo o trisopropilsililo y un grupo alquilquilsililo inferior sustituido con 1 ó 2 grupos arilo tales como un grupo difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo o fenildiisopropilsililo; un "grupo alcóximetilo", que incluye un grupo alcóximetilo inferior tal como un grupo metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo o t-butoximetilo, un grupo alcóximetilo inferior sustituido con grupo(s) alcoxi inferior tal(es) como un grupo 2-metoxietoximetilo, y un grupo haloalcóximetilo inferior tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; un "grupo etilo sustituido" que incluye un grupo etilo alcoxilado inferior tal como un grupo 1-etoxietilo o 1-(isopropoxi)etilo, y un grupo etilo halogenado tal como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; un "grupo aralquilo" que incluye un grupo alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 grupos arilo tales como un grupo bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo o 9-antrilmetilo, y un grupo alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 grupos arilo, del que un anillo arilo está sustituido con grupo(s) alquilo inferior, grupo(s) alcoxi inferior, átomo(s) de halógeno o grupo(s) ciano tal(es) como un grupo 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo, metilo o piperonilo; un "grupo alcocarbonilo", que incluye un grupo alcocarbonilo inferior tal como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, y un grupo alcocarbonilo inferior sustituido con átomo(s) de halógeno o grupo(s) alquilquilsililo inferior tal(es) como un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo; un "grupo alqueniloxicarbonilo" tal como un grupo viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo; un "grupo aralquilocarbonilo" del que un anillo de arilo puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro, tal como un grupo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo o 4-nitrobenciloxicarbonilo, y es preferentemente un grupo acilo alifático.

Por otra parte, el "grupo protector que puede eliminarse por un procedimiento biológico tal como hidrólisis *in vivo*" puede ser, por ejemplo, un grupo aciloxialquilo tal como un grupo etilcarboniloximetilo, pivaloioximetilo, dimetilaminoacetiloximetilo o 1-acetoxietilo; un grupo 1-(alcocarboniloxi)alquilo tal como un grupo 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(t-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo o 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo; un grupo ftalidilo; un grupo carboniloxialquilo, por ejemplo, un grupo oxidioxolenilmetilo tal como un grupo 4-metil-oxidioxolenilmetilo, 4-fenil-oxidioxolenilmetilo o oxidioxolenilmetilo; los grupos acilo alifático descritos anteriormente en este documento; los

5 grupos acilo aromático descritos anteriormente en este documento; un grupo residual de un semiéster de ácido succínico; un grupo residual de un éster de ácido fosfórico; un grupo residual de una formación de éster de un aminoácido; un grupo carbamoilo; y un grupo carbamoilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo inferior. Si un derivado preparado tiene un grupo tal o no puede determinarse del siguiente modo. El derivado en investigación se administra intravenosamente a un animal de prueba tal como una rata o ratón y los fluidos corporales del animal de prueba se estudian después. Si el compuesto parental de dicho derivado o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto parental se elimina en dicho fluido corporal, se juzga que dicho derivado en investigación tiene un grupo protector que puede desprotegerse por un procedimiento biológico. De estos grupos protectores descritos anteriormente se prefiere un grupo residual de un éster de ácido fosfórico.

10 Los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) de la presente invención, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos tienen átomos de carbono asimétricos en sus estructuras y pueden existir como isómeros ópticos. En los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), un único isómero óptico y una mezcla de isómeros ópticos se representan por la única fórmula general (I). La presente invención engloba todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos en relaciones opcionales. Por ejemplo, en los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) de la presente invención, el grupo amino está unido a un átomo de carbono asimétrico, y la configuración absoluta particularmente preferida en este carbono asimétrico es la configuración R.

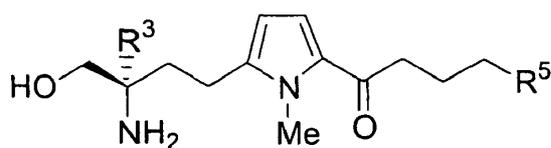
20 Si los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos se dejan reposar de manera que se expongan a la atmósfera o se recristalicen, pueden absorber agua o puede unirse agua a ellos para formar un hidrato. Tales hidratos también están englobados como las sales farmacológicamente aceptables de derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) de la presente invención.

Ejemplos típicos de compuestos que tienen la fórmula general (I) de la presente invención se enumeran en la siguiente Tabla 1, pero la presente invención no debe limitarse a estos compuestos.

25 El significado de las abreviaturas en la siguiente tabla se muestra a continuación.

- Ac: grupo acetilo
- tBu: grupo t-butilo
- Et: grupo etilo
- EtO: grupo etoxi
- 30 Me: grupo metilo
- MeO: grupo metoxi
- Ph: grupo fenilo
- cPr: grupo ciclopropilo
- iPr: grupo isopropilo

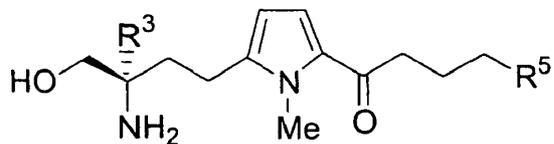
35 (Tabla 1)



Compuesto

n ^o	R ³	R ⁵
1	Me	2-F-Ph
2	Me	3-F-Ph
3	Me	4-F-Ph
4	Me	2,3-di-F-Ph
5	Me	2,4-di-F-Ph
6	Me	2,5-di-F-Ph

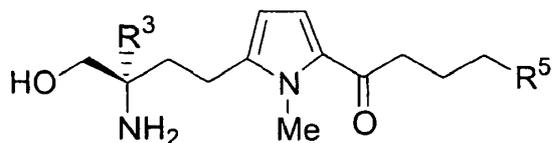
(continuación)



Compuesto

nº	R3	R5
7	Me	3,4-di-F-Ph
8	Me	3,5-di-F-Ph
9	Me	2-Cl-Ph
10	Me	3-Cl-Ph
11	Me	4-Cl-Ph
12	Me	2,3-di-Cl-Ph
13	Me	2,4-di-Cl-Ph
14	Me	2,5-di-Cl-Ph
15	Me	3,4-di-Cl-Ph
16	Me	3,5-di-Cl-Ph
17	Me	2-Me-Ph
18	Me	3-Me-Ph
19	Me	4-Me-Ph
20	Me	2,3-di-Me-Ph
21	Me	2,4-di-Me-Ph
nº	R3	R5
22	Me	2,5-di-Me-Ph
23	Me	3,4-di-Me-Ph
24	Me	3,5-di-Me-Ph
25	Me	2-Et-Ph
26	Me	3-Et-Ph
27	Me	4-Et-Ph
28	Me	2-cPr-Ph
29	Me	3-cPr-Ph
30	Me	4-cPr-Ph
31	Me	2-iPr-Ph
32	Me	3-iPr-Ph
33	Me	4-iPr-Ph

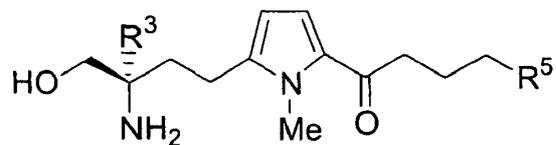
(continuación)



Compuesto

n°	R3	R5
34	Me	2-tBu-Ph
35	Me	3-tBu-Ph
36	Me	4-tBu-Ph
40	Me	2-MeO-Ph
41	Me	3-MeO-Ph
42	Me	4-MeO-Ph
43	Me	2,3-di-MeO-Ph
44	Me	2,4-di-MeO-Ph
45	Me	2,5-di-MeO-Ph
46	Me	3,4-di-MeO-Ph
47	Me	3,5-di-MeO-Ph
48	Me	2-EtO-Ph
49	Me	3-EtO-Ph
50	Me	4-EtO-Ph
51	Me	2-iPrO-Ph
52	Me	3-iPrO-Ph
53	Me	4-iPrO-Ph
54	Me	2-Me-3-MeO-Ph
55	Me	2-Me-4-MeO-Ph
56	Me	2-Me-5-MeO-Ph
57	Me	3-Me-4-MeO-Ph
58	Me	3-Me-5-MeO-Ph
59	Me	2-MeO-3-Me-Ph
60	Me	2-MeO-4-Me-Ph
61	Me	2-MeO-S-Me-Ph
62	Me	3-MeO-4-Me-Ph
63	Me	3-MeO-5-Me-Ph
64	Me	2-CF ₃ -Ph
65	Me	3-CF ₃ -Ph

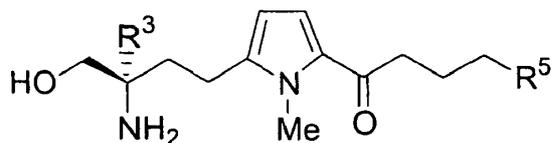
(continuación)



Compuesto

n°	R3	R5
66	Me	4-CF ₃ -Ph
67	Me	3,5-di-CF ₃ -Ph
68	Me	2-Ac-Ph
69	Me	3-Ac-Ph
70	Me	4-Ac-Ph
71	Me	2-CN-Ph
72	Me	3-CN-Ph
73	Me	4-CN-Ph
74	Et	2-F-Ph
75	Et	3-F-Ph
76	Et	4-F-Ph
77	Et	2,3-di-F-Ph
78	Et	2,4-di-F-Ph
79	Et	2,5-di-F-Ph
80	Et	3,4-di-F-Ph
81	Et	3,5-di-F-Ph
82	Et	2-Cl-Ph
83	Et	3-Cl-Ph
84	Et	4-Cl-Ph
85	Et	2,3-di-Cl-Ph
86	Et	2,4-di-Cl-Ph
87	Et	2,5-di-Cl-Ph
88	Et	3,4-di-Cl-Ph
89	Et	3,5-di-Cl-Ph
90	Et	2-Me-Ph
91	Et	3-Me-Ph
92	Et	4-Me-Ph
93	Et	2,3-di-Me-Ph
94	Et	2,4-di-Me-Ph

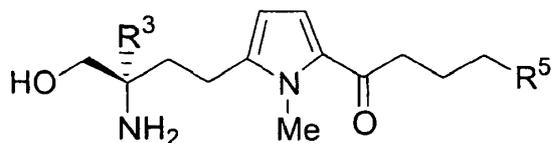
(continuación)



Compuesto

n°	R3	R5
95	Et	2,5-di-Me-Ph
96	Et	3,4-di-Me-Ph
97	Et	3,5-di-Me-Ph
98	Et	2-Et-Ph
99	Et	3-Et-Ph
100	Et	4-Et-Ph
101	Et	2-cPr-Ph
102	Et	3-cPr-Ph
103	Et	4-cPr-Ph
104	Et	2-iPr-Ph
105	Et	3-iPr-Ph
106	Et	4-iPr-Ph
107	Et	2-tBu-Ph
108	Et	3-tBu-Ph
109	Et	4-tBu-Ph 4 tBu-Ph
113	Et	2-MeO-Ph
114	Et	3-MeO-Ph
115	Et	4-MeO-Ph
116	Et	2,3-di-MeO-Ph
117	Et	2,4-di-MeO-Ph
118	Et	2,5-di-MeO-Ph
119	Et	3,4-di-MeO-Ph
120	Et	3,5-di-MeO-Ph
121	Et	2-EtO-Ph
122	Et	3-EtO-Ph
123	Et	4-EtO-Ph
124	Et	2-iPrO-Ph
125	Et	3-iPrO-Ph
126	Et	4-iPrO-Ph

(continuación)



Compuesto

nº	R3	R5
127	Et	2-Me-3-MeO-Ph
128	Et	2-Me-4-MeO-Ph
129	Et	2-Me-5-MeO-Ph
130	Et	3-Me-4-MeO-Ph
131	Et	3-Me-5-MeO-Ph
132	Et	2-MeO-3-Me-Ph
133	Et	2-MeO-4-Me-Ph
134	Et	2-MeO-5-Me-Ph
135	Et	3-MeO-4-Me-Ph
136	Et	3-MeO-5-Me-Ph
137	Et	2-CF ₃ -Ph
138	Et	3-CF ₃ -Ph
139	Et	4-CF ₃ -Ph
140	Et	3,5-di-CF ₃ -Ph
141	Et	2-Ac-Ph
142	Et	3-Ac-Ph
143	Et	4-Ac-Ph
144	Et	2-CN-Ph
145	Et	3-CN-Ph
146	Et	4-CN-Ph

En la Tabla 1 descrita anteriormente, los compuestos preferidos (I) de la presente invención incluyen los Números de los compuestos de ejemplo: 17-24, 40-47, 54-63, 72, 73, 90-97, 113-120, 127-136, 145 y 146, y los compuestos más preferidos incluyen

- 5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 10 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 15 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

- 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 10 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 15 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 20 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 25 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, y
 2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, y
 los compuestos todavía más preferidos incluyen los Números de los compuestos de ejemplo: 17-24, 54-63, 72 y 73,
 y los compuestos más preferidos incluyen
- 30 Número del compuesto de ejemplo 17:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 18:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 19:
 35 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 20:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 21:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 40 Número del compuesto de ejemplo 22:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 23:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 24:
 45 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 57:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 Número del compuesto de ejemplo 62:
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, y

Número del compuesto de ejemplo 73:



[Ventajas de la invención]

5 Como las composiciones medicinales de la presente invención ejercen excelentes efectos inmunosupresores con baja toxicidad, las composiciones medicinales de la presente invención son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para enfermedades inmunorrelacionadas tales como reacciones de rechazo producidas por trasplante de órgano o piel, artritis reumática y otras enfermedades autoinmunitarias en mamíferos (particularmente en seres humanos).

[Mejor modo para llevar a cabo la invención]

10 Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa usados como principio activo en la composición medicinal de la presente invención pueden prepararse fácilmente según los procedimientos de la bibliografía de patentes 8 a bibliografía de patentes 14 descritos anteriormente en este documento (publicación de patente japonesa (Kokai) número Sho 57-2240 (USP 4346227), publicación de patente japonesa (Kokai) número Sho 57-163374 (USP 4231938), publicación de patente japonesa (Kokai) número Sho 56-122375 (USP 4444784), publicación de patente japonesa (Kohyo) número Sho 60-500015 (USP 4739073), publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei3-58967 (USP5273995), publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 5-178841 (USP 5260440), publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 1-279866 (USP 5854259 y USP 5856336)), o similares.

20 Además, los derivados de aminoalcohol, que son uno de los principios activos de la composición medicinal de la presente invención, pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, según los procedimientos de la bibliografía de patentes 1 a bibliografía de patentes 7 descritos anteriormente en este documento (documentos WO 94/08943 (EP627406), WO96/06068, WO98/45249, WO03/029184, WO03/029205, publicación de patente japonesa (Kokai) número 2002-167382, publicación de patente japonesa (Kokai) número 2003-267950) y similares.

25 Las composiciones medicinales de la presente invención que contienen tanto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como un derivado de aminoalcohol aumentan la actividad farmacológica inmunosupresora y reducen su efecto secundario y toxicidad. Por tanto, la composición medicinal de la presente invención es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bulosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome de vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angeítis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto posmiocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambio mínimo, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis crescéntica, miastenia grave, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, poliartritis aguda, enfermedad de Sydenham, esclerosis sistémica, diabetes mellitus de tipo de aparición en adultos, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, reacciones de rechazo producidas por trasplante de diversos órganos, dermatitis de contacto y septicemia, u otras enfermedades relacionadas con la inmunología,

40 En el caso de que la composición medicinal de la presente invención se use como agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades anteriormente descritas, la composición medicinal de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación adecuada mezclándose con un excipiente y/o diluyente farmacológicamente aceptable adecuado, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para administración por vía oral, o inyecciones o supositorios para administración parenteral.

45 Las composiciones medicinales se preparan, según técnicas muy conocidas, usando aditivos tales como excipientes (por ejemplo, pueden enumerarse excipientes orgánicos que incluyen derivados del azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados del almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de la celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; pululano; y excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato cálcico; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, puede enumerarse ácido esteárico y sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como Veegum y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; ácido graso de sodio; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico e hidrato silícico; y los derivados de almidón descritos anteriormente), aglutinantes (por ejemplo, pueden enumerarse hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol y excipientes similares a aquellos descritos anteriormente), disgregantes (por ejemplo, pueden enumerarse derivados de la celulosa tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa

de sodio internamente reticulada; y derivados de almidón/celulosa químicamente modificados tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón de sodio y polivinilpirrolidona reticulada), estabilizadores (por ejemplo, pueden enumerarse paraoxibenzoatos tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), aromas (por ejemplo, pueden enumerarse edulcorantes, acidificantes y aromas convencionalmente empleados), diluyentes y similares.

En la administración de la composición medicinal de la presente invención, al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo especificado descrito anteriormente en este documento y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en diferentes ocasiones. Sin embargo, en la práctica clínica es conveniente administrar estos fármacos al mismo tiempo y, por consiguiente, dicho inhibidor de la HMG-CoA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse en forma de un fármaco de combinación.

Si no se desea mezclar juntas físicamente las preparaciones farmacéuticas de ambos fármacos es posible administrar estos fármacos simultáneamente como un kit que comprende las preparaciones farmacéuticas de cada fármaco, y también es posible administrar cada una de las preparaciones farmacéuticas de estos fármacos una después de la otra a un intervalo adecuado, ya que estos fármacos ejercen un destacado efecto, aunque estos fármacos no se administren simultáneamente.

En la presente invención, una administración simultánea no está particularmente limitada siempre que estos fármacos tengan una forma de dosis farmacéutica que pueda administrarse a casi el mismo tiempo, pero es preferible administrarlos como una única composición medicinal.

En la presente invención, la administración secuencial o separada no está particularmente limitada siempre que estos fármacos tengan una forma de dosis farmacéutica que pueda administrarse por separado en diferentes momentos, y medios, por ejemplo, que al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos se administre primero y luego al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo especificado descrito anteriormente en este documento se administre después de un momento definido, o que dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administre primero y luego al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos se administre después de un momento definido. En la presente invención, dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse por separado, y el intervalo de tiempo máximo entre la administración de estos fármacos aceptable para conseguir dicho efecto destacado por estos fármacos puede confirmarse en la práctica clínica o por experimentos en animales.

Cada dosis de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo especificado descrito anteriormente en este documento y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, siendo ambos los principios activos de la presente invención, y la relación de dosis entre estos fármacos, puede variar dependiendo de diversos factores tales como la actividad de cada fármaco, y los síntomas, edad y peso corporal del paciente.

La dosis puede variar dependiendo de diversos factores tales como los síntomas y edad del paciente. Por ejemplo, en el caso de administración por vía oral, la dosis es entre 0,05 mg y 200 mg por vez para un adulto humano (peso corporal: aproximadamente 60 kg), y es preferentemente entre 5 mg y 40 mg. En el caso de administración intravenosa, la dosis es entre 0,01 mg y 100 mg por vez para un adulto humano (peso corporal: aproximadamente 60 kg), y es preferentemente entre 1 mg y 10 mg. La frecuencia de dosificación es de una a seis veces por día para un adulto humano (peso corporal: aproximadamente 60 kg), y la dosificación diaria definida puede administrarse durante todo día en el mismo momento o en ciertos intervalos dependiendo de los síntomas del paciente.

La relación de dosis entre al menos un agente seleccionado de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa definidos anteriormente en este documento y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, siendo ambos los principios activos de las composiciones medicinales de la presente invención, también puede variar considerablemente, pero la relación de dosis en peso entre dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo de los derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I) descrita

anteriormente en este documento, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos puede estar dentro de un intervalo entre 1:500 y 500:1.

Ejemplos

(Ejemplo de prueba 1)

5 Determinación de las actividades inhibitorias del compuesto contra la reacción de huésped frente a injerto en la rata

(1) Se usan dos cepas de ratas [ratas Lewis (macho, 6 semanas de edad, Charles River Japan Inc.) y ratas WKAH/Hkm (macho, 7 semanas de edad, Japan SLC Inc.). Se usan cinco ratas (huésped) por grupo.

(2) Inducción de HvGR

10 Se aíslan células esplénicas del bazo de ratas WKAH/Hkm o Lewis y se dejan flotar en medio RPMI1640 (Life Technologies Inc.) a una concentración de 1×10^8 células/ml. Entonces, 0,1 ml del medio que contiene las células esplénicas flotando libres de ratas WKAH/Hkm se inyectan intracutáneamente en las almohadillas de las patas bilaterales de las patas traseras de ambos lados de ratas Lewis (grupo de inducción con HvGR) o entonces el de ratas Lewis se inyecta intracutáneamente en las almohadillas de las patas bilaterales de las patas traseras de ambos lados de ratas Lewis (el grupo de la misma cepa).

15 (3) Administración del compuesto

El compuesto de prueba se suspende en 0,5 % de solución de tragacanto a concentraciones de 0,8 mg/5 ml, 0,08 mg/5 ml y 0,008 mg/5 ml.

20 En grupos de ratas a las que se ha administrado una estatina y un inmunodepresor, se les administra una solución suspendida de una estatina y un inmunodepresor por vía oral a un volumen de 5 ml/kg, una vez al día, durante 4 días sucesivos empezando en el día de la inyección de las células del bazo.

25 Además, una solución suspendida en estatina y solución de tragacanto (0,5 %) se administra por vía oral a ratas en un "grupo de administración de estatina", mientras que una solución de inmunodepresor y tragacanto (0,5 %) se administra por vía oral a ratas en un "grupo de administración de inmunodepresor". Los volúmenes de administración en las ratas de ambos de estos 2 grupos son 5 ml/kg, una vez al día, durante 4 días sucesivos empezando en el día de la inyección de las células del bazo.

Además, la solución de tragacanto (0,5 %) se administra por vía oral a ratas en el "grupo de la misma cepa" (ratas Lewis inyectadas con células del bazo de ratas Lewis, pero no tratadas con el compuesto) y el grupo de control (ratas Lewis inyectadas con células del bazo de ratas WKAH/Hkm y no tratadas con el compuesto).

(4) Determinación de la actividad inhibitoria contra HvGR

30 El peso promedio de los ganglios linfáticos poplíteos de las ratas de la misma capa se resta de los pesos individuales de los ganglios linfáticos poplíteos de ratas individuales ("Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR"). Las actividades inhibitorias de los compuestos se calculan a partir del "Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR" de ratas individuales en el grupo tratado con fármaco frente al promedio "Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR" en el grupo de control (Ecuación 1):

$$\text{Tasa inhibitoria (\%)} = \frac{\text{(Promedio "Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR" en el grupo de control)} - \text{(Promedio "Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR" en el grupo tratado con fármaco)}}{\text{(Promedio "Peso de los ganglios linfáticos poplíteos después de la inducción con HvGR" en el grupo de control)}} \times 100$$

(Ejemplo de prueba 2)

Actividad preventiva del desarrollo de artritis

40 La actividad inhibitoria de la composición medicinal de la presente invención contra artritis se evalúa usando la tasa de inhibición de la hinchazón de la pata trasera derecha como un indicador en un modelo de artritis inducida con adyuvante que presenta síntomas similares a la artritis humana. En este estudio se usan ratas Lewis hembra de 8 semanas de edad.

(1) Preparación del adyuvante

Mycobacterium butyricum seca destruida por calor se muele en un mortero de ágata y luego se suspende en parafina líquida esterilizada en seco para preparar una suspensión de 2 mg/ml. Entonces, la solución suspendida

resultante se sonica y se usa como adyuvante.

(2) Preparación de compuestos

Los compuestos se disuelven o se suspenden en 0,5 % de solución de tragacanto.

(3) Inducción de artritis inducida por adyuvante

- 5 La artritis se induce por inyección intradérmica del adyuvante preparado en (1) descrito anteriormente en el talón de la pata trasera derecha de ratas en el grupo tratado con fármaco y en el grupo de control. Se usan cinco ratas por grupo. Las ratas no tratadas se usan por separado como un grupo de control normal.

(4) Administración del compuesto

- 10 Los compuestos de prueba preparados en (2) descritos anteriormente se administran por vía oral a las ratas del grupo tratado con compuesto a un volumen de 5 ml/kg, una vez al día desde el día de la inyección del adyuvante (día 0) durante 18 días sucesivos. Similarmente se administran 0,5 % de solución de tragacanto sola a ratas en los grupos de control.

(5) Cálculo de la tasa de inhibición del volumen de la pata hinchada por el compuesto de prueba

- 15 Se empieza en el día 11 y día 18 después de la administración del fármaco, el volumen de la pata derecha de cada rata se mide por un aparato para la determinación del volumen. Se calcula el volumen de la hinchazón promedio de cada grupo.

La inhibición en porcentaje de la hinchazón de la pata inyectada de los animales tratados con respecto a la de los animales de control se calcula según la siguiente ecuación:

- 20
$$\text{Tasa de inhibición del volumen de la pata hinchada (\%)} = \{1 - [(\text{volumen de la pata hinchada de los animales tratados con compuesto}) - (\text{volumen de la pata hinchada de animales de control normales})] / [(\text{volumen de la pata hinchada de animales de control}) - (\text{volumen de la pata hinchada de animales de control normales})]\} \times 100$$

(Ejemplo de prueba 3)

Evaluación de la actividad inhibitoria contra linfocitos periféricos de la rata

- 25 Se usan ratas Lewis (macho, 5 semanas de edad, Charles River Japan Inc.). Se usan cinco ratas por grupo.

(1) Administración del compuesto

El compuesto de prueba se suspende en 1 % de solución de tragacanto (vehículo). La solución suspendida del compuesto de prueba se administra por vía oral a ratas a un volumen de 5 ml/kg.

En ratas de control, el vehículo se administra por vía oral, en lugar de la solución suspendida del compuesto.

- 30 (2) Recuento de linfocitos periféricos

- 35 3 horas después de la administración de tanto el vehículo como la solución suspendida del compuesto de prueba, la sangre se recoge de la vena portocava de las ratas bajo anestesia con éter. Entonces, la sangre recogida se transfiere a un tubo que contiene EDTA. Se cuenta el número absoluto de linfocitos en la sangre usando un analizador de hemograma completo. La actividad inhibitoria (%) del compuesto de prueba se determina por cálculo del número relativo de linfocitos periféricos, definiéndose el número de linfocitos de ratas normales como el 100 %.

(Ejemplos de formulación)

Comprimidos

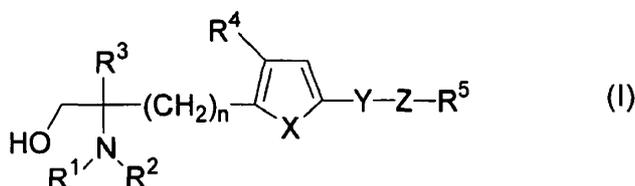
ES 2 377 975 T3

Una estatina	50,0 mg
Un inmunodepresor	10,0 mg
Lactosa	113,0 mg
Almidón de maíz	25,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
<hr/>	
	200,0 mg

Se preparan comprimidos (200 mg en un comprimido) mezclando polvos de la prescripción anterior en una mezcladora, y preparando comprimidos a partir de la mezcla usando una máquina de preparación de comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición medicinal que comprende al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I):



5

[en la que

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

R³ representa un grupo alquilo inferior o un grupo hidroximetilo,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno,

10 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes a,

X representa un átomo de nitrógeno metilado,

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo carbonilo,

15 Z representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C₁-C₈ o un grupo alquileo C₁-C₈ sustituido con de 2 a 8 átomos de flúor,

n representa un número entero de 2 ó 3,

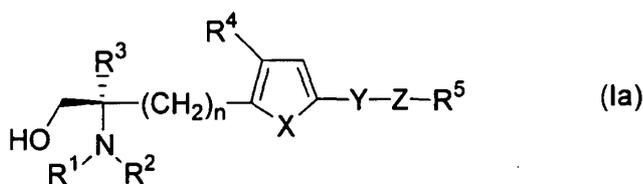
Grupo de sustituyentes a representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo y un grupo benciloxi,

20 el "grupo alquilo inferior" es un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo o hexilo,

el "grupo alcoxi inferior" es un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi o hexiloxi, y

25 el "grupo cicloalquilo inferior" es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo], sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos.

2. Una composición medicinal según la reivindicación 1, en la que un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) es un compuesto que tiene la fórmula general (Ia) mostrada a continuación



30 3. Una composición medicinal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

4. Una composición medicinal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es pravastatina.

35 5. Una composición medicinal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina.

6. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, en la que R¹ y R² son un átomo de hidrógeno.

7. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 6, en la que R³ es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo hidroximetilo.

40 8. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 6, en la que R³ es un grupo hidroximetilo.

9. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 6, en la que R³ es un grupo metilo.

10. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 9, en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno.
11. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 10, en la que R⁵ es un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo fenilo.
12. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 10, en la que R⁵ es un grupo fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi.
13. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 10, en la que R⁵ es un grupo fenilo.
14. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 13, en la que Y representa un grupo carbonilo.
15. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 14, en la que Z representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₈.
16. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 15, en la que n representa un número entero de 2.
17. Una composición medicinal según la reivindicación 1, en la que un derivado de aminoalcohol que tiene la fórmula general (I) es el siguiente compuesto:
- 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,3-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(2,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,5-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, o
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.
18. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 17 en forma de un fármaco de combinación para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria.
19. Una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 17 en forma de un kit para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria, en la que dicho kit comprende una preparación farmacéutica de dicho al menos un agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa y una preparación farmacéutica de dicho al menos un compuesto de derivado de aminoalcohol.
20. Uso de una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 17 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.
21. Uso de al menos un agente seleccionado del grupo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacológicamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 17 para la

fabricación de un medicamento para administrar dicho al menos un agente y dicho al menos un compuesto simultáneamente, secuencialmente o por separado en diferentes ocasiones para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

- 5 22. Un procedimiento de preparación de una composición medicinal según una cualquiera de las reivindicaciones seleccionadas de la reivindicación 1 a la reivindicación 17 que comprende mezclar al menos un agente seleccionado del grupo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en derivados de aminoalcohol que tienen la fórmula general (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos.