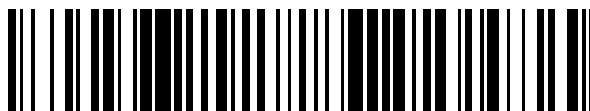


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 095**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10709040 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2405911**

54 Título: **Uso de lactoles de atorvastatina como medicamentos**

30 Prioridad:

**10.03.2009 GB 0904102**

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

**04.07.2013**

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 2 411 095 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 atorvastatina como medicamentos

5 La presente invención se refiere a lactoles de atorvastatina. En particular, la presente invención se refiere al uso de lactoles de atorvastatina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de determinadas afecciones. Las afecciones que pueden tratarse utilizando los compuestos de la presente invención incluyen afecciones moduladas por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). La inhibición de la enzima representa por tanto una terapia viable para diversas enfermedades. Los compuestos utilizados en la invención son  
10 derivados de 6-(3- o 4-carboxamido-sustituidos pirrol-1-il)-4-hidroxi-3,5-dihidropiran-2-il.

Los compuestos trans-6-[2-(3- o 4- carboxamido-sustituidos pirrol-1-il)alquil]-4-hidroxipiran-2-ona son lactonas que se divulgaron por primera vez en el documento US 4.681.893. Este documento también divulga sus equivalentes ácidos de anillo abierto correspondientes. Apparently, las lactonas no tienen actividad intrínseca propia. Sin embargo, los equivalentes ácidos de anillo abierto correspondientes son útiles como inhibidores de la biosíntesis del colesterol. En el documento US 4.681.893 también se divulgan diversos métodos de fabricación de dichos compuestos.  
15

La atorvastatina, que es la forma R del ácido de anillo abierto de trans-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4- difenil-1-[2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, y su uso en la inhibición de la biosíntesis del colesterol se divulgó por primera vez en el documento EP 0409281. La atorvastatina tanto en forma racémica como en forma de su isómero [R-(R\*,R\*)] es un fuerte inhibidor de la enzima HMG-CoA.  
20

Clin Invest Med, Volumen 24, Nº 5, página 258-72, 2001 (Baker y Tamopolsky) divulga que mientras las estatinas que tienen una conformación hidroxil ácido abierto son activas, la lactona, análogo de anillo cerrado, es inactiva. La hidrólisis hepática a pH alcalino decicliza y por lo tanto activa los profármacos de lactona lovastatina y simvastatina *in vivo*. Sin embargo un problema con dichos compuestos es que primer metabolismo de trayectoria extensa conduce a la eliminación rápida de estas estatinas.  
25

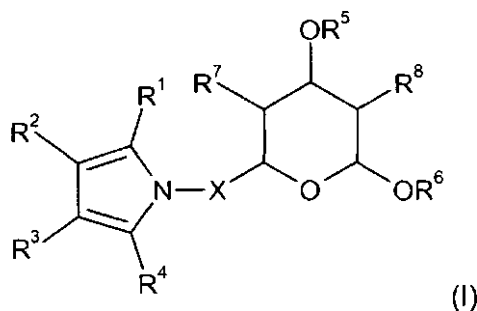
Del mismo modo, Trends in Pharmacological Sciences, Volumen 19, número 1, 1 de enero 1998, Páginas 26-37 divulga que las lactonas inactivas deben metabolizarse a sus correspondientes formas de hidroxil ácidos abiertos para inhibir la HMG- CoA reductasa.  
30

La forma de lactona y también la forma activa de anillo abierto, pueden sufrir problemas en cuanto a estabilidad durante un periodo de tiempo prolongado. Esto representa un problema significativo durante la fabricación de un principal activo o durante el almacenamiento prolongado de los mismos en una farmacia. Por ejemplo, puede producirse la pérdida del grupo hidroxil en una reacción de deshidratación. El producto resultante de la descomposición puede tener un doble enlace que se conjuga con el grupo carbonilo lactona y esto tiende a favorecer la formación del producto de descomposición. Igualmente, en forma de anillo abierto, uno de los posibles productos de descomposición también puede tener un doble enlace conjugado con el grupo carbonilo ácido.  
35  
40

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa. La atorvastatina es un inhibidor muy fuerte de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto 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 la atorvastatina. Idealmente, estos compuestos tendrán una buena estabilidad y biodisponibilidad con relación a la atorvastatina. De este modo es un objetivo proporcionar compuestos con estabilidad mejorada. Idealmente, los compuestos tendrán una vida útil prolongada. De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa que tengan una semivida aumentada. De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos adicionales capaces de inhibir la HMG-CoA reductasa y que tienen biodisponibilidad mejorada. Es también un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos capaces de reducir la lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Es también un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos capaces de reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y aumentar la promoción de la proteína de alta densidad (HDL). En concreto, es un objetivo de la presente invención 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%, preferentemente hasta un 15% o más. Por tanto la invención busca proporcionar terapias para inhibir la biosíntesis de colesterol. La invención también tiene como objetivo tratar una serie de enfermedades en las que se inhibe la formación de colesterol.  
45  
50  
55

60 La presente invención proporciona compuestos que logran uno o varios de los objetivos anteriores.

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



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) de acuerdo con las reivindicaciones, en donde:

5  $R^1$ ,  $R^4$  y uno de  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo y alquilheteroarilo  $C_{1-4}$ ;

10 el otro de  $R^2$  y  $R^3$  es  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  donde  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo, heteroarilo  $C_{1-4}$ ;

15  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-6}$ , alcanoilarilo  $C_{1-6}$ , heteroarilo, alcanoilheteroarilo  $C_{1-6}$  y alquilheteroarilo  $C_{1-6}$ ; siempre con la condición de que ninguno de  $R^5$  y  $R^6$  sea hidrógeno;

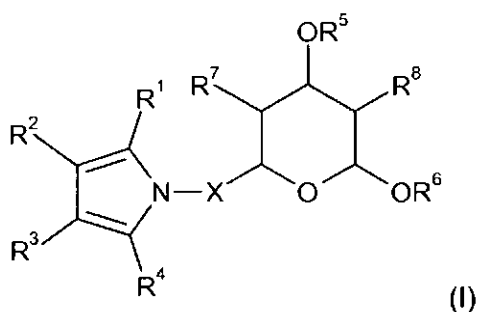
20  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H,  $C_{1-4}$  alquilo y halo;

25 X es  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m(\text{CR}^a=\text{CR}^b)_n(\text{CR}^a\text{R}^b)_o$  donde  $R^a$  y  $R^b$  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 a 3; y donde

30 cada uno de los grupos anteriores  $R^1$  a  $R^{10}$  puede, cuando sea químicamente posible, estar opcional e independientemente sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente en cada aparición entre los grupos que consisten en: halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxilo y ciano.

Normalmente las afecciones que están moduladas por la HMG-CoA reductasa son afecciones que serían tratadas, de acuerdo con la invención, 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 sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:



35 para su uso el tratamiento de una afección tratable por la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) de acuerdo con las reivindicaciones en donde  $R^1 - R^{10}$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ , X, m, n y o son como se definieron anteriormente.

40 Los compuestos tienen actividad por sí mismos o en algunos casos anillo abierto en condiciones fisiológicas correspondientes a compuestos con actividad inhibidora.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y 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, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalendisulfonato, 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 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 sobre 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 compuestos de fórmula (1) por uno o más de los siguientes tres métodos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o base deseada;
- (ii) retirando un grupo protector lábil a ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o una lactama, usando el ácido o base adecuada; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base adecuada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Típicamente, la totalidad de las tres reacciones se realiza en solución. La sal resultante puede retirarse por precipitación y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas o sin solvatar. El término "solvato" se usa en el presente 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.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de dichos complejos, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a los compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos, y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

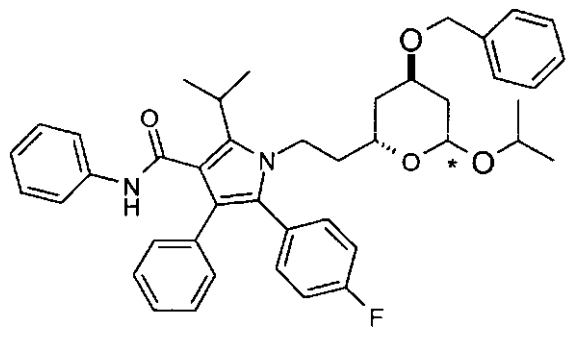
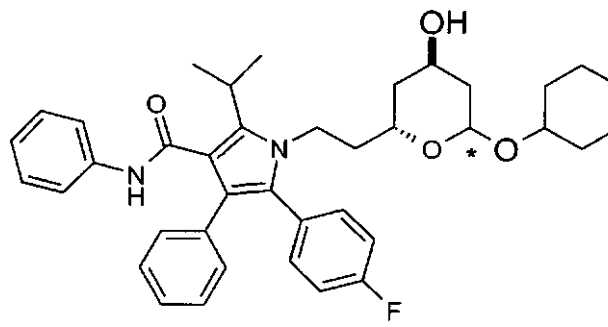
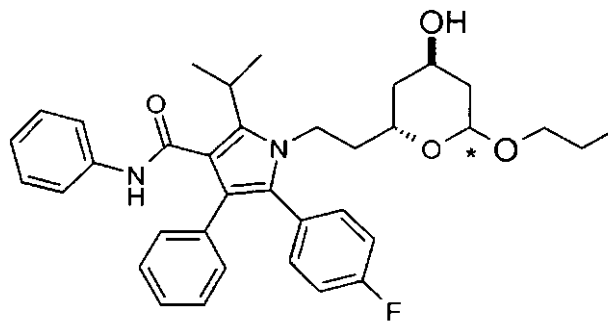
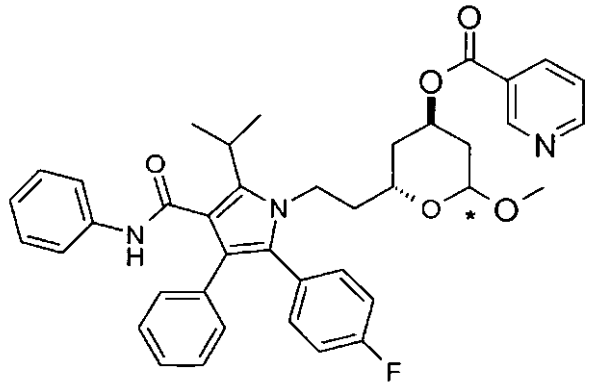
Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos como se definen más adelante en el presente documento. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (1) también se describen más adelante.

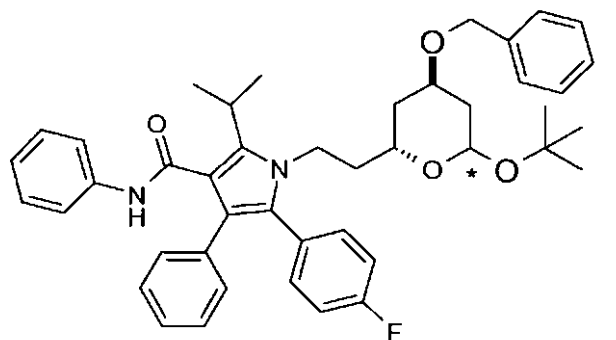
Antes de purificación, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de enantiómeros dependiendo del procedimiento sintético usado. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de enantiómeros que tienen una proporción de entre 2:1 y 3:1, aunque también pueden aparecer en otras proporciones. Los enantiómeros pueden separarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por tanto, la invención cubre enantiómeros individuales, así como mezclas de los mismos. Cuando las estructuras químicas desveladas en el presente documento incluyen un "\*", se pretende que el compuesto sea una mezcla de enantiómeros que tienen una proporción de entre 2:1 y 3:1.

Para algunas de las etapas de los procesos de preparación de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger funciones potencialmente reactivos que no se desea que reaccionen, y en consecuencia, para escindir dichos grupos protectores. En tal caso, puede usarse cualquier radical de protección compatible. Pueden usarse en métodos de protección y desprotección particulares, tales como los que se describen 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 y preparaciones anteriores de nuevos materiales de partida usados e los métodos anteriores son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción adecuadas para su ejecución o preparación, así como los procedimientos para el aislamiento del producto se conocerán bien por los expertos en la materia con referencia a procedimientos bibliográficos y los ejemplos y preparaciones del presente documento.

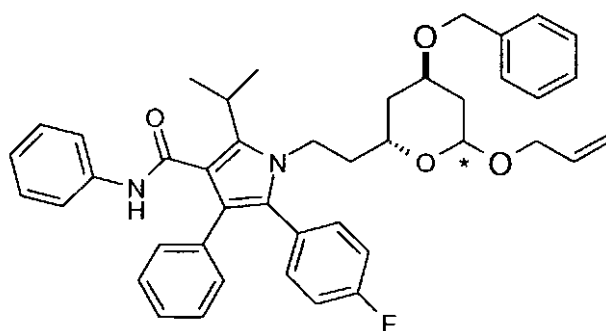
- También, los compuestos de fórmula (1), así como los intermedios para la preparación de los mismos, pueden purificarse de acuerdo con diversos métodos bien conocidos, tales como, por ejemplo, cristalización o cromatografía. En una realización, R se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alqueno 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.
- En una realización, R<sup>2</sup> es -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.
- En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y alquilarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>3</sup> es arilo. En una realización, R<sup>3</sup> es fenilo.
- En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>, donde cada uno de los grupos mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en relación al primer aspecto. En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y alquilarilo C<sub>1-4</sub>. 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, opcionalmente donde el halo es flúor. En una realización, R<sup>4</sup> es 4-fluorfenilo.
- En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>5</sup> es alcanoilheteroarilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metanoilheteroarilo. En una realización preferida, R<sup>5</sup> es metanoilpiridilo, por ejemplo 2-metanoilpiridina, 3-metanoilpiridina o 4-metanoilpiridina, preferiblemente 3-metanoilpiridina. En una realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En una realización alternativa, R<sup>5</sup> es alquilarilo C<sub>1-4</sub>, 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, R<sup>6</sup> es igual que R<sup>5</sup>.
- En una realización más, R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y arilo. En una realización preferida, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización preferida adicional, R<sup>6</sup> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o t-butilo. En otra realización preferida, R<sup>6</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>. En otra realización preferida, R<sup>6</sup> es alilo. En otra realización preferida, R<sup>6</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En otra realización preferida, R<sup>6</sup> es ciclohexilo. En otra realización, R<sup>6</sup> es arilo, tal como fenilo opcionalmente sustituido.
- En una realización, R<sup>7</sup> es H.
- En una realización, R<sup>8</sup> es H.
- En una realización, R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>9</sup> es hidrógeno.
- En una realización, R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo, alquilarilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y alquilarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización alternativa, R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que comprende: heteroarilo y alquilheteroarilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, R<sup>10</sup> es fenilo.
- En una realización, n es 0, En una realización, m = 1, n = 0 y o = 1 o m = 2, n = 0 y o = 0 o m = 0, n = 0 y o = 2. En una realización alternativa, m = 3, n = 0 y o = 0. En una realización alternativa, m = 1, n = 0 y o = 0, en una realización alternativa, 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 aparición.
- En una realización, R<sup>b</sup> es H en cada aparición.
- En una realización más, cada R<sup>a</sup> es H, cada R<sup>b</sup> es H y m = 2, n = 0 y o = 0.
- 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, siendo al menos uno de los mismos aromático. Los grupos arilo incluyen: grupos fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, indenilo y antrilo.
- En una realización, el grupo arilo es fenilo.
- 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, siendo al menos uno de los mismos aromático, pero es más frecuentemente monocíclico. Son grupo heteroarilo preferidos, grupos monocíclicos que contienen 5 o 6 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, pirazolilo, midazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo y quinolilo.
- 5 En una realización, el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en: piridina, pirimidina, pirazina, pirazol y oxazol. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es piridina.
- 10 Cuando uno o más de los grupos anteriores está opcionalmente sustituido, cada sustituyente opcional es preferiblemente un átomo de halógeno seleccionados independientemente. Se prefieren entre halo, cloro y flúor. Preferiblemente, los átomos de halo son iguales cuando hay más de uno.
- 15 En una realización,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ , preferiblemente i-propilo, y  $R^4$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente, 4-fluorofenilo.
- En otra realización,  $R^2$  es  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  donde  $R^9$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo;  $R^{10}$  es hidrógeno; y  $R^3$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo.
- 20 En una realización más,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ , preferiblemente i-propilo;  $R^2$  es  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  donde  $R^9$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo,  $R^{10}$  es hidrógeno;  $R^3$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo; y  $R^4$  es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente 4-fluorofenilo.
- 25 La relación entre los grupos  $R^5$  y  $R^6$  es importante para la realización de los compuestos. Por tanto, ninguno de  $R^5$  y  $R^6$  puede ser hidrógeno. En una realización,  $R^5$  no es hidrógeno. En una realización,  $R^6$  no es hidrógeno.
- 30 En otra realización,  $R^5$  es bencilo opcionalmente sustituido y  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En esta realización, preferiblemente el grupo alquilo es propilo o butilo, preferiblemente isopropilo o tercbutilo. En otra realización,  $R^5$  es bencilo opcionalmente sustituido y  $R^6$  es alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido. En esta realización, preferiblemente el grupo alquenilo es alilo.
- 35 En otra realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En esta realización, preferiblemente el grupo alquilo es propilo. En otra realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En esta realización, preferiblemente el grupo cicloalquilo es ciclohexilo. En otra realización,  $R^5$  es H y  $R^6$  es arilo opcionalmente sustituido. En esta realización, preferiblemente el arilo opcionalmente sustituido es fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo sustituido con alcoxi (por ejemplo, metoxi).
- 40 En otra realización,  $R^5$  es alcanoilheteroarilo  $C_{1-6}$  y  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En esta realización, el grupo alquilo es preferiblemente metilo y el grupo alcanoilheteroarilo  $C_{1-6}$  es preferiblemente metanoilheteroarilo, (por ejemplo, metanoilpiridina).
- En una realización, el compuesto tiene una estructura seleccionada entre:



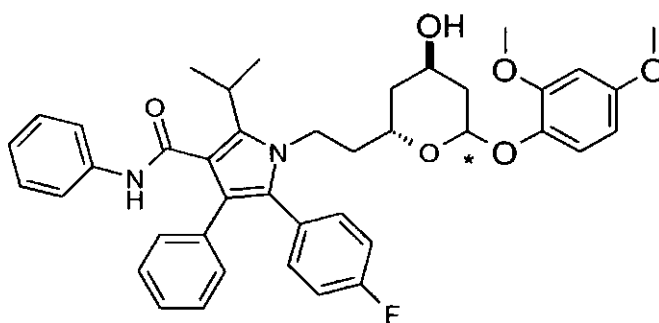


;



;

y



- 5 Como se mencionó anteriormente, se sabe que las estatinas que tienen una conformación abierta de hidroxí ácido tienen un efecto inhibitorio sobre la HMG-CoA reductasa. También se sabe que la lactosa, análogo de anillo cerrado de dicho hidroxí ácido es inactiva con respecto a la inhibición de la HMG-CoA reductasa y que la deciclización de lactona es necesaria para activar la lactona. Sin embargo, se ha encontrado que los lactoles funcionalizados de la presente invención tienen un efecto inhibitorio significativo en 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.

15 Como ejemplos de afecciones que pueden tratarse por la inhibición de la HMG-CoA reductasa se incluyen hipercolesterolemia, aterosclerosis e hiperlipidemia. Las estatinas se han utilizado en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares, o en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares cuando el riesgo de enfermedades 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 inhibitoria. Como ejemplos de enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse por medio de los compuestos de la presente invención se incluyen: enfermedad coronaria, infarto de miocardio, ictus y enfermedad de la arteria periférica. Además, estos compuestos también pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de inflamación, demencia, cáncer, cataratas nucleares, diabetes e hipertensión.

25 Las afecciones que pueden tratarse por la inhibición de la HMG-CoA reductasa puede ser una afección del organismo humano o animal. Estos compuestos están destinados en particular para los pacientes humanos.

Los derivados de atorvastatina de la presente invención pueden ensayarse usando el siguiente procedimiento en el que el nivel de triglicéridos en plasma se mide después de tratar una rata con un compuesto de la presente



invención (o atorvastatina). El cambio en cuanto a los niveles de triglicéridos en plasma en la rata se considera que es un buen ensayo para determinar la actividad de la HMG CoA reductasa.

5 El procedimiento que se utiliza es el siguiente: ratas SD macho (Harlan) se enjaulan en grupos de 6 en un ciclo de 12 h de luz-oscuridad (con luz a las 07.00 horas) con libre acceso a alimento (pienso normal de laboratorio) y agua. Los animales, entre 148-183 g, se asignan a grupos de tratamiento de 8 con el mismo por peso corporal y en las jaulas los tratamientos son los mismos.

10 Las soluciones incluyen 5 mg/ml de los análogos de atorvastatina (en, por ejemplo, PEG300 al 10%/cremophor al 10%/metil celulosa al 80% (0,5%)) y una suspensión que incluye 5 mg/kg de atorvastatina (formulada en Tween al 0,5% en metil celulosa al 0,5%).

15 Se administró a las ratas, por vía oral, uno de los análogos de atorvastatina (25 mg/kg) o atorvastatina (25 mg/kg p.o.), dos veces al día durante 3 o 5 días.

Dieciséis horas después del último tratamiento, se extrajeron muestras de plasma terminal, se conservaron a -20 °C y se transportaron en hielo seco para el análisis de triglicéridos.

20 Los datos de cada momento se analizaron por ANOVA de una vía y ensayo de Dunnett retrospectivo.

Los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención se divulgan en el documento WO2005/012246, en particular, en los ejemplos.

25 La presente divulgación también incluye la síntesis de todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrada en la naturaleza.

30 Como ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$  y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

35 Determinados compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos de 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 medios rápidos de detección.

40 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida aumentada *in vivo* o necesidades de dosificación reducida y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

45 La sustitución con isótopos que emiten positrón, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrón (PET, por sus siglas en inglés) para el examen de la ocupación del sustrato del receptor.

50 Generalmente, los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

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

55 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la forma singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, debe entenderse que la memoria descriptiva contempla el plural así como el singular, a menos que el contexto dictamine lo contrario.

60 Los rasgos, números enteros, característicos, compuestos, restos químicos o grupos descritos, en conjunto con un aspecto, realización o ejemplo en particular de la invención deben entenderse como que se aplican a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento, a menos que sean incompatibles con los mismos.

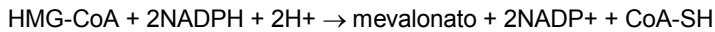
### **Procedimiento general**

65 Todos los ensayos se realizaron en un tampón de reacción que contenía  $\text{K}_2\text{PO}_4$  100nM a pH 7,2, EDTA 1 mM, KCl 500 mM y BSA 1 mg/ml. Las concentraciones de NADPH y HMG-CoA eran ambas de 200 mM. La concentración de

enzima utilizada es desconocida aunque esta concentración es 10 veces menor que la de la solución madre adquirida. Los inhibidores se disolvieron en DMSO al 75%. En donde se encuentra que los inhibidores son insolubles, o solo parcialmente solubles, en DMSO al 75%, se utilizó DMSO al 100%. Las reacciones se activaron mediante la adición de enzima y se agitaron durante 12 segundos después de la adición. Las lecturas de absorbancia se tomaron cada 20 segundos durante 600 segundos. En los ensayos iniciales la concentración de cada inhibidor se estableció en 50 nM para identificar qué compuestos eran mejores inhibidores, en comparación con el inhibidor de Pravastatina conocido. Después de que estos se identifican, se realizan los ensayos variando sus concentraciones de 0 nM a 50 nM lo que permite calcular los valores de CI50.

10 **Ejemplo 1**

El siguiente procedimiento se sigue utilizando una kit de ensayo de HMG-CoA reductasa obtenido de Sigma-Aldrich (número de catálogo CS1090). El ensayo se basa en la medición espectrofotométrica de la disminución en absorbancia a 340 nm de NADPH en solución. Una disminución en absorbancia está causada por la oxidación de NADPH por la subunidad catalítica de HMGR en presencia del sustrato de HMG-CoA. La inhibición efectiva 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 con el tiempo. Esto se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos que muestran la mejor acción inhibitoria son los que reducen la mínima absorbancia.

**Preparación de la solución de ensayo**

25 Se utilizó agua ultrapura (17 MΩ-cm) o un equivalente para la preparación de reactivos y a través del procedimiento.

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

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

La solución de sustrato HMG-CoA (número de catálogo S7447), HMG-CoA reductasa (número de catálogo H8789) y solución inhibitoria (por ejemplo, pravastatina, número de catálogo I5909) se mantuvieron en hielo durante todo el procedimiento.

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

**Tabla 1**

Volúmenes de reacción por muestras de 1 ml					
Muestra	Tampón de ensayo 1x	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

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

- a. Añadir un tampón a todas las muestras.
- b. Añadir el inhibidor (compuesto de ensayo/Pravastatina) a la muestra de inhibición.
- c. Añadir el NADPH reconstituido a todas las muestras.
- d. Añadir la solución de sustrato (HMG-CoA) a todas las muestras.
- e. Añadir la HMG-CoA Reductasa (HMGR) a la actividad y muestras de inhibición.
- f. Mezclar bien las muestras.

3. El programa de la cinética se inicia inmediatamente. La actividad del producto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

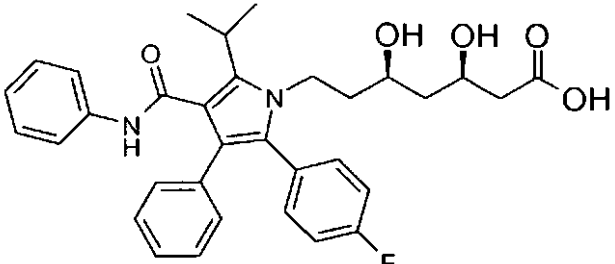
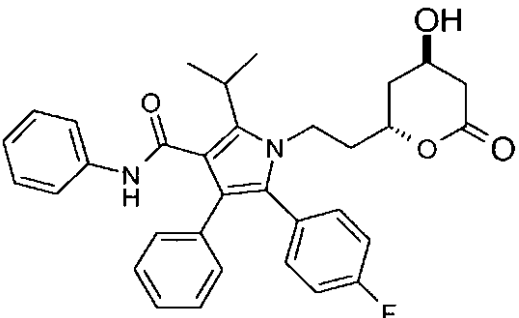
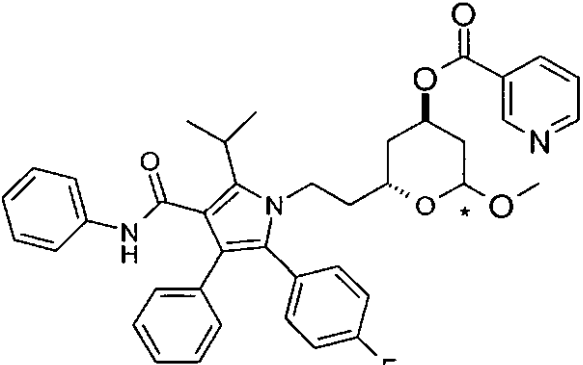
12,44 x V x 0,6 x LP

en donde:

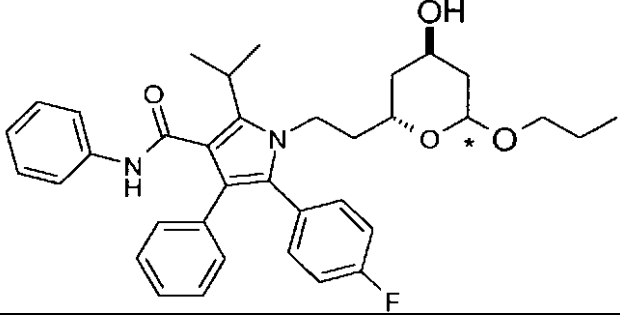
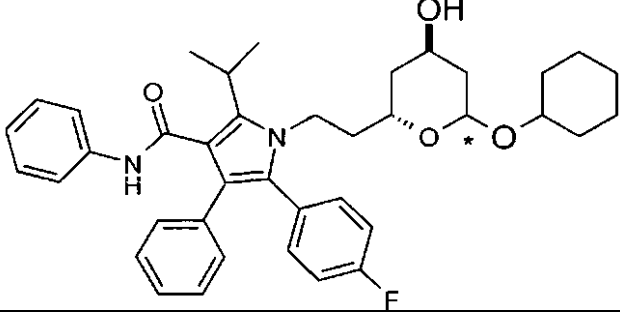
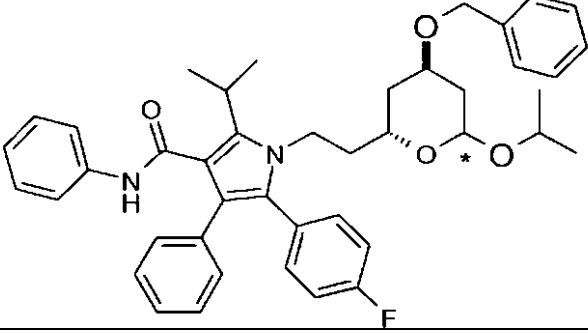
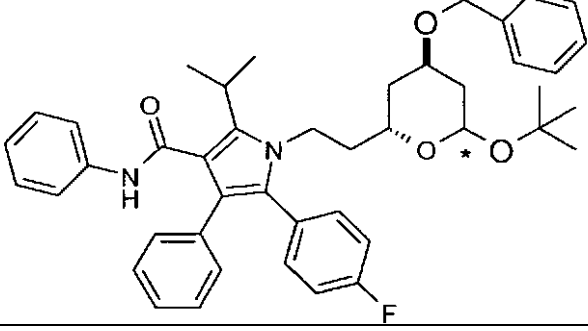
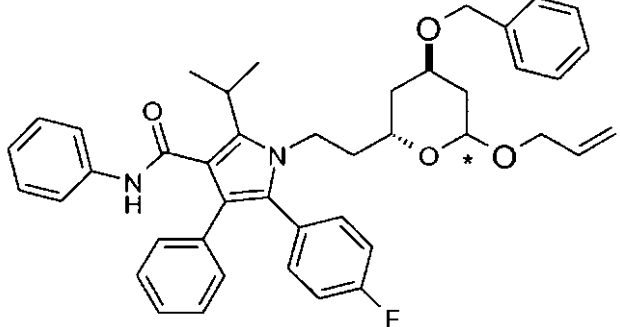
- 5      12,44 =  $\epsilon^{\text{mM}}$  – el coeficiente de extinción para NADPH a 340 nm es 6,22  $\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . 12,44 representa el 2 NADPH consumido en la reacción.  
 TV = volumen total de la reacción en ml (1 ml para cubetas)  
 V = volumen de la enzima utilizada en el ensayo (ml)
- 10     0,6 = concentración de enzima en mg-proteína (mgP0/ml (0,55-0,65 mgP/ml)  
 LP = trayectoria de luz en cm (1 para cubetas).

**Ejemplo 2**

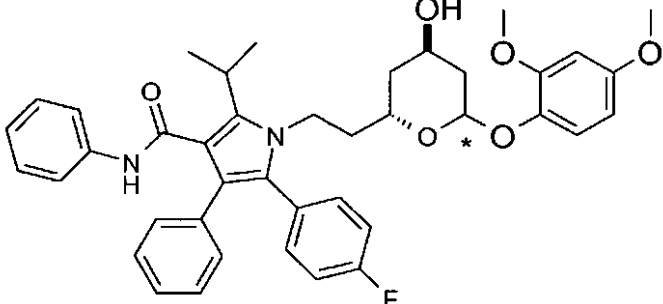
- 15 La siguiente tabla muestra los valores de CI50 para compuestos de atorvastatina en particular de la presente invención.

Estructura del compuesto	CI <sub>50</sub> (nM)
	7
	3
	<1

(continuación)

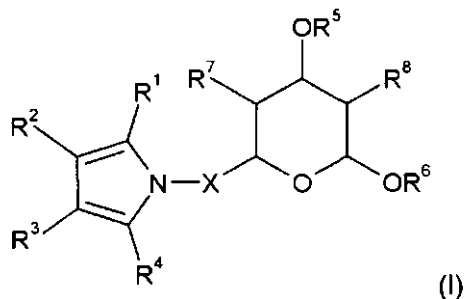
Estructura del compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
	<1
	<1
	4
	3
	1

(continuación)

Estructura del compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
	<1

## REIVINDICACIONES

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



5 para su uso en el tratamiento de una afección tratable por la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), en donde la afección tratable por la inhibición de la HMG-CoA reductasa y selecciona del grupo que consiste en: hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, ictus, enfermedad de la arteria periférica, inflamación, demencia, cáncer, cataratas nucleares, diabetes e hipertensión.

10 donde además:

15  $R^1$ ,  $R^4$  y uno de  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo, y alquilheteroarilo  $C_{1-4}$ ; el otro de  $R^2$  y  $R^3$  es  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  donde  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo, heteroarilo  $C_{1-4}$ ;

20  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo, alquilarilo  $C_{1-6}$ , alcanoilarilo  $C_{1-6}$ , heteroarilo, alcanoiheteroarilo  $C_{1-6}$  y alquilheteroarilo  $C_{1-6}$ ; siempre con la condición de que ninguno de  $R^5$  y  $R^6$  sean hidrógeno;

25  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-4}$  y halo;

X es  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m(\text{CR}^a=\text{CR}^b)_n(\text{CR}^a\text{R}^b)_o$  donde  $R^a$  y  $R^b$  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

30 cada uno de los grupos anteriores  $R^1$  a  $R^{10}$  pueden, cuando sea químicamente posible, estar opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente en cada aparición entre los grupos que consisten en: halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , haloalcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxilo y ciano.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

30 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde  $R^2$  es  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  donde  $R^9$  es H y  $R^{10}$  es arilo.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^3$  es arilo.

35 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R^4$  es arilo opcionalmente sustituido.

40 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R^1$  es i-propilo,  $R^2$  es  $-\text{CONHPh}$ ,  $R^3$  es fenilo y  $R^4$  4-fluorofenilo.

7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, arilo, alquilarilo  $C_{1-6}$ , alcanoiilarilo  $C_{1-6}$ , heteroarilo, alcanoiheteroarilo  $C_{1-6}$  y alquilheteroarilo  $C_{1-6}$ .

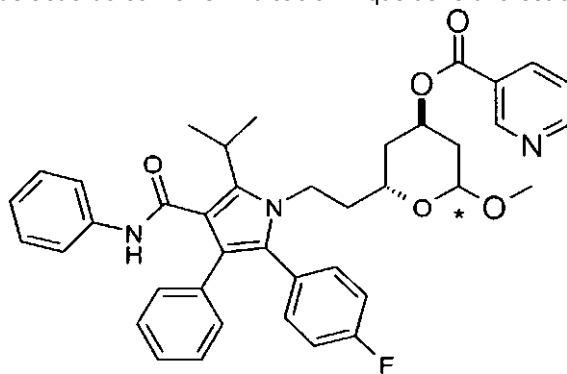
45 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde  $R^5$  es hidrógeno.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en: -alquil  $C_1\text{-Ph}$ , -alquil  $C_2\text{-Ph}$ , -alquil  $C_3\text{-Ph}$  y -alquil  $C_4\text{-Ph}$ ; opcionalmente, donde  $R^5$  es bencilo.

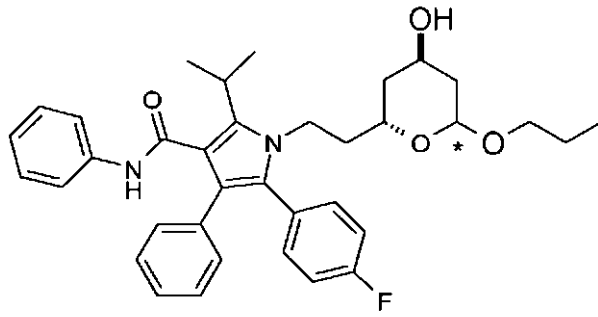
50 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde  $R^5$  es alcanoiipridina  $C_{1-6}$ ; opcionalmente donde  $R^5$  es 3-metanoipridina.

55 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo opcionalmente sustituido y alquilarilo  $C_{1-6}$ .

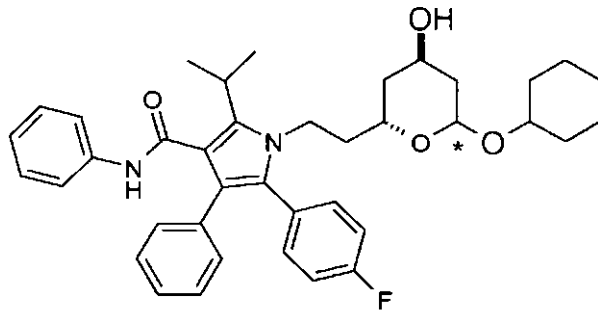
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y arilo opcionalmente sustituido; opcionalmente, donde R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, butilo, ciclohexilo y alilo.
- 5 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: alcoxifenilo C<sub>1-6</sub> sustituido; opcionalmente, donde R<sup>6</sup> es 2,4-dimetoxifenilo.
- 10 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>3</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un arilo opcionalmente sustituido.
- 15 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 o un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido.
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 alcanoilheteroarilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.
- 20 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R<sup>7</sup> es H y R<sup>3</sup> es H.
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada R<sup>a</sup> es H, cada R<sup>b</sup> es H y m = 2, n = 0 y o = 0.
- 25 19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre:



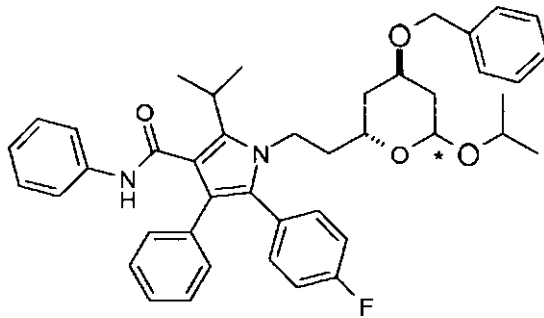
;



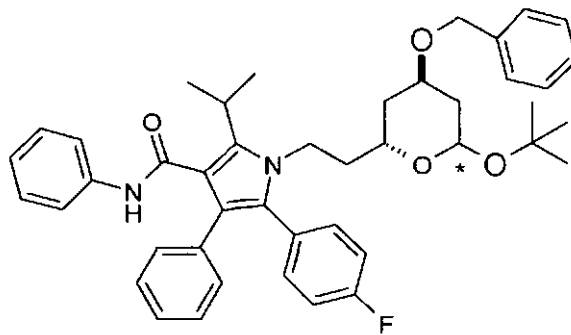
;



;

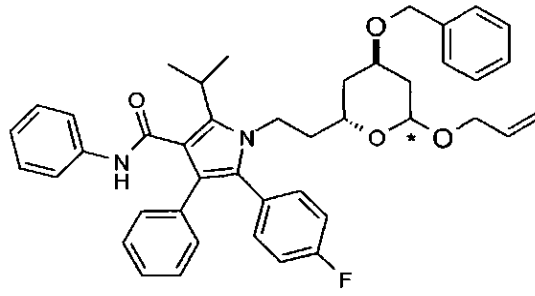


;



;





y

