

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 409 406**

(51) Int. Cl.:

**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10709041 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2405972**

---

(54) Título: **Uso de lactoles de rosuvastatina como medicamentos**

(30) Prioridad:

**10.03.2009 GB 0904100**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.06.2013**

(73) Titular/es:

**REDX PHARMA LIMITED (100.0%)  
Merseybio Incubator, Crown Street  
Liverpool L69 7ZD, GB**

(72) Inventor/es:

**LINDSAY, DEREK y  
JACKSON, PETER**

(74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 409 406 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

Uso de lactoles de rosuvastatina como medicamentos

- 5 La presente invención se refiere a lactoles de rosuvastatina. En particular, la presente invención se refiere al uso de lactoles de rosuvastatina en la fabricación de un medicamento para tratar ciertas afecciones. Las afecciones que son tratables usando los compuestos de la presente invención incluyen afecciones que están moduladas por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). La inhibición de la enzima, por lo tanto, representa una terapia viable para varias enfermedades. Los compuestos usados en la invención son derivados de 10 6-(pirrol-1-il (3- o 4-carboxamido-sustituido))4-hidroxi-3,5-dihidropiran-2-ol.

La rosuvastatina, ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-(metil-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, y su uso en la inhibición de la biosíntesis del colesterol se describió por primera vez en el documento EP 0521471. La rosuvastatina es un potente inhibidor de la enzima HMG-CoA.

- 15 Clin Invest Med, Volumen 24, Nº 5, p258-72, 2001 (Baker y Tamopolsky) describe que mientras que las estatinas que tienen una conformación abierta de hidroxiácido son activas, la lactona, análogo de anillo cerrado, es inactiva. La hidrólisis hepática a pH alcalino descicla y por tanto activa los profármacos de lactona lovastatina y simvastatina in vivo. Sin embargo, un problema con dichos compuestos es que el extensivo metabolismo de primer paso conduce 20 a una rápida eliminación de estas estatinas.

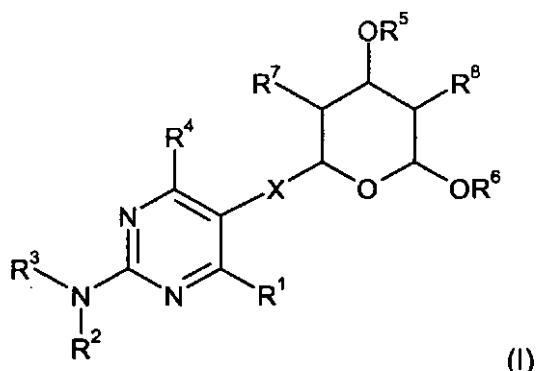
Asimismo, Trends in Pharmacological Sciences, Volumen 19, Tema 1, 1 de enero 1998, Páginas 26-37 describe que las lactonas inactivas deben metabolizarse en sus correspondientes formas hidroxiácido abiertas para inhibir la HMG-CoA reductasa del modo en que lo hace la rosuvastatina.

- 25 La forma lactona, y también la forma activa de anillo abierto, puede sufrir problemas en términos de estabilidad durante un periodo prolongado de tiempo. Esto representa un problema significativo durante la fabricación de un principio activo o durante el almacenamiento prolongado del mismo en una farmacia. Por ejemplo, puede suceder la pérdida del grupo hidroxi en una reacción de deshidratación. El producto de descomposición resultante puede tener 30 un doble enlace que se conjuga con el grupo carbonilo de lactona y esto tenderá a favorecer el producto de descomposición potencial. Igualmente, en la forma de anillo abierto, uno de los posibles productos de descomposición también podría tener un doble enlace conjugado con el grupo carbonilo del ácido.

- 35 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa. La rosuvastatina es un inhibidor muy potente de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, también es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa que tengan un valor de CI50 comparable con o mejor que el de la rosuvastatina. De forma ideal, estos compuestos tendrán buena estabilidad y biodisponibilidad relativas a la rosuvastatina. Por tanto, un objetivo es proporcionar compuestos que tengan estabilidad mejorada. De forma ideal, los compuestos tendrán un periodo de validez prolongado. Por tanto, 40 un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa que tengan semivida aumentada. Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa y que tengan biodisponibilidad mejorada. También es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa y aumentar la promoción de la lipoproteína de alta densidad (HDL). También es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos 45 capaces de reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumentar la promoción de la lipoproteína de alta densidad (HDL). Específicamente, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos capaces de reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumentar la promoción de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en más del 10%, preferiblemente hasta el 15% o más. La invención por tanto pretende proporcionar terapias para inhibir la biosíntesis del colesterol. La invención también aspira a tratar un intervalo de enfermedades en las que la 50 formación del colesterol está inhibida.

Esta invención proporciona compuestos que consiguen uno o más de los objetivos anteriores.

- 55 De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

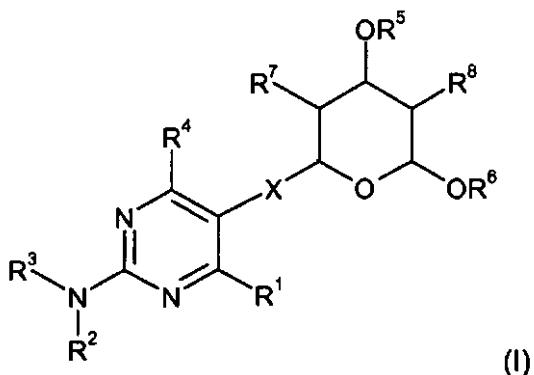


en la preparación de un medicamento para tratar una afección que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) de acuerdo con las reivindicaciones, donde:

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, heterociclico y alquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo;  
R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo o arilo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo;
- 10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo; con la condición que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean nunca los dos hidrógeno;  
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;  
X es -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>(CR<sup>a</sup>=CR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>o</sub>, donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, metilo, etilo y halo, y m, n y o son independientemente 0, 1, 2 o 3, con la condición de que m + n + o no sea mayor que 3; y donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> anteriores pueden, cuando sea químicamente posible, estar opcional e independientemente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente en cada caso entre los grupos que consisten en: halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxi y ciano.

Habitualmente, las afecciones que están moduladas por la HMG-CoA reductasa son afecciones de acuerdo con las reivindicaciones que se tratarán por la inhibición de la enzima usando un compuesto de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



- 25 para su uso en el tratamiento de una afección tratable mediante la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa de acuerdo con las reivindicaciones en las que R<sup>1</sup> - R<sup>9</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, X, m, n y o son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden tener actividad por sí mismos o pueden, en ciertos casos, abrir el anillo en condiciones fisiológicas en los correspondientes compuestos que tienen actividad inhibidora.

Se hace referencia a la figura adjunta (figura 1) que ilustra el efecto del nivel de triglicéridos en plasma en ratas después de administración de rosuvastatina (25 mg/kg po) y cuatro análogos de rosuvastatina (25 mg/kg).

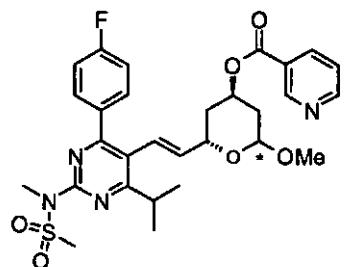
- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de ácidos y sales de bases de los mismos.

- Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, 5 metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las 10 sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) por uno o más de tres 15 métodos:
- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o base deseados;
  - (ii) eliminando un grupo protector lábil para ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de 20 fórmula (1) o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o
  - (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.
- Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o 25 puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.
- Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se 30 usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.
- Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco- 35 hospedador en los que, al contrario de lo que sucede con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975).
- En lo sucesivo en este documento, todas las referencias a compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sales, 40 solvatos y complejos de los mismos, y a solvatos y complejos de sales de los mismos.
- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente en este 45 documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, e isómeros tautoméricos ópticos, geométricos y tautoméricos que se definen en lo sucesivo en este documento. También se desvelan aquí compuestos marcados con isótopos de fórmula (1).
- Antes de la purificación, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de 50 enantiómeros, dependiendo del procedimiento sintético usado. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de enantiómeros que tienen una proporción de entre 2:1 y 3:1, aunque también pueden aparecer en otras proporciones. Los enantiómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros individuales así como mezclas de los mismos. Cuando las estructuras químicas desveladas en este documento incluyen un "\*", se entiende 55 que el compuesto es una mezcla de enantiómeros que tienen una proporción de entre 2:1 y 3:1.
- Para algunas de las etapas del proceso de preparación de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger funciones reactivas potenciales que no se desea que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse 60 métodos de protección y desprotección tales como los descritos por T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los métodos precedentes son reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados para su aplicación o preparación de la misma manera que los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones de este documento.

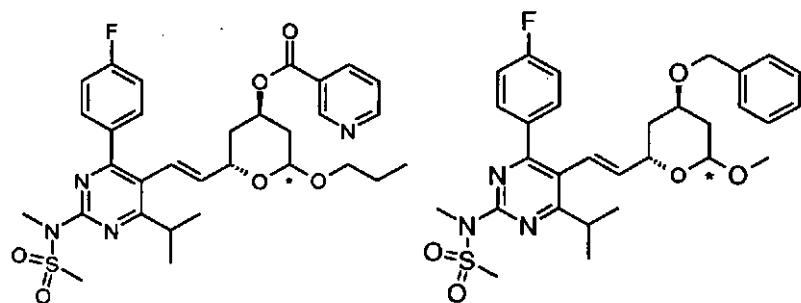
Además, los compuestos de fórmula (1) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse de acuerdo con diversos métodos bien conocidos, tales como, por ejemplo, cristalización o cromatografía.

- 5 En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquenilo C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización alternativa, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, R<sup>1</sup> es *i*-propilo.
- 10 En una realización, R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>Me.
- 15 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> es metilo, etilo o propilo. En una realización, R<sup>3</sup> es metilo.
- 20 15 En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, heteroarilo y alquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, donde cada uno de los grupos mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido como se ha analizado anteriormente en relación al primer aspecto. En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y alquil C<sub>1-4</sub>-arilo. En una realización, R<sup>4</sup> es arilo. En una realización, R<sup>4</sup> es fenilo. En una realización, R<sup>4</sup> está sustituido con halo, preferentemente donde el halo es flúor. En una realización, R<sup>4</sup> es 4-fluorofenilo.
- 25 20 En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo. En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo. En una realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una realización alternativa, R<sup>5</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, por ejemplo -alquil C<sub>1</sub>-Ph, -alquil C<sub>2</sub>-Ph, -alquil C<sub>3</sub>-Ph o -alquil C<sub>4</sub>-Ph. En una realización, R<sup>5</sup> es bencilo. En una realización alternativa, R<sup>5</sup> es alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo, por ejemplo -(C=O)-het, CH<sub>2</sub>-(C=O)-het o (C=O)-CH<sub>2</sub>-het (donde 'het' es heteroarilo). En una realización, R<sup>5</sup> es alcanoil C<sub>1-6</sub>-piridina, por ejemplo 2-metanooilpiridina, 3-metanooilpiridina o 4-metanooilpiridina, preferentemente 3-metanooilpiridina.
- 30 35 En una realización, R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo. En una realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>6</sup> es metilo o etilo. En otra realización, R<sup>6</sup> es propilo o butilo. En una realización, R<sup>6</sup> es haloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo un cloroalquilo C<sub>1-6</sub> tal como clorometilo, cloroetilo, cloropropilo o clorobutilo. En una realización, R<sup>6</sup> es alquenilo C<sub>2-6</sub>, por ejemplo propileno. En una realización, R<sup>6</sup> es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> o fenilo sustituido con halo. En una realización preferida, R<sup>6</sup> es 2,4,6-trifluorofenilo. En una realización preferida, R<sup>6</sup> es 2,4-dimetoxifenilo.
- 40 40 En una realización, R<sup>7</sup> es H.
- En una realización, R<sup>8</sup> es H.
- 45 45 En una realización, m = 0. En una realización, o = 0. En una realización, n = 1. En una realización, m = 0, n = 1 y o = 0. En una realización, m = 1, n = 1 y o = 0, o m = 0, n = 1 y o = 1.
- En una realización, R<sup>a</sup> es H en cada caso.
- 50 50 En una realización, R<sup>b</sup> es H en cada caso.
- En una realización más, R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es H y m = 0, n = 1 y o = 0.
- 55 55 Los grupos arilo incluyen sistemas de anillos aromáticos que comprenden 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo pueden consistir en un solo anillo, pero pueden incluir un sistema de anillos policíclico, que tiene dos o más anillos, al menos uno de los cuales es aromático. Los grupos arilo incluyen: grupos fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, indenilo y antrílo.
- En una realización, el grupo arilo es fenilo.
- 60 60 Los grupos heteroarilo incluyen sistemas de anillos heterocíclicos, aromáticos, que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos en el anillo con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo puede ser un sistema de anillos policíclico, que tiene dos o más anillos, al menos uno de los cuales es aromático, pero más habitualmente es monocíclico. Son grupos heteroarilo preferidos grupos monocíclicos que contienen 5 o 6 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo y quinolilo.

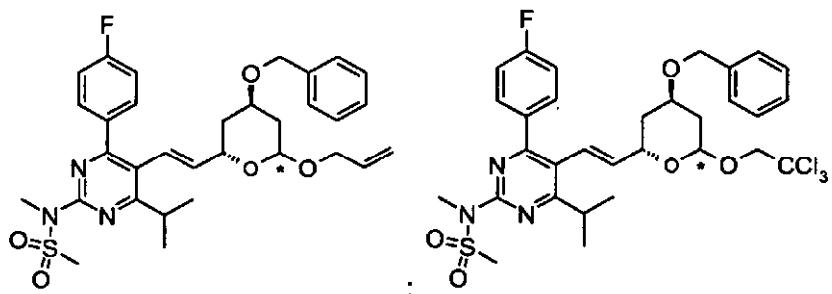
- En una realización, el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en: piridina, pirimidina, pirazina, pirazol y oxazol. Preferentemente, el grupo heteroarilo es piridina. Cuando uno o más de los grupos anteriores está opcionalmente sustituido, cada sustituyente opcional es preferentemente un átomo de halo elegido independientemente. Entre los halo, se prefieren cloro y flúor. Preferentemente, los átomos de halo son iguales cuando hay más de uno.
- 5 En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente *i*-propilo, y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido, preferentemente 4-fluorofenilo.
- 10 En otra realización, R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente metilo, y R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente metilo.
- 15 En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente *i*-propilo; R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente metilo; y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido, preferentemente 4-fluorofenilo.
- 20 La relación entre los grupos R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es importante para la actividad de los compuestos. Por lo tanto, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no pueden ser los dos hidrógeno. De forma análoga, cuando R<sup>5</sup> es hidrógeno, idealmente R<sup>6</sup> no debe ser un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, por ejemplo metilo, etilo, iso-propilo o terc-butilo. En una realización, R<sup>5</sup> no es hidrógeno. En una realización, R<sup>6</sup> no es hidrógeno.
- 25 En otra realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es un grupo aromático opcionalmente sustituido. En esta realización, preferentemente el grupo aromático está sustituido con 1 a 5 sustituyentes como se ha indicado anteriormente. Preferentemente, el grupo aromático está *ortho* y/o *para* sustituido, preferentemente *ortho* y *para* sustituido con 2 o 3 sustituyentes. Preferentemente, los sustituyentes para el grupo aromático son halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). Preferentemente, los sustituyentes para el grupo aromático son alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metoxi).
- 30 En otra realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En esta realización, el grupo haloalquilo es preferentemente un grupo cloroalquilo. El grupo haloalquilo es preferentemente haloetilo. Un grupo particularmente preferido es -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.
- 35 En otra realización, R<sup>5</sup> es un bencilo opcionalmente sustituido y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, preferentemente metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo. En otra realización, R<sup>5</sup> es un bencilo opcionalmente sustituido y R<sup>6</sup> es un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, preferentemente propileno. En otra realización, R<sup>5</sup> es un bencilo opcionalmente sustituido y R<sup>6</sup> es un haloalquilo C<sub>1-6</sub>, preferentemente 2,2,2-triclororetilo.
- 40 En otra realización, R<sup>5</sup> es un grupo alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, preferentemente metilo, etilo o propilo.
- 40 En una realización, el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:



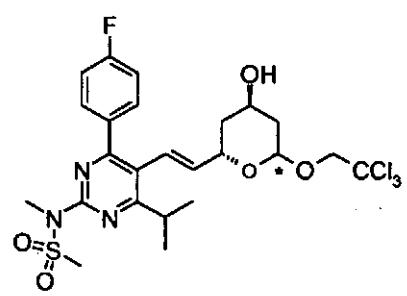
;



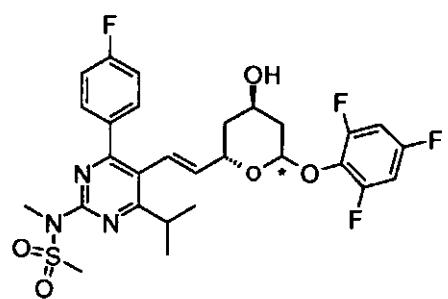
;



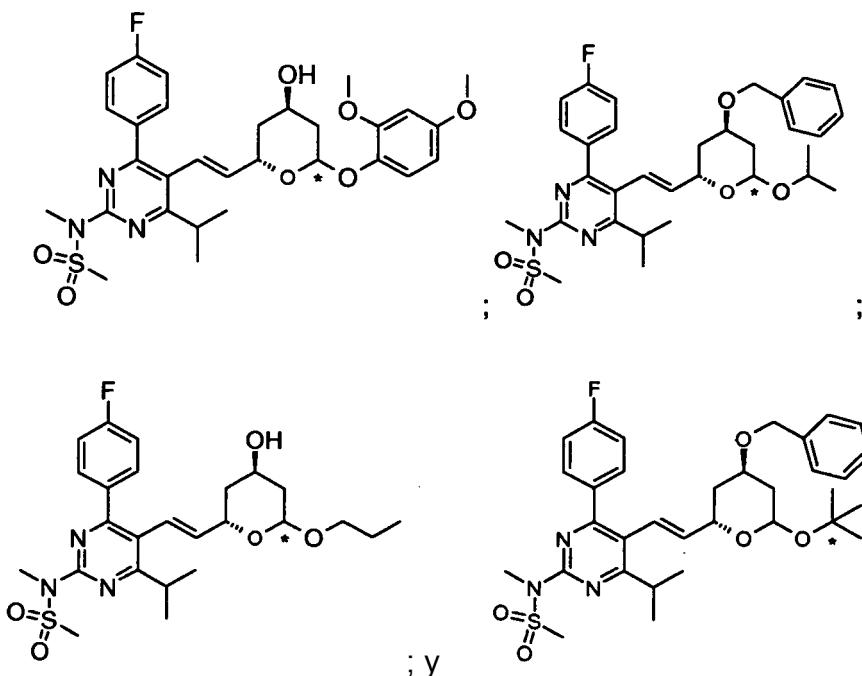
;



;



;



- Como se ha mencionado anteriormente, se sabe que las estatinas que tienen una conformación abierta de hidroxiácido tienen efecto inhibidor sobre la HMG-CoA reductasa. También se sabe que el análogo lactona de anillo cerrado de dichos hidroxiácidos es inactivo con respecto a la inhibición de la HMG-CoA reductasa y que la desciclación de la lactona es necesaria para activar la lactona. Sin embargo, se ha descubierto que los lactoles funcionalizados de la presente invención tienen un efecto inhibidor significativo sobre la HMG-CoA reductasa por sí mismos. Esto es sorprendente en vista del hecho de que estas moléculas están conformacionalmente restringidas en forma de anillo cerrado.
- Ejemplos de afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa incluyen la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la hiperlipidemia. Las estatinas se han usado en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, o en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular cuando el riesgo de enfermedad cardiovascular está significativamente elevado. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad en el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares debido a su actividad inhibidora. Enfermedades cardiovasculares ejemplares que pueden ser tratables mediante los compuestos de la presente invención incluyen: cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, apoplejía y arteriopatía periférica. Además, estos compuestos también pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de inflamación, demencia, cáncer, cataratas nucleares, diabetes e hipertensión.
- Las afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa pueden ser una afección de un organismo humano o animal. Estos compuestos están destinados, en particular, para pacientes humanos.
- Los procesos para la fabricación de los compuestos de la presente invención se describen en el documento WO2005/092867, en particular, en los ejemplos.
- La presente descripción también incluye la síntesis de todos los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables marcados con isótopos en los que uno o más átomos están remplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.
- Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .
- Ciertos compuestos marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o necesidades reducidas de dosificación, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

5 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET el inglés Positron Emission Tomography) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

10 Los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse, generalmente, por técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o por procesos análogos a los descritos usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

15 A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprende" y "contiene", y variaciones de dichas palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "incluyendo, pero sin limitación", y no se pretenden excluir (ni se excluyen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

20 A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la forma singular incluye la forma plural, a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se usa un artículo indefinido, se entiende que la memoria descriptiva contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

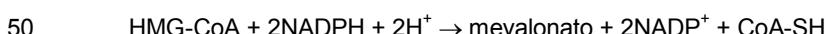
25 Se entiende que los rasgos, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en este documento, a menos que sea incompatible con él.

#### Procedimiento general

30 Todos los ensayos se realizaron en tampón de reacción que contenía  $\text{K}_3\text{PO}_4$  100 nM a pH 7,2, EDTA 1 mM, KCl 500 mM y 1 mg/ml de BSA. Las concentraciones de NADPH y HMG-CoA fueron ambas 200 mM. La concentración de enzima usada es desconocida aunque esta concentración es 10 veces inferior que la de la solución madre adquirida. Los inhibidores se disolvieron en DMSO al 75%. Cuando se hallaba que los inhibidores eran insolubles o sólo parcialmente solubles en DMSO al 75%, se usó DMSO al 100%. Las reacciones se activaron por la adición de enzima y se agitaron durante 12 segundos tras la adición. Entonces se tomaron lecturas de absorbancia cada 20 segundos durante 600 segundos. En ensayos iniciales, la concentración de cada inhibidor se estableció a 50 nM para identificar qué compuestos eran los mejores inhibidores, en comparación con el inhibidor Pravastatina conocido. Despues de se identificaran éstos, se realizaron ensayos variando sus concentraciones de 0 nM a 50 nM lo que permitió calculo los valores de  $\text{IC}_{50}$ .

#### 40 Ejemplo 1

45 Se siguió el siguiente procedimiento usando un kit de ensayo de HMG-CoA reductasa obtenido de Sigma-Aldrich (número de catálogo CS1090). El ensayo está basado en la medición espectrofotométrica de la disminución en la absorbancia a 340 nm de NADPH en solución. Una disminución en la absorbancia está causada por la oxidación de NADPH mediante la subunidad catalítica de HMGR en presencia del sustrato HMG-CoA. La inhibición eficaz de HMG-CoA conduce a una reducción en la oxidación de NADPH que a su vez conduce a una reducción menor en la absorbancia a 340 nm en el tiempo. Esto se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos que muestra la mejor acción inhibidora son aquellos que reducen la absorbancia lo mínimo.

#### Preparación de la solución de ensayo

55 Se usó agua ultrapura ( $17 \text{ M}\Omega\text{-cm}$  o equivalente para la preparación de reactivos y durante todo el procedimiento).

60 En primer lugar, se preparó una solución de tampón de ensayo usando el siguiente método: se diluyeron 0,2 ml de tampón de ensayo, 5 x (número de catálogo A5981) con 0,8 ml de agua ultrapura. La solución de tampón resultante se mantuvo en hielo o se almacenó a -20 °C para uso posterior.

A continuación, se reconstituyeron 25 mg de NADPH (número de catálogo N6505) con 1,5 ml de la solución de tampón. El NADPH reconstituido se almacenó en alícuotas de trabajo a -20 °C.

65 La solución de sustrato de HMG-CoA (número de catálogo S7447), la HMG-CoA reductasa (número de catálogo H8789) y la solución de inhibidor (por ejemplo, pravastatina, número de catálogo I5909) se mantuvieron en hielo

durante todo el procedimiento.

- 5 1. Antes del comienzo, el espectrofotómetro se ajustó a 37 °C y 340 nm, con un programa cinético: 1 ml de muestra, lectura cada 20 segundos durante hasta 10 minutos.  
 2. Los volúmenes apropiados de las soluciones de reacción se añadieron de acuerdo con Tabla 1 (1 ml de ensayo).

**Tabla 1** Volúmenes de reacción para muestras de 1 ml

Muestra	Tampón de ensayo 1 x	Compuesto de ensayo / Pravastatina	NADPH	HMG-CoA	HMG
Blanco	920 µl	-	20 µl	60 µl	-
Actividad	915 µl	-	20 µl	60 µl	5 µl
Inhibición	910 µl	5 µl	20 µl	60 µl	5 µl

10 Los reactivos se añadieron a la reacción en el siguiente orden:

- 15 a. Se añade un tampón a todas las muestras.  
 b. Se añade el inhibidor (compuesto de ensayo/Pravastatina) a la muestra de inhibición.  
 c. Se añade el NADPH reconstituido a todas las muestras.  
 d. Se añade la solución de sustrato (HMG-CoA) a todas las muestras.  
 e. Se añade HMG-CoA reductasa (HMGR) a las muestras de actividad e inhibición.  
 f. Se mezclan las muestras minuciosamente.

- 20 3. Se inició el programa cinético inmediatamente. La actividad del producto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Unidades/mgP} = \frac{(\Delta A_{340}/\text{min}_\text{muestra} - \Delta A_{340}/\text{min}_\text{control}) \times TV}{12,44 \times V \times 0,6 \times LP}$$

25 donde:

30  $12,44 = \epsilon^{\text{mM}}$  - el coeficiente de extinción para NADPH a 340 nm es  $6,22 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 12,44 representa los 2 NADPH consumidos en la reacción.

TV = volumen total de la reacción en ml (1 ml para las cubetas)

V = volumen de enzima usado en el ensayo (ml)

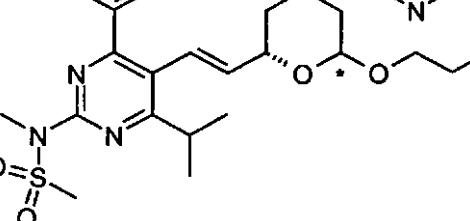
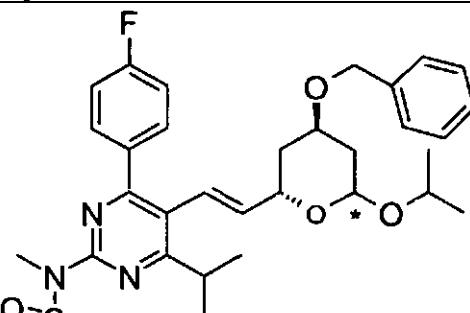
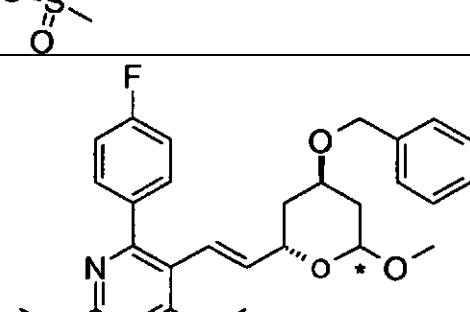
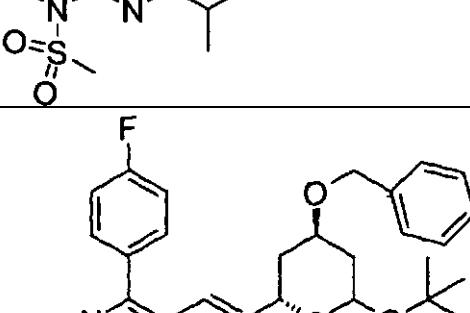
0,6 = concentración de enzima en mg de proteína (mgP0/ml (0,55-0,65 mgP/ml))

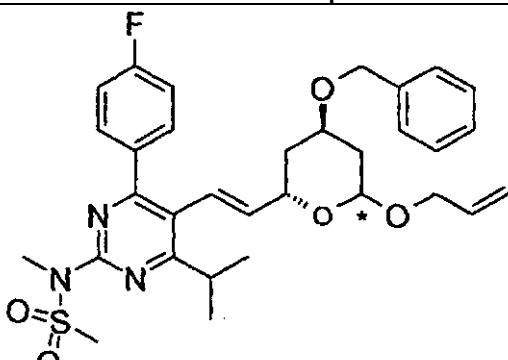
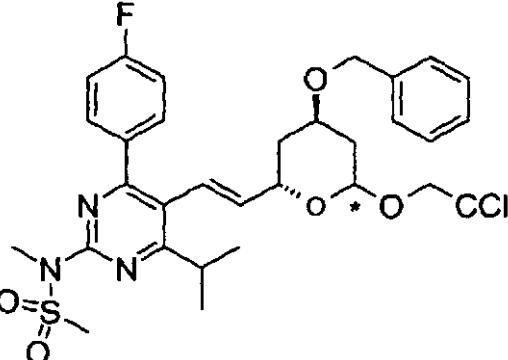
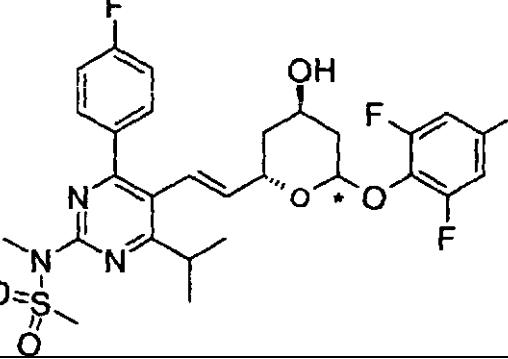
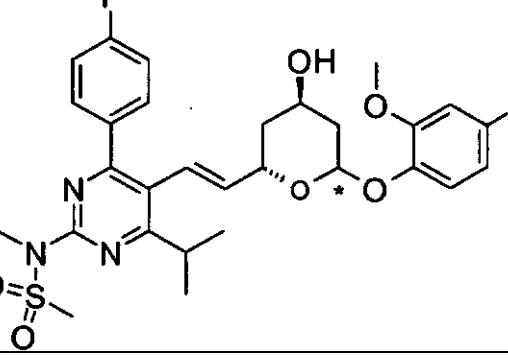
LP = paso de luz en cm (1 para las cubetas).

### Ejemplo 2

35 La siguiente tabla proporciona los valores de  $\text{CI}_{50}$  para compuestos particulares de rosuvastatina de la presente invención.

Estructura del Compuesto	$\text{CI}_{50}$ (nM)
Sal de calcio de Rosuvastatina 	4 <1

Estructura del Compuesto	$\text{IC}_{50} (\text{nM})$
	8
	1
	22
	4

Estructura del Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)
	3
	2
	1
	2

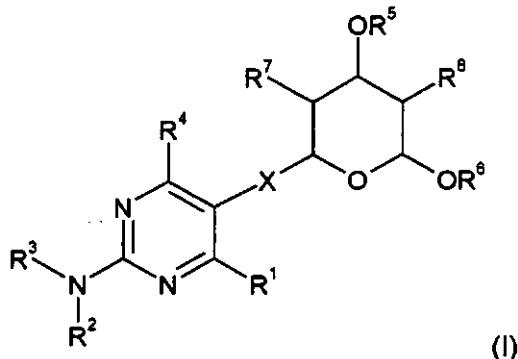
Estructura del Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
	2
	10

**Ejemplo 3**

- El siguiente ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos de la invención. El Ejemplo demuestra el efecto de 3 ó 5 días de tratamiento BID con cuatro compuestos de rosuvastatina de la presente invención y rosuvastatina (todos a 25 mg/kg po) sobre los niveles de triglicéridos en plasma de ratas 16 horas después de la última dosis de tratamiento. Se considera que la medición del cambio en los niveles de triglicéridos en plasma de ratas es un ensayo razonable para determinar la actividad HMG CoA reductasa.
- 5      10      15      20      25      30
- Se alojaron 112 ratas SD macho (Harlan) en grupos de 6 en un ciclo de luz y oscuridad de 12 h (las luces se encienden a las 07:00 h) con acceso libre a alimento (comida normal de laboratorio) y agua. Se asignaron animales entre 148-183 g a grupos de tratamiento de 8 equilibrados por el peso corporal y los tratamientos se equilibraron en todas las jaulas.
- 10      15      20      25      30
- Se compusieron cuatro análogos de rosuvastatina en PEG300 al 10%/cremophor al 10%/metilcelulosa al 80% (0,5%) (vehículo 1) para preparar una solución de 5 mg/ml. Los compuestos de rosuvastatina usados fueron:
- Lactol de rosuvastatina n-propil acetal (proporción diastereomérica 2/1) (BPL001);  
Lactol de rosuvastatina n-propil acetal nicotinoil éster (proporción diastereomérica 2/1) (BPL002);  
Lactol de rosuvastatina iso-propil acetal bencil éter (BPL003); y  
Lactol de rosuvastatina metil acetal nicotinoil éster (proporción diastereomérica 2/1) (BPL004).
- La rosuvastatina se formuló en Tween al 0,5% en metilcelulosa al 0,5% (vehículo 2) a 5 mg/kg en forma de una suspensión.
- 25      30
- Se dosificó a las ratas por vía oral con vehículo 1, uno de los cuatro análogos de rosuvastatina en vehículo 1 (25 mg/kg), vehículo 2 o rosuvastatina en vehículo 2 (25 mg/kg po), BID durante 3 ó 5 días.
- Diecisésis horas después del último tratamiento, se tomaron muestras de plasma terminal, se almacenaron a -20 °C, y se transportaron en hielo seco para el análisis de los niveles de triglicéridos.
- Los datos para cada momento puntual se analizaron por ANOVA de un factor y ensayo post-hoc de Dunnett.
- 35
- Los resultados se proporcionan en la figura 1 a partir de la cual puede deducirse que la administración de rosuvastatina (25 mg/kg po) BID durante 3 ó 5 días causa una marcada reducción en los triglicéridos plasmáticos. Los cuatro análogos de rosuvastatina también redujeron significativamente los triglicéridos plasmáticos después de tratamiento BID tanto de 3 como de 5 días. Todos los animales toleraron bien los tratamientos con rosuvastatina y no hubo evidencias de ningún acontecimiento adverso.
- 40
- La magnitud del efecto de los análogos de rosuvastatina fue equivalente a la de rosuvastatina.

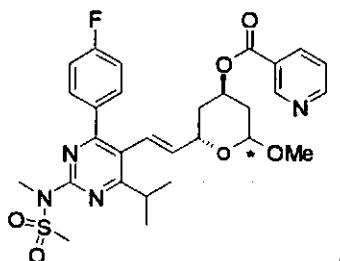
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo:

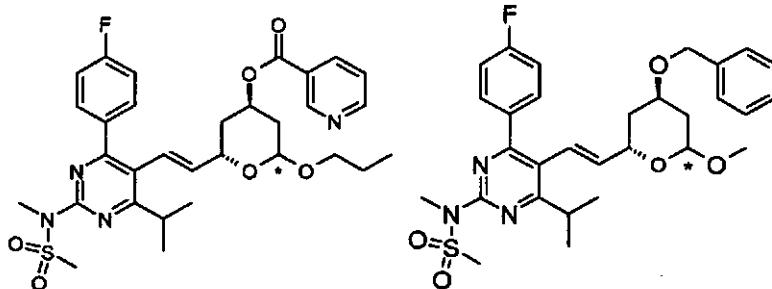


- 5 para su uso en el tratamiento de una afección que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), donde la afección que puede tratarse mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre el grupo que consiste en: hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, apoplejía, arteriopatía periférica, inflamación, demencia, cáncer, cataratas nucleares, diabetes e hipertensión, donde además:
- 10 10 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, heterociclico y alquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo; R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo o arilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo;
- 15 15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo; con la condición de que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no sean nunca los dos hidrógeno; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo; X es -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>m</sub>(CR<sup>a</sup>=CR<sup>b</sup>)<sub>n</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>o</sub> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, metilo, etilo y halo y m, n y o son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que m + n + o no sea más de 3; y donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> anteriores puede estar, cuando sea químicamente posible, opcional e independientemente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente en cada caso entre los grupos que consisten en: halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxi y ciano.
- 20 20 25 2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30 4. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 35 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido.
- 35 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>1</sup> es *i*-propilo, R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>Me, R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es 4-fluorofenilo.
- 40 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo, alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo.
- 45 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 45 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde R<sup>5</sup> es se selecciona entre el grupo que consiste en: -alquil C<sub>1</sub>-Ph, -alquil C<sub>2</sub>-Ph, -alquil C<sub>3</sub>-Ph y -alquil C<sub>4</sub>-Ph; opcionalmente donde R<sup>5</sup> es bencilo.
- 50 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde R<sup>5</sup> es alcanoil C<sub>1-6</sub>-piridina; opcionalmente donde R<sup>5</sup> es 3-metanoilpiridina.

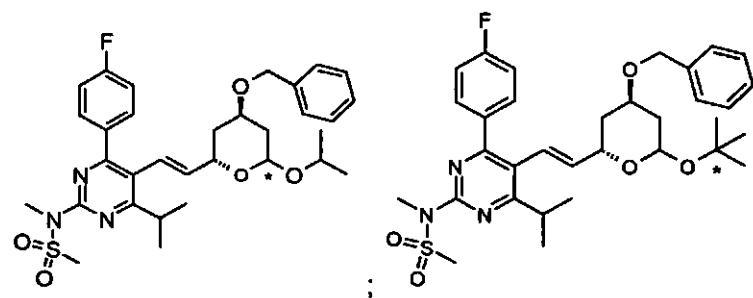
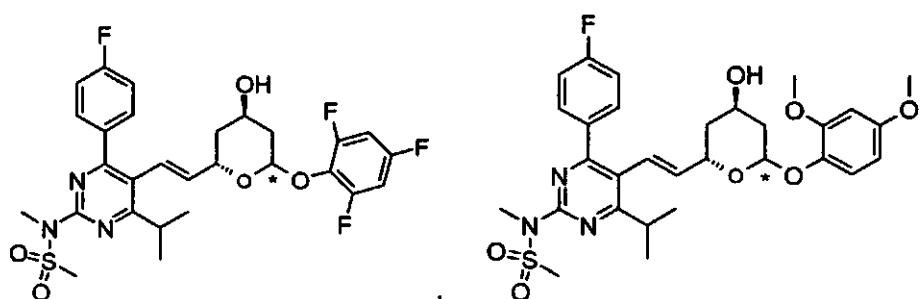
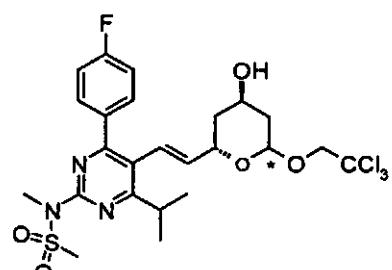
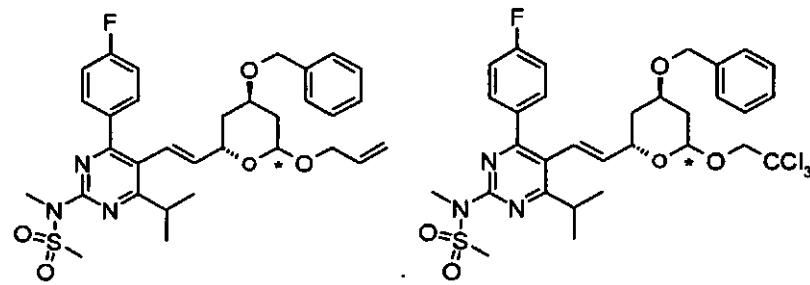
11. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, alquil C<sub>1-6</sub>-arilo, heteroarilo y alquil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo.
- 5    12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y alquenilo C<sub>2-6</sub>; opcionalmente donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, butilo, clorometilo, cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo y propileno.
- 10    13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde R<sup>6</sup> es arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> y fenilo sustituido con halo; opcionalmente donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: 2,4,6-trifluorofenilo y 2,4-dimetoxifenilo.
- 15    14. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 6, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es un grupo aromático opcionalmente sustituido.
- 20    15. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 6, donde R<sup>5</sup> es un bencilo opcionalmente sustituido y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o un haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
- 25    16. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 6, donde R<sup>5</sup> es un alcanoil C<sub>1-6</sub>-heteroarilo y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.
17. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H.
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R<sup>a</sup> es H, R<sup>b</sup> es H y m = 0, n = 1 y o = 0.
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre:



;



;



y

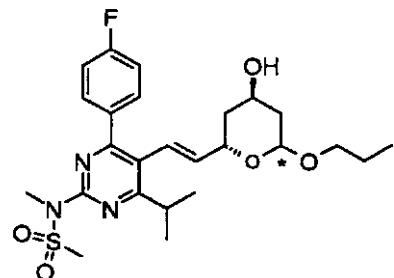


Figura 1

