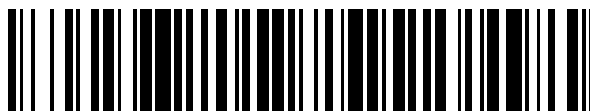


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 050**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07F 9/141 (2006.01)

C07F 9/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2012 E 12711739 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2688871**

54 Título: **Profármacos de derivados de imidazol moduladores de LXR**

30 Prioridad:

25.03.2011 US 201161467404 P

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

13.10.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**KICK, ELLEN K.;
HAGEMAN, MICHAEL J.;
GUARINO, VICTOR R.;
SU, CHING-CHIANG;
WEI, CHENKOU;
WARRIER, JAYAKUMAR SANKARA y
NAIR, SATHEESH KESAVAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 548 050 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

Profármacos de derivados de imidazol moduladores de LXR

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de imidazol profármacos útiles como moduladores de los receptores nucleares, incluyendo el receptor hepático X (LXR), y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La presente invención proporciona además dichos compuestos para su uso en el tratamiento y
10 prevención de enfermedades o trastornos mediados por la actividad de receptores nucleares, incluyendo el LXR y/o la actividad de receptores nucleares huérfanos.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores nucleares son una superfamilia de proteínas reguladoras que están estructuralmente y funcionalmente relacionadas y son receptores de, por ejemplo, esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas (véase, por ejemplo, Evans, *Science*, 240:889-895 (1988)). Estas proteínas se unen a elementos de actuación *cis* en los promotores de sus genes diana y modulan la expresión génica en respuesta a los ligandos de los receptores.

20 Los receptores nucleares pueden clasificarse basándose en sus propiedades de unión al ADN (véase, por ejemplo, Evans, *Supra*, y Glass, *Endocr. Rev.*, 15: 391-407 (1994)). Por ejemplo, una clase de receptores nucleares incluye los receptores de glucocorticoides, los estrógenos, los andrógenos, la progesterona y los mineralocorticoides que se unen como homodímeros a elementos de respuesta hormonal (HRE) organizados como repeticiones invertidas (véase, por ejemplo, Glass, *Supra*). Una segunda clase de receptores, que incluye aquellos activados por el ácido
25 retinoico, la hormona tiroidea, la vitamina D₃, los ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas (es decir, los receptores activados por el proliferador de peroxisoma o PPAR) y la ecdisona, se unen a los HRE como heterodímeros con un compañero común, los receptores de retinoide X (es decir, RXR, también conocidos como los receptores del ácido 9-*cis* retinoico; véase, por ejemplo, Levin et al., *Nature*, 355: 359-361 (1992) y Heyman et al.,
30 *Cell*, 68: 397-406 (1992)).

Los RXR son singulares entre los receptores nucleares porque se unen al ADN como homodímeros y son necesarios como compañeros heterodiméricos para que varios receptores nucleares adicionales se unan al ADN (véase, por ejemplo, Mangelsdorf et al., *Cell*, 83: 841-850 (1995)). Los últimos receptores, denominados la
35 subfamilia de receptores nucleares de clase II, incluyen muchos que están establecidos o implicados como importantes reguladores de la expresión génica. Hay tres genes RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf et al., *Genes Dev.*, 6: 329-344 (1992)), que codifican para RXR α , - β y - γ , todos los cuales son capaces de heterodimerizar con cualquiera de los receptores de clase II, aunque parece que existen preferencias por distintos subtipos de RXR por parte de los receptores compañeros *in vivo* (véase, por ejemplo, Chiba et al., *Mol. Cell. Biol.*, 17: 3013-3020 (1997)).
40 En el hígado adulto, el RXR α es el más abundante de los tres RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf et al., *Genes Dev.*, 6: 329-344 (1992)), lo que sugiere que podría tener un papel destacado en las funciones hepáticas que implican regulación por los receptores nucleares de clase II. Véase también, Wan et al., *Mol. Cell. Biol.*, 20: 4436-4444 (2000).

45 El LXR α se encuentra predominantemente en el hígado, encontrándose niveles más bajos en el riñón, el intestino, el bazo y el tejido adrenal (véase, por ejemplo, Willy et al., *Genes Dev.*, 9 (9): 1033-1045 (1995)). El LXR β es ubicuo en los mamíferos y se encontró en casi todos los tejidos examinados. Los LXR son activados por ciertos derivados oxidados de colesterol de origen natural (véase, por ejemplo, Lehmann et al., *J. Biol. Chem.*, 272 (6): 3137-3140 (1997)). El LXR α es activado por el oxicolesterol y promueve el metabolismo del colesterol (Peet et al., *Cell*, 93: 693-704 (1998)). Por tanto, los LXR parecen desempeñar un papel, por ejemplo, en el metabolismo del colesterol (véase, por ejemplo, Janowski et al., *Nature*, 383: 728-731 (1996)).

El receptor nuclear LXR juega un papel crítico en el control coordinado del metabolismo del ácido biliar, el colesterol y los triglicéridos para mantener la homeostasis lipídica. Los LXR y los genes regulados por ácidos biliares/oxiesterol
55 son dianas potenciales para el desarrollo de terapias farmacológicas para la disminución del colesterol sérico y para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y hepáticas. Los compuestos con actividad en el LXR pueden tener efectos profundos en la homeostasis lipídica y pueden controlar más eficazmente la enfermedad o los trastornos en los que está implicado el LXR. Esto se logra mediante la regulación de múltiples genes implicados en la homeostasis del colesterol, incluyendo el Cyp7a1, un miembro de la familia de enzimas del citocromo P450 y la
60 etapa limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, así como de los transportadores ABC de membrana ABCA1, ABCG1, ABCG5 y ABCG8. El ABCA1 es crítico en la salida de colesterol y fosfolípidos hacia lipoproteínas pobres en lípidos tales como la ApoA-I contribuyendo de este modo a un aumento en los niveles plasmáticos de HDL. Además, el ABCG5 y el ABCG8 parecen mediar la absorción intestinal del colesterol disminuida y facilitar la salida de colesterol desde las células del hígado a la bilis. Desafortunadamente, además del efecto anti-aterogénico
65 de los agonistas de LXR, los estudios en sistemas de cultivos celulares y modelos animales han demostrado que los agonistas de LXR aumentan los niveles plasmáticos de triglicéridos y la lipogénesis hepática y promueven el

aumento de la producción de partículas de lipoproteínas VLDL. Schultz et al., *Genes Dev.*, 14: 2831-2838 (2000); Repa et al., *Genes Dev.*, 14: 28119-2830 (2000). Las estrategias para minimizar los efectos indeseables sobre los lípidos incluyen la identificación de compuestos selectivos para LXR β que también sean agonistas parciales. Los agonistas parciales pueden presentar activación tejido-específica o represión de los receptores nucleares, como se demostró para el tamoxifeno anti-estrógeno, que funciona como un antagonista de la señalización de estrógenos en el tejido mamario y como un agonista en el útero. La caracterización de ratones nulos para isoformas específicas del LXR indica que el LXR α es el mediador predominante de la actividad del LXR en el hígado. En los macrófagos, sin embargo, el LXR solo es suficiente para mediar los efectos de los ligandos de LXR sobre la expresión del gen diana. Por tanto, los compuestos con actividad limitada del LXR α deberían tener actividad anti-aterogénica limitando al mismo tiempo los efectos hepáticos no deseados.

La actividad de receptores nucleares se ha implicado en varias enfermedades y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, la hipercolesterolemia (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/57915), la osteoporosis y la deficiencia de vitaminas (véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. N° 6.316.503), la hiperlipoproteinemia (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 01/60818), la hipertrigliceridemia, la lipodistrofia, la hiperglucemia y la diabetes mellitus (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 01/82917), la aterosclerosis y los cálculos biliares (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/37077), los trastornos de la piel y las membranas mucosas (véanse, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N° 6.184.215 y 6.187.814 y la publicación PCT N° WO 98/32444), el acné (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/49992) y el cáncer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/17334). La actividad de los receptores nucleares, incluyendo los LXR, el FXR y el PPAR, y los receptores nucleares huérfanos, se ha implicado en procesos fisiológicos incluyendo, pero sin limitación, la biosíntesis de ácidos biliares, el metabolismo del colesterol o el catabolismo y la modulación del gen de la colesterol 7- α -hidroxilasa (CYP7A1), la transcripción (véase, por ejemplo, Chiang et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 10918-10924 (2000)), el metabolismo de la HDL (véase, por ejemplo, Urizar et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 39313-39317 (2000) y la publicación PCT N° WO 01/03705) y el aumento de la salida de colesterol y el aumento de la expresión de la proteína transportadora con casete de unión a ATP (ABC1) (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/78972).

Por tanto, los inventores reconocieron que existe una necesidad de compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares LXR de formas que separen los efectos deseables sobre el metabolismo del colesterol y la aterogénesis del aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y el aumento de la lipogénesis hepática. Aunque los agonistas completos del LXR causan tanto los efectos deseables como los indeseables, la presente invención describe compuestos que tienen una separación beneficiosa de los dos y por tanto tiene un índice terapéutico mejorado entre el transporte inverso del colesterol aumentado y los efectos perjudiciales sobre los triglicéridos plasmáticos y el colesterol LDL.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención comprende compuestos o un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son útiles como moduladores de la actividad de los receptores hepáticos X (LXR).

Se proporcionan compuestos para su uso en composiciones y para su uso en la modulación de la actividad de los receptores nucleares. En particular, los compuestos de la invención son profármacos de compuestos que son útiles para la modulación de los receptores hepáticos X, el LXR α y el LXR β , y, en particular, el LXR β .

Además, los compuestos de la presente invención muestran ventajas inesperadas sobre los compuestos desvelados anteriormente en la técnica, tales como aquellos descritos en la publicación PCT N° WO 2010/138598. Se ha demostrado que los presentes compuestos profármacos tienen una absorción dependiente del pH deseable y por tanto una biodisponibilidad mejorada del compuesto original. En particular, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención aumentan la biodisponibilidad del 2-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-il)-2-propanol a pH gástrico elevado (por ejemplo, pH 7), por ejemplo, en perros tratados con famotidina. Dichos compuestos deberían ser más útiles en el tratamiento, la inhibición o la mejora de una o más enfermedades o trastornos que se analizan en el presente documento.

Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de los síntomas de una enfermedad o un trastorno que estén modulados o afectados de otra manera por la actividad del LXR o en los que la actividad del LXR esté implicada.

Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la modulación del metabolismo del colesterol en un sujeto que lo necesite.

Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis en un sujeto que lo necesite.

Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la modulación de la actividad del LXR en un sujeto que lo necesite.

5 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de uno o más síntomas de hipocolesterolemia en un sujeto que lo necesite.

10 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el aumento de la salida del colesterol de las células de un sujeto que lo necesite.

15 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el aumento de la expresión del casete de unión a ATP A1 (ABCA1) y del casete de unión a ATP G1 (ABCG1) en las células de un sujeto que lo necesite.

20 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición o la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o un trastorno afectados por los niveles de colesterol o de ácidos biliares.

Otra realización de la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Otra realización de la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente terapéutico adicional. Por ejemplo, al menos otro agente antiarrítmico (tal como sotalol, dofetilida, diltiazem o verapamilo), o al menos un bloqueante de canales de calcio, o al menos un agente antiplaquetario (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetrobán y aspirina), o al menos un agente antihipertensivo (tal como un bloqueante beta adrenérgico, un inhibidor de la ECA (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), un antagonista de A II, un antagonista de ET, un antagonista dual de ET/A II o un inhibidor de la vasopepsidasa (por ejemplo, omapatrilat o gemopatrilat)), o al menos un agente antitrombótico/anti trombolítico (tal como tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tales como razaxaban), inhibidores del factor XIa o inhibidores de trombina), o al menos un anticoagulante (tal como warfarina o una heparina) o al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 o ZD-4522) o al menos un agente anti diabético (tal como una biguanida o una combinación biguanida/gliburida) o al menos un mimético tiroideo o al menos un antagonista del receptor de mineralocorticoides (tal como espironolactona o epleronona) o al menos un glucósido cardíaco (tal como digitálicos o ouabáina).

40 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la regulación del transporte inverso del colesterol y de las vías de señalización inflamatorias que están implicadas en la patología de la enfermedad humana, incluyendo la aterosclerosis y las enfermedades asociadas tales como infarto de miocardio e ictus isquémico en un sujeto que lo necesite.

50 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico, que comprende un conjunto de trastornos del metabolismo corporal incluyendo la obesidad, la degeneración macular, la hipertensión, la resistencia a la insulina y la diabetes, incluyendo el tratamiento de enfermedades que resultan del metabolismo y la inmunidad deteriorados incluyendo la aterosclerosis y la diabetes, así como los trastornos y las enfermedades autoinmunes en un sujeto que lo necesite.

55 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis, la resistencia a la insulina, la osteoartritis, el ictus, la hiperglucemia, la dislipidemia, la psoriasis, las arrugas de la piel por envejecimiento y por UV, la diabetes, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la inflamación, los trastornos inmunológicos, los trastornos lipídicos, la obesidad, la degeneración macular, las afecciones caracterizadas por una función de barrera epidérmica alteada, las afecciones por diferenciación alterada o el exceso de proliferación de la epidermis o de las membranas mucosas o los trastornos cardiovasculares en un sujeto que lo necesite.

Descripción de los dibujos

65 Figura 1. Perfiles de solubilidad del 2-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-il)-2-propanol, desvelado en la publicación PCT N° WO 2010/138598 y el dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-

5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, el ejemplo 1 de la presente invención.

Figura 2. Patrón de difracción de rayos X de polvo experimental del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

Figura 3. Patrones de difracción de rayos X en polvo experimental y simulado del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

Figura 4. DSC del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)metil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

Figura 5. TGA del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

Figura 6. Análisis de la isoterma de sorción de humedad del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

Figura 7. Espectro ¹³C CPMAS ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

Figura 8. Espectro de ¹³C CPMAS ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

Figura 9. Espectro ¹⁹F ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

DEFINICIONES

"Receptor nuclear" se refiere a un receptor que activa o reprime la transcripción de uno o más genes en el núcleo (pero que también puede tener acciones de señalización de segundo mensajero), normalmente junto con otros factores de transcripción. El receptor nuclear es activado por el ligando afín natural del receptor. Los receptores nucleares se encuentran normalmente en el citoplasma o el núcleo, en lugar de estar unidos a la membrana. Un receptor nuclear es un miembro de una superfamilia de proteínas reguladoras que son receptores de diversas moléculas endógenas pequeñas, por ejemplo, los esteroides, los retinoides, la vitamina D y las hormonas tiroideas. Estas proteínas se unen a elementos de actuación *cis* en los promotores de sus genes diana y por tanto modulan la expresión génica en respuesta a un ligando. Los receptores nucleares pueden clasificarse basándose en sus propiedades de unión al ADN. Por ejemplo, los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progesterona y mineralocorticoides se unen como homodímeros a los elementos de respuesta hormonal (HRE) organizados como repeticiones invertidas. Otro ejemplo son los receptores, incluyendo aquellos activados por el ácido retinoico, la hormona tiroidea, la vitamina D₃, los ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas y la ecdisona, que se unen a los HRE como heterodímeros con un compañero común, el receptor de retinoide X (RXR). Entre estos últimos receptores está el LXR.

"Receptor hepático X" o "LXR" se refiere a un receptor nuclear implicado en la biosíntesis del colesterol. Como se utiliza en el presente documento, el término LXR se refiere tanto al LXR_α como al LXR_β, dos formas de la proteína que se encuentran en los mamíferos. "Receptor hepático X-α" o "LXR_α" se refiere al receptor que se describe en las patentes de los EE.UU. N° 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004 y en Willy et al., *Genes Dev.*, 9 (9): 1033-1045 (1995). "Receptor hepático X-β" o "LXR_β" se refiere al receptor descrito en Peet et al., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 8 (5): 571-575 (1998); Song et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 761: 38-49 (1995); Alberti et al., *Gene*, 243 (1-2): 93-103 (2000); y las referencias citadas en ellos; y en las patentes de los EE.UU. N° 5.571.696, 5.696.233 y 5.710.004.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales, preferentemente sales de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil) propanodiol), que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la presente invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. Los términos "sal" o "sales", como se emplean en el presente documento, representan sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Las sales ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-

naftalenosulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y similares. Las sales ejemplares adicionales incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, del trastorno y su gravedad y de la edad del sujeto que se trata, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto habitual en la técnica.

"Modulación" o "modular" se refieren al tratamiento, prevención, supresión, potenciación o inducción de una función, afección o trastorno. Por ejemplo, se cree que los compuestos de la presente invención pueden modular la aterosclerosis mediante la estimulación de la retirada del colesterol de las lesiones ateroscleróticas en un ser humano.

"Tratar" o "tratamiento" como se utilizan en el presente documento abarcan el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descritos en este documento, en un sujeto, preferentemente un ser humano, e incluyen:

- i. la inhibición de una enfermedad o trastorno, es decir, deteniendo su desarrollo; o
- ii. el alivio de una enfermedad o trastorno, es decir, causando la regresión del trastorno.

"Sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferentemente un ser humano o un niño humano, que está aquejado o que tiene el potencial de estar aquejado por una o más enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

"Aterosclerosis" se refiere a un proceso mediante el cual las placas ateroscleróticas se forman dentro del revestimiento interno de la pared arterial que conduce a las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas pueden ser reconocidas y comprendidas por los médicos que ejercen en los campos relevantes de la medicina, e incluyen, sin limitación, la reestenosis, la enfermedad coronaria (también conocida como enfermedad de la arteria coronaria o cardiopatía isquémica), las enfermedades cerebrovasculares incluyendo el ictus isquémico, la demencia por infartos múltiples y la enfermedad de los vasos periféricos, incluyendo la claudicación intermitente y la disfunción eréctil.

"Dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en plasma sanguíneo incluyendo los niveles disminuidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad, (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los niveles disminuidos de lipoproteína de alta densidad (HDL).

"Colesterol" se refiere a un alcohol esteroideo que es un componente esencial de las membranas celulares y las vainas de mielina y, tal como se utiliza en el presente documento, incorpora su uso habitual. El colesterol también sirve como un precursor para las hormonas esteroideas y los ácidos biliares.

"Triglicérido", "triglicéridos" o "TG" se refieren a tres moléculas de ácidos grasos esterificadas a una molécula de glicerol y sirven para almacenar ácidos grasos que son utilizados por las células musculares para la producción de energía o son captados y almacenados en el tejido adiposo.

"LXR" se refiere tanto a LXR_α como a LXR_β

"LXR_α" (LXR alfa) se refiere a todas las formas de dicho receptor en mamíferos incluyendo, por ejemplo, las isoformas de empalme alternativo y las isoformas de origen natural. Las especies representativas de LXR_α incluyen, sin limitación, las formas del receptor de rata (Nº de acceso de GENBANK® NM_031627), de ratón (Nº de acceso de GENBANK® BC012646) y humana (Nº de acceso de GENBANK® U22662).

"LXR_β" (LXR beta) se refiere a todas las formas de dicho receptor en mamíferos incluyendo, por ejemplo, las isoformas de empalme alternativo y las isoformas de origen natural. Las especies representativas de LXR_β incluyen, sin limitación, las formas del receptor de rata (Nº de acceso de GENBANK® NM_031626), de ratón (Nº de acceso de GENBANK® NM_009473) y humana (Nº de acceso de GENBANK® U07132).

"Obeso" y "obesidad" se refieren a un índice de masa corporal (IMC) superior a 27,8 kg/m² para los hombres y 27,3 kg/m² para las mujeres (IMC es igual al peso (kg)/(altura)²(m²).

Además, los compuestos de la presente invención, con posterioridad a su preparación, pueden aislarse y purificarse

para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto (compuesto "sustancialmente puro"), que después se utiliza o se formula como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la presente invención también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

5 En la medida en que los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en sus formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

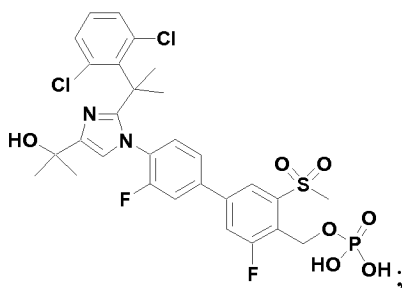
10 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos de los diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros, estereoisómeros seleccionados.

15 Se pretende que los términos "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares hagan referencia a realizaciones ejemplares y no a limitar el alcance de la presente invención.

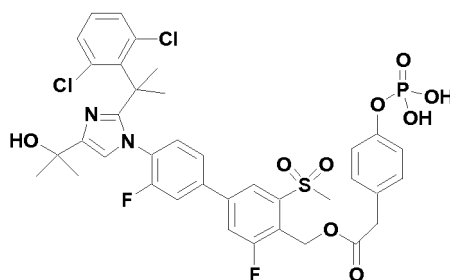
20 **Descripción detallada de la invención**

Se entenderá que cualquier realización ejemplar dada puede combinarse con una o más realizaciones ejemplares adicionales.

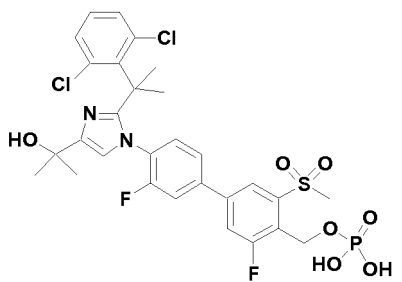
25 En un aspecto, la presente invención comprende un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:



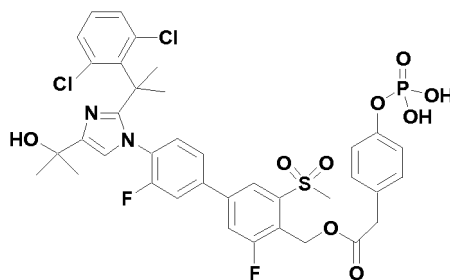
y



30 En otra realización, la presente invención comprende un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



35 En otra realización más, la presente invención comprende un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



En otra realización más, la presente invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente, una sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol), de un compuesto de la presente invención.

Además, los compuestos de la presente invención, preferentemente, un compuesto seleccionado entre los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, posteriormente a su preparación, preferentemente se aísla y se purificada para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor que el 99 % de dicho compuesto (compuesto "sustancialmente puro"), que después se utiliza o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la presente invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de azufre o de carbono incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de los mismos. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan los productos diastereoméricos o enantioméricos, pueden separarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, la cristalización cromatográfica o fraccionada.

La invención también incluye compuestos de la invención isotópicamente marcados, en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentran normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P y de azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos de la invención isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H , y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sus medios de detección rápidos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentar la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en la tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos de la invención isotópicamente marcados generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, utilizando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otra manera se emplearía.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención tiene por objeto incorporar compuestos estables.

Como se utiliza en el presente documento "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo y/o iones que contiene además moléculas de un disolvente o disolventes incorporadas en la estructura cristalina. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede ser el resultado de la pérdida parcial de disolvente del solvato.

Los nombres utilizados en el presente documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "E-1" o "H-1", no deben considerarse limitativos con respecto a cualquier otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino más bien debe entenderse que estas denominaciones son meros identificadores que deben interpretarse según la información de caracterización que también se presenta en el presente documento.

La presente invención proporciona, al menos en parte, las formas cristalinas del ácido libre del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, como un nuevo material, en particular, en una forma farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones preferidas, las formas cristalinas del ácido libre están en forma sustancialmente pura. Las realizaciones preferidas de las formas cristalinas del ácido libre se desvelan como la sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol) o la forma E-1 y la forma H-1, respectivamente.

Como se utiliza en el presente documento, "polimorfo" se refiere a las formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

Como se utiliza en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo.

Las muestras de las formas cristalinas pueden proporcionarse con homogeneidad de fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una forma monocristalina y opcionalmente cantidades menores de una o más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como la difracción de rayos X de polvo (PXRD) o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón PXRD medido experimentalmente con un patrón PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de los datos de rayos X de monocristal. Véase Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Laboratorio de radiación Lawrence, Livermore, California, documento UCRL-7196 (abril de 1963).

Preferentemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por el menos del 10 %, preferentemente menos del 5 % y más preferentemente menos del 2 % del área total del pico en el patrón PXRD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón PXRD simulado. Es más preferida una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1 % del área total del pico en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón PXRD simulado.

Los procedimientos para la preparación de formas cristalinas son conocidos en la técnica. Las formas cristalinas pueden prepararse mediante varios métodos, incluyendo, por ejemplo, la cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, la sublimación, el crecimiento en una masa fundida, la transformación en estado sólido desde otra fase, la cristalización en un fluido supercrítico y la pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la siembra con cristal de una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, el secado por congelación de la mezcla de disolventes y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Del mismo modo, los procedimientos para la conversión de las formas cristalinas, por ejemplo, la sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol), de nuevo en el ácido libre son conocidos para un experto en la materia.

Las formas pueden caracterizarse y distinguirse utilizando difracción de rayos X de monocristal, que se basa en las mediciones de la celda unitaria y de la intensidad de un monocristal de una forma a una temperatura analítica fija. Una descripción detallada del análisis de la celda unitaria y de la intensidad se proporciona en Stout et al., *Chapter 3, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., Nueva York (1968). Como alternativa, la disposición singular de los átomos en relación espacial dentro de la red cristalina puede caracterizarse según las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Véase la referencia de Stout et al. para la determinación experimental de coordenadas fraccionarias para el análisis estructural. Otro medio de caracterización de la estructura cristalina es por análisis de la difracción de rayos X de polvo en el que el perfil de difracción experimental u observado se compara con un perfil simulado que representa el material puro en polvo, ambos a la misma temperatura analítica y las mediciones para la forma sujeto se caracterizan como una serie de valores 2θ e intensidades.

El término "pérdida de peso insignificante", como se emplea en el presente documento, como se caracteriza mediante TGA, indica la presencia de una forma cristalina pura (no solvatada).

En una realización de la invención, una forma cristalina del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo se proporciona en forma sustancialmente pura. Esta forma cristalina puede emplearse en composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente uno o más de otros componentes seleccionados, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en excipientes, vehículos y uno de otros principios activos farmacéuticos o entidades químicas activas de diferentes estructuras moleculares.

Preferentemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por el menos del 10 %, preferentemente menos del 5 % y más preferentemente menos del 2 % del área total del pico en el

patrón PXRD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón de PXRD simulado. Es más preferida una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1 % del área del pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón PXRD simulado.

5 En otra realización, se proporciona una composición que consta esencialmente de las formas cristalinas del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo. La composición de esta realización puede comprender al menos el 90 % en peso de la forma, basado en su peso en la composición.

10 La presencia de impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o espectroscopia infrarroja.

15 Las formas cristalinas pueden prepararse mediante varios métodos, incluyendo, por ejemplo, la cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, la sublimación, el crecimiento en una masa fundida, la transformación en estado sólido desde otra fase, la cristalización en un fluido supercrítico y la pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, la siembra con cristal de una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, el secado por congelación de la mezcla de disolventes y la adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar las formas cristalinas incluyendo los polimorfos.

20 Los cristales de fármacos, incluyendo los polimorfos, los métodos de preparación y la caracterización de los cristales de fármaco se analizan en Byrn, S. R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

30 Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o los disolventes depende normalmente uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes; por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un "antidisolvente" es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los disolventes adecuados para la preparación de cristales incluyen los disolventes polares y no polares.

35 En un método para preparar cristales, el dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo se suspende y/o agita en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión espesa, que puede calentarse para promover la disolución. El término "suspensión", como se utiliza en el presente documento, significa una solución saturada del ácido libre, que también puede contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada. Los disolventes adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, los disolventes polares apróticos y los disolventes polares próticos y las mezclas de dos o más de éstos, como se desvela en el presente documento.

40 Los cristales de siembra pueden añadirse a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será evidente para el experto en la materia, la siembra se utiliza como un medio de control del crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio de control de la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula de producto media como se describe, por ejemplo, en Mullin, J. W. et al., *Programmed cooling of batch crystallizers*, *Chemical Engineering Science*, 26: 369-377 (1971). En general, se necesitan semillas de pequeño tamaño para controlar eficazmente el crecimiento de los cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño pueden generarse mediante tamizado, molienda, o micronización de cristales más grandes, o mediante microcristalización de soluciones. Se debe tener cuidado de que la molienda o la micronización de los cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

55 Una mezcla enfriada puede filtrarse al vacío y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización en frío, y secarse en una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como ssNMR, DSC, PXRD o similar, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce normalmente en una cantidad de más de aproximadamente el 70 % en peso de rendimiento del aislado, pero preferentemente mayor que el 90 % en peso basado en el peso del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede comolarse o pasarse a través de un tamiz de malla para romper los conglomerados del producto, si es necesario. Las formas cristalinas pueden prepararse directamente en el medio de reacción de la etapa final del proceso de

preparación del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante el empleo en la etapa final del proceso de un disolvente o una mezcla de disolventes en la cual el ácido libre puede cristalizarse. Como alternativa, las formas cristalinas pueden obtenerse mediante técnicas de destilación o de adición de disolvente. Los

5 disolventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de aquellos disolventes descritos en el presente documento, incluyendo disolventes polares próticos, tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos, tales como cetonas.

A modo de orientación general, la mezcla de reacción puede filtrarse para eliminar cualesquier impurezas indeseadas, sales inorgánicas y similares, seguido del lavado con el disolvente de reacción o de cristalización. La solución resultante puede concentrarse para retirar el exceso de disolvente o los constituyentes gaseosos. Si se emplea la destilación, la cantidad final de destilado recogido puede variar, dependiendo de factores del proceso incluyendo, por ejemplo, el tamaño del recipiente, la capacidad de agitación y similares. A modo de orientación

10 general, la solución de reacción puede destilarse a aproximadamente 1/10 del volumen original antes de que la sustitución del disolvente se lleve a cabo. La reacción puede muestrearse y ensayarse para determinar el grado de la reacción y el % en peso del producto de acuerdo con las técnicas del proceso convencional. Si se desea, puede añadirse o retirarse disolvente de reacción adicional para optimizar la concentración de reacción. Preferentemente, la concentración final se ajusta aproximadamente al 50 % en peso, punto en el que se obtiene como resultado normalmente una suspensión.

Puede ser preferible añadir disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los disolventes preferidos para este propósito son los que pueden participar, en última instancia, en la red cristalina, como se analizó anteriormente en relación con el intercambio de disolvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza deseada, la recuperación y similar, la concentración final del ácido libre en solución

20 es preferentemente de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 7 %. La mezcla de reacción puede agitarse después de la adición de disolvente y calentarse simultáneamente. A modo de ilustración, la mezcla de reacción puede agitarse durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70 °C. La reacción se filtra preferentemente en caliente y se lava bien con el disolvente de la reacción, el disolvente añadido o una combinación de los mismos. Los cristales de siembra pueden añadirse a cualquier solución de cristalización para iniciar la

Las diversas formas descritas en el presente documento pueden ser distinguibles unas de otras mediante el uso de varias técnicas analíticas conocidas por un experto habitual en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero sin limitación, la difracción de rayos X de polvo (PXRD). Específicamente, las formas pueden caracterizarse y distinguirse utilizando la difracción de rayos X de monocristal, que se basa en mediciones de celda unitaria de un monocristal de una forma dada a una temperatura analítica fija. Una descripción detallada de celdas unitarias se proporciona en Stout et al., *Chapter 3, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., Nueva York (1968). Como alternativa, la disposición singular de los átomos en relación espacial dentro de la red cristalina puede caracterizarse según las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otro medio de caracterización de la

35 estructura cristalina es mediante el análisis de la difracción de rayos X de polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa el material puro en polvo, ambos llevados a cabo a la misma temperatura analítica, y las mediciones para la forma sujeto se caracterizan como una serie de valores 2θ (normalmente cuatro o más).

Pueden utilizarse otros medios de caracterización de la forma, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA) y el examen macroscópico de la morfología cristalina o amorfa. Estos parámetros también pueden utilizarse en combinación para caracterizar la forma sujeto.

45

Un experto habitual en la materia apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas y la forma o la morfología del cristal. Debe entenderse, además, que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, el orden exacto de la intensidad no debe ser tomado en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es normalmente de aproximadamente $0,2^\circ$ o menos, preferentemente de aproximadamente $0,1^\circ$ (como se analiza más adelante) y dicho grado de error de medición debe tomarse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción anteriormente mencionados. En consecuencia, es de entenderse que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las figuras adjuntas desveladas en el presente documento. Cualesquier formas cristalinas que proporcionen patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a aquellos desvelados en las figuras adjuntas pertenecen al alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del ámbito de un experto habitual en la técnica.

50
55
60
65

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención señalados en el

presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención.

Ejemplos

5

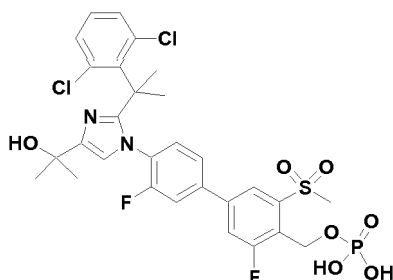
Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero por supuesto, no debe interpretarse en modo alguno como limitantes de su alcance. Los compuestos se nombraron utilizando ChemDraw Ultra (CambridgeSoft). Los reactivos y materiales de partida están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por un experto habitual en la materia.

10

Ejemplo 1

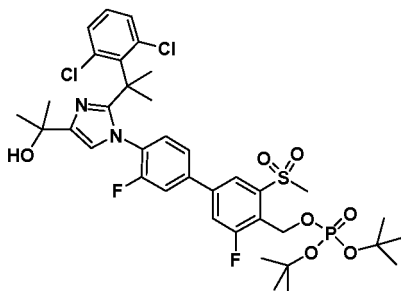
Dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo

15



Etapa 1. Síntesis del di-*tert*-butilfosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo.

20



A una solución de 2-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonyl)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-propanol (preparado en la forma descrita en la publicación PCT N° WO 2010/138598, 1,98 g, 3,25^ommol) y diisopropilfosforamidita de di-*tert*-butilo (1,35 g, 4,87^ommol) en CH₂CH₂ (10 ml) se le añadió tetrazol (0,569 g, 8,13^ommol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Después de este tiempo, se añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 8,13^ommol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Al término de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂CH₂ (10 ml), se lavó con salmuera, se secó y después se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de hexano y acetona; 9:1 a 1:1) para proporcionar di-*tert*-butilfosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo (0,960 g, 1,20^ommol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

En un método alternativo, una mezcla de disolvente de hexanos y acetato de etilo (1:1) que contiene 1,5 % de trietilamina se utilizó en lugar del CH₂Cl₂ y el rendimiento del di-*tert*-butilfosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo se mejoró al 47 % de rendimiento. RMN-¹H (300 MHz, CHCl₃-*d*) δ ppm 1,49 (s, 18H), 1,57 (s, 6H), 2,0 (s, 6H), 3,43 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 8,0 (s, 1H); CLEM: (Phenomenex® Luna C18, 50^omm x 2^omm, 3 μm; disolvente A = MeCN al 5 %:H₂O al 95 %; disolvente B = MeCN al 95 %:H₂O al 5 %; gradiente con B al 1-100 % durante 4 minutos): tiempo de retención = 3,66 min; CLEM (IQPA), *m/z* 801,5 (M+1).

40

Etapa 2. Ejemplo 1

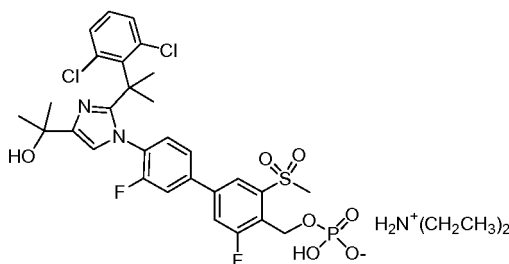
Se disolvió di-*tert*-butilfosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo (5,5 g, 6,9^ommol) en tolueno (94 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (5.18 ml, 10 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de este tiempo, el análisis por CLEM indicó que la reacción era completa. Se añadieron acetona (55 ml) y

45

EtOH (5,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Al término de este periodo, el sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el ejemplo 1 (3,5 g) en forma de cristales de color blanco. CLEM: (Phenomenex® Luna C18, 50 × 2°mm, 3 µm; disolvente A = MeCN al 5 %:H₂O al 95 %; disolvente B = MeCN al 95 %:H₂O al 5 %; gradiente de B al 1-100 % durante 4 minutos) tiempo de retención: 2,10 min; CLEM (IQPA), *m/z* 687,4 (M-1). El ejemplo 1 (3,5 g) se purificó adicionalmente utilizando HPLC preparativa (Waters Sunfire prep C18 OBD, 10 µm, 50 × 300°mm; disolvente A = H₂O al 100 %; 10°mmol de NH₄OAc; disolvente B = MeCN al 90 %, H₂O al 10 %, 10°mmol de NH₄OAc; gradiente de B al 25-50 % durante 20 minutos; 150 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y los disolventes se eliminaron en un liofilizador para proporcionar el ejemplo 1 purificado (2,7 g, 3,9°mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. La HPLC UV (Waters Acquity BEH C18; 1,7 µm; 150 × 2.1°mm ID a 35 °C; disolvente A: bicarbonato amónico 30°mM en H₂O pH 9,5; disolvente B: MeCN; 0,35 ml/min; gradiente: retener B al 10 % durante 0-1 minutos, B al 10-35 % durante 1-25 minutos, B al 35-98 % durante 25-32 minutos, retener B al 98 % durante 32-35 minutos, B al 98-10 % durante 35,0-35,3 minutos, retener B al 10 % durante 35-40 minutos, detección UV: 260 nm) la pureza fue del 99,44 %. Utilizando RMN-¹H, NH₄OAc; se estimó en aproximadamente un equivalente. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,91 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,84-7,90 (1H, m), 7,57 (1H, dd, *J* = 11,3, 1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,00-7,13 (3H, m), 6,80 (1H, s), 5,14 (2H, d, *J* = 4,8 Hz), 3,51 (3H, s), 1,94 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,44 (6H, s).

Ejemplo 2

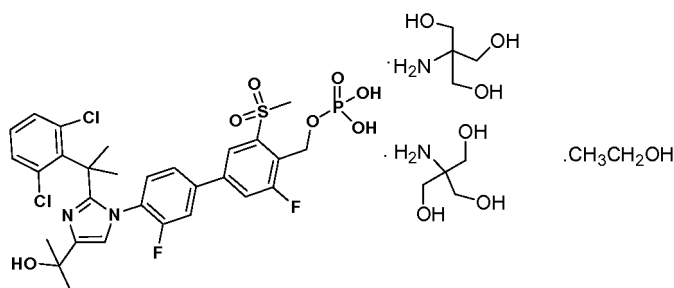
20 Sal de dietilamina del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo



25 A una solución del ejemplo 1 purificado (5,0 g, 7,2°mmol) en acetona (20 ml) se le añadió dietilamina gota a gota (1,83 ml, 18,1°mmol). La mezcla resultante se agitó y se añadieron hexanos. La suspensión turbia resultante se almacenó en condiciones ambientales durante aproximadamente 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el ejemplo 2 (2,7 g, 3,4°mmol, rendimiento del 47 %, pureza UV: 99,7 %) en forma de un sólido de color blanco. El análisis del disolvente residual indicó que la muestra contenía dietilamina (10,3 % peso/peso), acetona (0,9 % peso/peso) y dimetilformamida (0,03 % peso/peso). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,92 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* = 12,3, 2,0 Hz), 7,59 (1H, dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz), 7,14 (2H, d, *J* = 8,51 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 7,88 Hz), 7,04 (1H, dd, *J* = 8,51, 7,25 Hz), 6,81 (1H, s), 5,17 (2H, d, *J* = 5,0 Hz), 3,52 (3H, s), 1,94 (6H, s), 1,44 (6H, s); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 161,81 (d, *J* = 251,2 Hz), 156,86, 153,21, 148,39, 142,06 (d, *J* = 2,9 Hz), 139,62 (d, *J* = 8,6 Hz), 139,34 (d, *J* = 7,7 Hz), 138,57, 134,69, 131,43, 129,96, 128,46, 125,74 (d, *J* = 12,5 Hz), 125,26 (dd, *J* = 16,8, 9,1 Hz), 122,77, 122,50, 118,95 (d, *J* = 25,0 Hz), 116,32, 114,51 (d, *J* = 22,1 Hz), 68,12, 54,91, 44,32, 31,06, 30,55.

Ejemplo 3

40 Dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil) propanodiol))



45 En un reactor se cargó 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)propan-2-ol-1*H*-imidazol-4-il)propan-2-ol (preparado en la forma descrita en la publicación PCT N° WO 2010/138598, 0,50 kg, 804°mmol) seguido de acetonitrilo (3,9 kg) y la suspensión resultante se enfrió hasta de -10 a

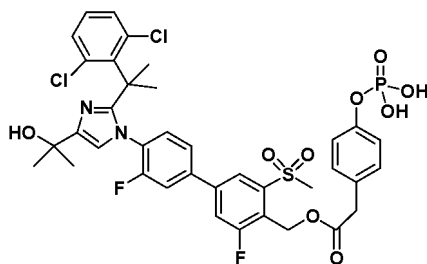
-15 °C. Una vez a la temperatura prescrita, se añadió cloruro de difosforilo (0,425 kg, 1,65 moles) durante un periodo de ~45 min. La mezcla resultante se lavó con acetonitrilo y después se agitó durante una hora. Después de este tiempo, la reacción se analizó mediante HPLC, que indicó que la reacción era completa. La mezcla de reacción se inactivó mediante una adición inversa en una solución de agua (5 kg) pre-enfriada (de 0 a -5 °C) y acetonitrilo (0,98 kg). Tras finalizar la adición, el recipiente de reacción se aclaró con acetonitrilo (0,405 kg) y después se transfirió al recipiente de inactivación. A la mezcla de reacción inactivada se le añadió una solución de fosfato de potasio (fosfato de potasio tribásico, 0,696 kg en agua 2,09 kg) de manera que la temperatura se mantuvo por debajo de 20 °C. La suspensión resultante se filtró, se lavó con una solución de agua:acetonitrilo (2 kg:1,57 kg) y después acetonitrilo (1,5 kg) para proporcionar una torta húmeda (98,6 % del área del ejemplo 1). En un reactor separado limpio se añadió 2-amino-2(hidroxi)metil-1,3-propanodiol (199 g, 1,64 moles) seguido de agua (2,26 kg). Tras finalizar la adición, la mezcla resultante se agitó a 20 °C hasta que el 2-amino-2(hidroxi)metil-1,3-propanodiol se disolvió. La torta húmeda se añadió a la solución acuosa de 2-amino-2(hidroxi)metil-1,3-propanodiol y se observó una exotermia suave a 23 °C. Se añadió acetonitrilo (3,52 kg), dando como resultado una endotermia a 15 °C. Después de calentar la mezcla de nuevo a 20 °C la solución se filtró para purificar desde el primer reactor a un segundo reactor y el primer reactor se aclaró con una solución de agua (0,55 kg) y acetonitrilo (0,88 kg) para completar la transferencia. Se añadió acetonitrilo adicional (4,41 kg) al segundo reactor durante un periodo de 20 minutos para efectuar la cristalización de la sal del ejemplo 1 con 2-amino-2(hidroxi)metilpropano-1,3-diol. La suspensión resultante se agitó durante ~20 min y luego se añadió acetonitrilo (6,15 kg) a la suspensión durante un periodo de dos horas. Tras finalizar la adición, la suspensión resultante se agitó durante una hora adicional a 20-25 °C. Después de este tiempo, la suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (4,4 kg) para proporcionar una torta húmeda (99,79 % del área del producto). Esta torta húmeda se añadió a un primer reactor limpio que contenía agua (2 kg) a 40 °C y después se agitó a 40 °C hasta que se obtuvo una solución. La solución resultante se filtró para purificar desde este reactor a un segundo reactor y el primer reactor se aclaró con agua (0,4 kg) para completar la transferencia. Se añadió etanol (12,1 kg) a la solución de manera que la temperatura era de 40-50 °C. La solución resultante se sembró con una suspensión del ejemplo 3 (3,8 g, 4,08 mmol) en etanol (38 ml) que dio como resultado una suspensión fina. La suspensión fina se agitó durante 15 minutos y después se enfrió durante un periodo de dos horas a 0 °C donde se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la suspensión se filtró y se lavó con etanol (6,02 kg). La torta húmeda resultante se secó a 20 °C a presión reducida hasta un peso constante para proporcionar el ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (0,63 kg, rendimiento del 85 %, 99,67 % de área, 4,28 % en peso de EtOH y 0,12 % en peso de agua).

Además, puede utilizarse dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2(hidroxi)metilpropano-1,3-diol y etanol, el ejemplo 3, para preparar dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo, el ejemplo 1, del siguiente modo:

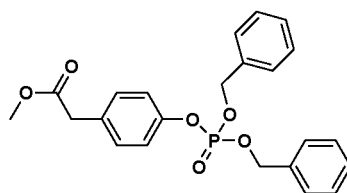
En un reactor se cargó dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2(hidroxi)metilpropano-1,3-diol y etanol (ejemplo 3, 15 g, 15,9 mmol, 98,84 % de área), seguido de agua (300 ml). La suspensión resultante se agitó a 23 °C hasta que la disolución fue completa (~60 min). Tras finalizar la disolución, la solución se filtró para purificar a través de papel de filtro Whatman #1 en un reactor de 500 ml y el filtrado se calentó a 60 °C. Una vez a la temperatura prescrita, el pH se ajustó lentamente a pH 2 (dirección 3) con H₃PO₄ 1 M (35 ml). Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla se calentó a 60 °C, donde se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 20 °C durante un periodo de 2 h. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla se agitó durante al menos 1 h. Después de este tiempo, la suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con agua (120 ml). La torta húmeda se secó a 60 °C/84,46 kPa durante la noche para proporcionar el ejemplo 1 (10,66 g, rendimiento del 97 %, 98,88 % de área).

Ejemplo 4

4'-[2-[1-(2,6-Dicloro-fenil)-1-metil-etil]-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazol-1-il]-3,3'-difluoro-5-metanosulfonyl-bifenil-4-il-metiléster del ácido (4-fosfonooxi-fenil)acético

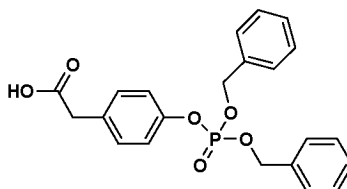


Etapa 1 Síntesis del 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de metilo



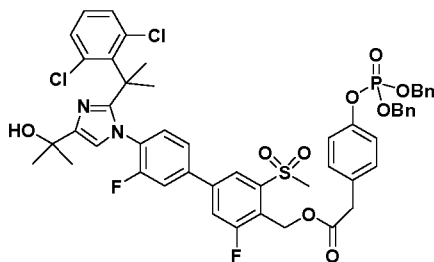
5 A una solución de 2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo (5 g, 30^ommol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió diisopropilfosforamidita de dibencilo (20,8 g, 60,2^ommol) seguido de 1H-tetrazol (solución de 0,45 mol en acetonitrilo). La mezcla contenía algunos sólidos que se disolvieron después de varios minutos. La reacción se mostró completa después de 3 h mediante la monitorización por TLC. El matraz de reacción se enfrió a 0 °C y H₂O₂ (2 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se mostró completa después de 1 h mediante TLC y después la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de EtOAc y hexanos (1:3) para proporcionar 10 g (23^ommol, rendimiento del 78 %) de 2-(4-bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de metilo. CLEM: (CHROMOLITH® SpeedROD C18, 30 x 4.6^omm, 5 μm; disolvente A = MeOH al 10 %:H₂O al 90 %:TFA al 0,1 %; disolvente B = MeOH al 90 %:H₂O al 10 %:TFA al 0,1 %; gradiente de B al 0-100 % durante 2 minutos) tiempo de retención: 2,03 min; CLEM (EN-IPA), *m/z* 427,0 (M+H).

15 Etapa2: Ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético



20 A una solución de 2-(4-bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)etilo (10 g, 23^ommol) en THF (100 ml) y metanol (30 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,45 g, 35,2^ommol) en agua (35 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Mientras que el recipiente de reacción estaba en un baño de hielo, la mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 por adición de HCl 1,5 N. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (200 ml, 3 veces) a la vasija y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de CHCl₃:MeOH (9:1) para proporcionar 7,0 g (17^ommol, 72 %) del ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,57 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 8,4, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,35-7,40 (m, 10H), 12,37 (s, 1H). CLEM *m/z* = 413.

30 Etapa 3: Síntesis de 2-(4-(Bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo



35 Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,19 g, 1,6^ommol) a una solución de ácido 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acético (0,67 g, 1,6^ommol), 2-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-4-il)propan-2-ol (preparado en la forma descrita en la publicación PCT N^o WO 2010/138598, 0,4 g, 0,6^ommol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,37 g, 1,8^ommol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de CHCl₃ y metanol (9:1) para proporcionar el 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo (0,4 g, 0,4^ommol, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-*d*) δ 1,60 (s, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 5,11 (d, *J* = 8,4, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,6, 1H), 6,8-7,98 (m, 22H), 7,98 (s, 1H). CLEM: (Ascentis Express C18, 5 x

2,1°mm, 2,70 µm; disolvente A = MeCN al 2 %:H₂O al 98 %:NH₄COOH 10 mM; disolvente B = MeCN al 98 %:H₂O al 2 %:NH₄COOH 10 mM; gradiente de B al 0-100 % durante 1,5 minutos) tiempo de retención: 2,38 min; CLEM (EN-IPA), *m/z* 1005,2 (M+H).

5 Etapa 4: Ejemplo 4

A una solución de 2-(4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)fenil)acetato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo (0,4 g, 0,39°mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C (40 mg, 10 % p/p) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar el ejemplo 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (s, 6H), 1,96 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,03-7,20 (m, 8H), 7,38 (d, *J* = 8, 1H), 7,67 (d, *J* = 11,2, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2, 2H). CLEM: (Atlantis C18, 50 × 4,6°mm, 5 µm; disolvente A = NH₄OAc 10 mM; disolvente B = MeCN; gradiente de B al 30-95 % durante 3 minutos) tiempo de retención: 2,17 min; CLEM (EN-IPA), *m/z* 823,2 (M+H).

Las formas cristalinas del ácido libre del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, se caracterizaron como se describe a continuación.

20 PROCEDIMIENTOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMAS

Datos del monocristal

25 Los datos de difracción de rayos X de monocristal se recogieron en un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 utilizando radiación CuKα (λ = 1,5418 Å). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software HKL2000¹ del conjunto de programas Collect². Como alternativa, los datos del monocristal se recogieron en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD utilizando radiación CuKα (λ = 1,5418 Å). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevaron a cabo con el paquete de software/conjunto de programas Bruker-AXS APEX2/SAINT³.

Cuando se indica, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un criosistema Oxford⁴ durante la recolección de datos.

35 Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se perfeccionaron sobre la base de las reflexiones observadas utilizando ya sea los paquetes de software cristalográficos MAXUS⁵ o SHELXTL⁶.

Los parámetros atómicos derivados (las coordenadas y los factores de temperatura) se perfeccionaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los perfeccionamientos era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. *R* se define como $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ donde *w* es una función de ponderación adecuada basada en los errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas de perfeccionamiento. Los hidrógenos se introdujeron en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero no se varió ninguno de los parámetros del hidrógeno.

45 Datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD)

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación era CuKα (40 KV, 40 mA). La distancia muestra-detector era de 15°cm. Las muestras de polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1°mm o menos de diámetro; el capilar se hizo girar durante la recogida de datos. Los datos se recogieron para 3 ≤ 2θ ≤ 35 ° con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón PXRD 1-dimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0,02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ.

¹ Otwinowski, Z. et al., *Macromolecular Crystallography*, 276: 307-326 Carter, W. C., Jr. et al., editores, Academic, Nueva York (1997).

55 ² *Collect Data collection and processing user interface: Collect Data collection software*, R. W. W. Hooft, Bruker AXS B. V., apartado postal 811, 2600 AV Delft, Países Bajos (1998).

³ *APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual*, vol. 27; Bruker AXS, Inc., 5465 Oriente Cheryl Parkway Madison, WI 53711 EE.UU.

⁴ *Oxford Cryosystems Cryostream cooler*: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19: 105 (1986).

60 ⁵ Mackay S., et al., "*maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*" 1999. Bruker Nonius, Países Bajos; MacScience, Japón y la universidad de Glasgow.

⁶ Sheldrick G. M., *Acta Cryst. A*, 64 112-122 (2008).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

65 Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo

Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un recipiente de aluminio y se registró con precisión de una centésima de miligramo y se trasladó a la DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y los 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La representación se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

5

Análisis termogravimétrico (TGA)

Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q5000, Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 3-30 mg) se colocó en un recipiente de platino previamente tarado. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró a una milésima de miligramo por el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y los 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

10

Resonancia magnética nuclear de estado sólido ¹³C (¹³C ssNMR)

15

Todas las mediciones de RMN C-13 de estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN Bruker AVIII-400 MHz. Los espectros de alta resolución se obtuvieron usando una secuencia de polarización cruzada inclinada (RAMP-CP) con desacoplamiento de secuencia TPPM durante la adquisición. (Bennett, A. E. et al., *J. Chem. Phys.*, 103: 6951 (1995)), (Metz, G. et al., *J. Magn. Reson. A*, 110: 219-227 (1994)). Se utilizaron aproximadamente 70 mg de la muestra, compactados en un tubo de centrifuga de circona de 4°mm con diseño de cartucho, para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se refirieron a adamantano externo con la resonancia de alta frecuencia fijada en 38,56 ppm (Earl, W. L. et al., *J. Magn. Reson.*, 48: 35-54 (1982)).

20

Resonancia magnética nuclear de estado sólido ¹⁹F (¹⁹F ssNMR)

25

Todas las mediciones de RMN F-19 de estado sólido se realizaron con un espectrómetro de RMN Bruker AVIII-400 MHz utilizando una sonda de triple resonancia CFH de 4°mm. Los datos se adquirieron utilizando un experimento de pulso único con una velocidad de giro de 16 KHz. Se utilizaron aproximadamente 70 mg de la muestra, compactados en un tubo de centrifuga de circona de 4°mm con diseño de cartucho, para cada experimento. Los desplazamientos químicos se refirieron a PTFE externo (-123,3 ppm).

30

ANÁLISIS DE LAS FORMAS

Los datos de la celda unitaria y otras propiedades de la forma H-1 de la presente invención se presentan en la tabla 1. Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron a partir del análisis cristalográfico de rayos X del monocristal. Una relación detallada de celdas unitarias puede encontrarse en el capítulo 3 de Stout et al., *X-Ray Structure Determination: a Practical Guide*, Macmillan (1968).

35

Las coordenadas atómicas fraccionarias para la forma H-1 y las condiciones en las que se midieron se presentan en la tabla 2.

40

Además, las posiciones del pico de difracción de rayos X de polvo características (grados 20±0,1) a temperatura ambiente para las formas E-1 y H-1 que se presentan en la tabla 3, todos los cuales se basan en patrones de alta calidad recogidos con un difractor (CuK α) con un capilar giratorio con 2 θ calibrado con una NIST u otra norma adecuada.

45

Forma H-1, dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo. El ácido libre de la forma H-1 se caracterizó mediante un patrón de PXRD experimental que coincide con el patrón simulado generado a partir de los datos de la estructura monocristalina.

50

Los picos de resonancia característicos para el espectro de carbono en estado sólido de las formas E-1 y H-1 se enumeran a continuación en la tabla 4. Las estructuras cristalinas que demuestran posiciones de pico de ¹³C ssNMR sustancialmente similares, en donde "sustancialmente similar" significa del 10 al 15 % del valor adimensional, se considera que pertenecen al alcance de la invención (es decir, equivalentes a las formas E-1 y H-1 ilustradas a continuación).

55

Por último, las figuras 2 y 3 presentan patrones de PXRD para las formas E-1 y H-1, respectivamente. La figura 4 desvela el DSC de la forma E-1. La figura 5 desvela el TGA de la forma E-1. La figura 6 desvela un análisis de la isoterma de sorción de humedad de la forma H-1. Las figuras 7 y 8 desvelan los espectros ¹³C CPMAS ssNMR de las formas E-1 y H-1, respectivamente. La figura 9 desvela el espectro ¹⁹F ssNMR de la forma E-1.

60

Caracterización DSC y TGA de las formas

Forma E-1, dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)). La forma E-1 se caracterizó mediante un termograma DSC que tiene un

65

ES 2 548 050 T3

episodio endotérmico normalmente a aproximadamente 166 °C, a temperaturas más altas pueden sobrevenir otros episodios. La forma E-1 se caracterizó mediante una curva TGA que tiene una pérdida de peso insignificante a hasta aproximadamente 100 °C.

5

Tabla 1
Parámetros de celda unitaria

Forma	T	a(Å)	b(Å)	C(Å)	α°	β°	γ°	Z'	V	Ge	Dcalc
'H-1	25	9,793 (1)	13,630 (2)	24,189 (2)	90,00	100,980 (5)	90,00	1	3169,7 (6)	P2 ₁ /n	1,483

Las variables utilizadas en la tabla 1 se definen a continuación:

10 T= temperatura en grados centígrados para los datos cristalográficos;

Z= número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica;

V = celda unitaria,

ge = grupo espacial;

Dcalc = densidad cristalina calculada.

15

Tabla 2

Coordenadas atómicas fraccionales para la forma H-1, a T = 25 °C

Átomo	x	Y	Z	Átomo	X	y	z
P	-0,06643	0,13527	0,51774	C	1,0503	0,3492	0,84030
S	0,12667	0,40608	0,63667	O	-0,0201	0,4075	0,63263
Cl	0,88492	0,26573	0,73705	C	1,1821	0,2067	0,88667
Cl	0,97642	0,07116	0,94127	C	0,8215	0,0121	0,8457
N	1,0604	0,3027	0,97421	C	0,7600	0,0177	0,7897
N	0,8494	0,3030	0,92784	O	0,6670	-0,0732	0,9898
O	0,0122	0,12112	0,46990	C	0,1632	0,3899	0,5699
O	0,05461	0,16414	0,56938	H	0,950428	0,400428	1,139350
O	-0,1336	0,04128	0,53322	H	0,848167	0,334232	1,097447
O	-0,1687	0,21700	0,50763	H	0,872586	0,443649	1,081869
C	0,5248	0,1974	0,84549	H	1,145096	0,280505	1,139312
C	0,8711	0,1712	0,78410	H	1,183955	0,251083	1,081588
C	0,6389	0,2130	0,88711	H	1,044876	0,213369	1,097194
C	0,7260	0,2919	0,88527	H	1,159226	0,297486	0,986773
C	0,3730	0,2440	0,75409	H	0,759378	0,348008	0,993235
C	0,2064	0,1356	0,70068	H	1,244821	0,255095	0,905980
C	1,0345	0,2509	0,87194	H	1,211819	0,187588	0,852629
C	0,9777	0,3331	1,01140	H	1,181750	0,150331	0,910450
C	0,9371	0,1722	0,84097	H	1,113942	0,391586	0,864297
F	0,1584	0,04232	0,69287	H	0,961488	0,380890	0,830345
C	0,1405	0,2073	0,66613	H	1,085707	0,335180	0,806765
C	0,4927	0,2631	0,80066	H	0,805819	-0,043446	0,868072
C	0,5748	0,3458	0,80139	H	0,700667	-0,033704	0,771700
C	0,9822	0,2829	0,92416	H	0,742225	0,102230	0,720536
C	0,3101	0,3193	0,71891	H	0,466610	0,141258	0,847350
F	0,6657	0,1543	0,93122	H	0,551436	0,394052	0,772200
C	0,3189	0,1506	0,74349	H	0,360202	0,096828	0,766364
C	0,8467	0,3325	0,98283	H	0,345054	0,385112	0,724314
C	1,0340	0,3547	1,07276	H	0,743044	0,420034	0,843970
C	0,6893	0,3609	0,84358	H	-0,051531	0,236622	0,618008
C	0,1979	0,3011	0,67609	H	-0,031332	0,125231	0,633572
O	1,1247	0,4385	1,07924	H	0,127740	0,444301	0,546228
C	0,7857	0,0963	0,75946	H	0,121509	0,330240	0,553714
C	0,9081	0,0864	0,86948	H	0,262317	0,386268	0,573043
C	1,1088	0,2674	1,10029	H	1,199601	0,426864	1,059565
O	0,2021	0,4888	0,66121	H	0,053976	0,057152	0,472827
C	0,0128	0,1828	0,62230	H	0,619917	-0,065784	0,951475
C	0,9155	0,3861	1,10037	H	0,675817	-0,141784	0,999075

Tabla 3

Posiciones de picos de difracción de rayos X de polvo característicos (grados $2\theta \pm 0,1$) a TA para las formas E-1 y H-1 basado en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con una NIST u otra norma adecuada.

Formulario E-1	Formulario H-1
7,5	7,4
9,2	12,4
10,4	13,0
11,9	14,6
15,8	18,5
	22,4
	23,7

Tabla 4

Posiciones de picos ssNMR / δ (en ppm) Relativo a TMS (tetrametilsilano) determinado a 280 °K

Forma E-1 δ /ppm	Forma H-1 δ /ppm
18	30
30	33
31	35
32	46
38	57
46	66
56	114
56	116
58	122
58	124
60	126
61	130
62	134
63	137
64	140
67	144
69	155
117	158
118	159
122	161
126	163
126	166
128	
129	
131	
132	
135	
136	
138	
139	
140	
143	
149	
155	
158	
163	
166	

5 Estos datos son válidos estrictamente para un espectrofotómetro de 400 MHz.

Utilidad

- Los compuestos de la invención, preferentemente, los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, presentan valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos descritos en el presente documento, tales como aquellos asociados con, o que tienen síntomas que surgen de las complicaciones de, el transporte alterado del colesterol, el transporte inverso del colesterol, el metabolismo de los ácidos grasos, la absorción del colesterol, la reabsorción del colesterol, la secreción del colesterol, la excreción del colesterol o el metabolismo del colesterol.
- 15 Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, (véase,

por ejemplo, las publicaciones PCT N° WO 00/57915 y WO 00/37077), dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, síndrome X (publicación de solicitud de patente de los EE.UU. N° 2003/0073614, publicación PCT N° WO 01/82917), exceso de deposición de lípidos en los tejidos periféricos tales como la piel (xantomas) (véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N° 6.184.215 y 6.187.814), ictus, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de memoria (*Brain Res.*, 752: 189-196 (1997)), patologías del nervio óptico y la retina, (es decir, degeneración macular, retinitis pigmentosa), reparación del daño traumático del sistema nervioso central o periférico (*Trends in Neurosciences*, 17: 525-530 (1994)), prevención del proceso degenerativo debido al envejecimiento (*Am. J. Pathol.*, 151: 1371-77 (1997)) o enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/17334; *Trends in Neurosciences*, 17: 525-530 (1994)), prevención de las neuropatías degenerativas que aparecen en enfermedades tales como neuropatías diabéticas (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 01/82917), esclerosis múltiple (*Ann. Clin. Biochem.*, 33 (2): 148-150 (1996)) y las enfermedades autoinmunes (*J. Lipid Res.*, 39: 1740-1743 (1998)).

También se proporcionan los compuestos y las composiciones reivindicados para su uso en el aumento de la expresión del casete de unión a ATP (ABCA1), (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 00/78972) aumentando de este modo el transporte inverso del colesterol en células de mamífero.

En consecuencia, en otro aspecto, la invención también incluye un compuesto de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, o una composición que comprende un compuesto de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, para su uso en la eliminación del colesterol de los depósitos de tejido tales como las placas ateroscleróticas o los xantomas en un sujeto con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifestada por los signos clínicos de dicha enfermedad. Además, la presente invención también proporciona un compuesto, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, preferentemente los ejemplos 1,3 y 4 y las formas E-1 y H-1, para su uso en la prevención o reducción del riesgo de una primera o posterior aparición de un episodio de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluyendo la cardiopatía isquémica, el ictus isquémico, la demencia por infartos múltiples y la claudicación intermitente.

Los compuestos de la presente invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, también son adecuados para su uso en la disminución de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, es decir, para su uso en el tratamiento de la diabetes (publicación PCT N° WO 01/82917) y para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de los trastornos relacionados con, o que surgen como complicaciones de la diabetes, la hiperglucemia o la resistencia a la insulina que incluyen el conjunto de las patologías, las afecciones o los trastornos que componen el "síndrome X" (véase la publicación de solicitud de patente de los EE.UU. N° 2003/0073614). Además, la presente invención también proporciona un compuesto o composición de la presente invención para su uso en la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes o síndrome X en un sujeto.

La diabetes mellitus, comúnmente llamada diabetes, se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados, denominado como hiperglucemia. Véase, por ejemplo, LeRoith, D. et al., editores, *Diabetes Mellitus*, Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, PA, EE.UU. (1996). La hiperglucemia no controlada se asocia con la mortalidad aumentada y prematura debido a un mayor riesgo de enfermedades macrovasculares, incluyendo la nefropatía, la neuropatía, la retinopatía, la hipertensión, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía coronaria. Por tanto, el control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque sumamente importante para el tratamiento de la diabetes.

Hay dos formas principales de diabetes: la diabetes de tipo 1 (anteriormente conocida como diabetes insulino dependiente o DMID); y la diabetes de tipo 2 (anteriormente conocida como diabetes no insulino dependiente o DMNID). La diabetes de tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia de insulina relativa, en lugar de absoluta. La diabetes de tipo 2 puede oscilar desde la resistencia a la insulina predominante con deficiencia de insulina relativa hasta la deficiencia de insulina predominante con algo de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica a través de un amplio intervalo de concentraciones. En individuos resistentes a la insulina, el cuerpo segrega cantidades anormalmente altas de insulina para compensar este defecto. Cuando están presentes cantidades inadecuadas de insulina para compensar la resistencia a la insulina y el control adecuado de la glucosa, se desarrolla un estado de tolerancia a la glucosa. En un número significativo de individuos, la secreción de insulina disminuye adicionalmente y el nivel plasmático de glucosa aumenta, dando como resultado el estado clínico de la diabetes. La diabetes de tipo 2 puede deberse a una profunda resistencia a la insulina que estimula efectos reguladores sobre la glucosa y el metabolismo lipídico en los principales tejidos sensibles a la insulina: el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Este grado de respuesta a la resistencia a la insulina da como resultado la insuficiente activación por la insulina de la captación, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa en el músculo y una represión inadecuada por la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de la glucosa en el hígado. En la diabetes de tipo 2, los niveles de ácidos grasos libres están a menudo elevados en sujetos obesos y en algunos sujetos no obesos y la oxidación de los lípidos se incrementa.

El desarrollo prematuro de la aterosclerosis y un aumento de la tasa de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas son rasgos característicos de los sujetos con diabetes. La hiperlipidemia es un importante factor

desencadenantes de estas enfermedades. La hiperlipidemia es un trastorno generalmente caracterizada por un aumento anormal de los lípidos séricos, por ejemplo, colesterol y triglicéridos, en el torrente sanguíneo y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardíaca. Para una revisión de los trastornos del metabolismo lipídico, véase, por ejemplo, Wilson, J. et al., editores, *Chapter 23: "Disorders of Lipid Metabolism", Textbook of Endocrinology*, novena edición, WB Sanders Company, Filadelfia, PA, EE.UU. (1998).

La hiperlipidemia se suele clasificar como hiperlipidemia primaria o secundaria. La hiperlipidemia primaria es causada generalmente por defectos genéticos, mientras que la hiperlipidemia secundaria es causada generalmente por otros factores, tales como diversas patologías, drogas y factores dietéticos. Como alternativa, la hiperlipidemia puede ser resultado de una combinación de causas tanto primarias como secundarias de la hiperlipidemia. Los niveles elevados de colesterol están asociados con una serie de enfermedades, incluyendo la arteriopatía coronaria, la angina de pecho, la arteriopatía carótida, los ictus, la arteriosclerosis cerebral y el xantoma.

La dislipidemia, o los niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, es un fenómeno frecuente entre los diabéticos y se ha demostrado que es uno de los principales contribuyentes al aumento de la incidencia de episodios coronarios y muertes entre los sujetos diabéticos (véase, por ejemplo, Joslin, E., *Ann. Chim. Med.*, 5: 1061-1079 (1927)). Los estudios epidemiológicos desde entonces han confirmado la asociación y han demostrado un aumento de varias veces el número de las muertes coronarias entre los sujetos diabéticos en comparación con los sujetos no diabéticos (véase, por ejemplo, García, M. J. et al., *Diabetes*, 23: 105-111 (1974); y Laakso, M. et al., *Diabetes Rev*, 5 (4): 294-315 (1997)). Se han descrito varias anomalías de lipoproteínas entre los sujetos diabéticos (Howard B. et al., *Arteriosclerosis*, 30: 153-162 (1978)).

Se proporcionan adicionalmente por la presente invención los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, para su uso en el tratamiento de la obesidad, así como de las complicaciones de la obesidad. La obesidad está ligada a varios trastornos médicos incluyendo la diabetes y la hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Véase, por ejemplo, Barrett-Conner, E., *Epidemiol. Rev.*, 11: 172-181 (1989); y Knowler, et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 53: 1543-1551 (1991)).

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención alteran la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad del LXR y/o del receptor nuclear huérfano y como tales son útiles en el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de las enfermedades o los trastornos que están modulados por la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad del LXR y/o del receptor nuclear huérfano, o en los que la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad del LXR y/o del receptor nuclear huérfano, está implicada.

La presente invención proporciona por tanto al menos un compuesto de la presente invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4, para su uso en la prevención o el tratamiento de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Otros agentes terapéuticos tales como los que se describen a continuación pueden emplearse con los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1,3 y 4 y las formas E-1 y H-1, en los presentes métodos. Dicho otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente, o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

Los procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales están disponibles para ensayar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de los LXR (LXR α y LXR β). Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, los ensayos bioquímicos tales como los ensayos de unión, los ensayos de polarización de fluorescencia, los ensayos de reclutamiento del coactivador basados en FRET (véase, en general, Glickman et al., *J. Biomolecular Screening*, 7 (1): 3-10 (2002)), así como los ensayos basados en células incluyendo el ensayo de cotransfección, el uso de quimeras LBD-Gal 4 y los ensayos de interacción proteína-proteína, (véase, Lehmann et al., *J. Biol. Chem.*, 272 (6): 3137-3140 (1997)).

Estudio farmacocinético

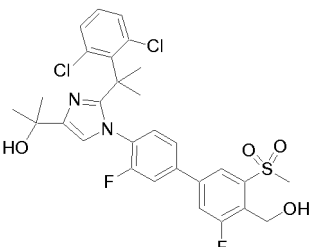
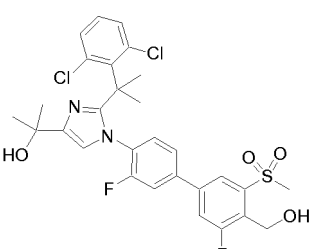
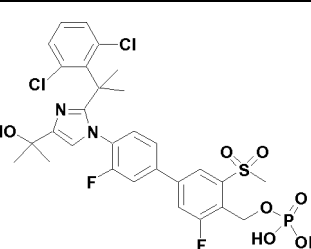
Los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención se evaluaron en perros beagle machos (8.8-11,1 kg). Se realizaron estudios por vía intravenosa y por vía oral (solución o suspensión) en un diseño cruzado (N = 3). Hubo al menos un periodo de lavado de una semana entre los estudios por vía intravenosa y los de la vía oral. Los animales con vías de acceso vascular implantadas crónicamente en la vena femoral se utilizaron para la administración de la dosis por vía intravenosa. Los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación oral y se alimentaron 4 horas después de la dosificación. En el estudio de la vía intravenosa, el compuesto de la presente invención se infundió a 1 mg/kg (1 mg/ml en PEG 400 al 90 %/etanol al 10 %) durante 10 minutos a una velocidad constante de 1 ml/min. En los estudios por vía oral, los compuestos se administraron por sonda oral en 1 mg/kg (1 mg/ml) en PEG 400 al 90 %/etanol al 10 % (como una solución) o en 0,5 % de carboximetilcelulosa al 0,5 % en forma de cápsula (como una suspensión) a perros pretratados con pentagastrina. En un estudio posterior, el efecto del pH sobre la biodisponibilidad oral se investigó mediante la administración de un compuesto de la presente invención (0,1 o 1 mg/kg) como una dosis de suspensión en forma de cápsula a los mismos perros después de un pretratamiento con famotidina. Se recogieron muestras de sangre en serie mediante

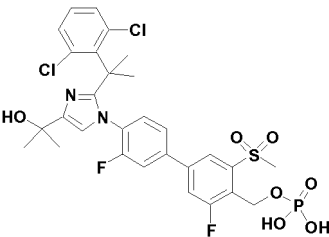
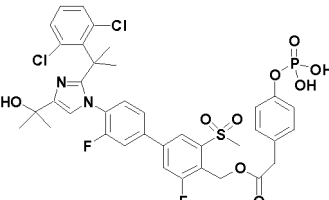
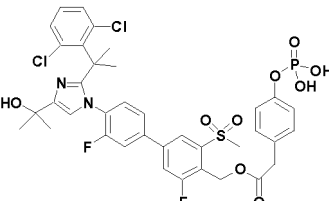
venopunción yugular directa a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la dosis. El plasma se preparó inmediatamente y las muestras se congelaron en hielo seco. Además se recogieron orina y heces (solamente para la vía oral) en hielo durante 48 horas después de la dosis de cada perro y se registraron los volúmenes de orina. Las muestras de plasma, heces y orina se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. Se analizaron alícuotas de las muestras de orina y heces en busca de los compuestos.

Los parámetros farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención se obtuvieron mediante el análisis no compartimental de la concentración plasmática frente a los datos de tiempo (software KINETICA, versión 4.2, InnaPhase Corporation, Filadelfia, PA). La concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo para la C_{máx} (T_{máx}) se registraron directamente a partir de observaciones experimentales. El área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo (AUC(0-T)) y el área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito (AUC(INF)) se calcularon utilizando una combinación de adiciones totales trapezoidales lineales y logarítmicas. El aclaramiento plasmático total (CL_{TP}), el volumen de distribución de estado estacionario (V_{ss}), la vida media de eliminación aparente (T_{1/2}) y el tiempo medio de permanencia (MRT) se estimaron después de la administración por vía intravenosa. Las estimaciones de las AUC y los T_{1/2} se realizaron con un mínimo de 3 puntos temporales con concentraciones cuantificables. El aclaramiento total sanguíneo (CL_{Tb}) se calculó como el CL_{TP} dividido por la relación de concentraciones sangre-plasma. La biodisponibilidad oral absoluta (F) se estimó como la relación de las dosis-valores de AUC normalizados después de las dosis orales e intravenosas. La recuperación en la orina y las heces se calculó como la cantidad acumulada de fármaco inalterado recuperado en cada muestra biológica dividida por la dosis administrada.

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención se determinaron de la manera descrita anteriormente y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Compuesto	Estructura	Pretratamiento	Dosis (mg/kg)	AUC _{0-48 h} (μM.h)	%F*
Ejemplo 9 (referencia) publicación PCT N° WO 2010/138598		pentagastrina	1,0	3,6	72
Ejemplo 9 (referencia) publicación PCT N° WO 2010/138598		famotidina	1,0	0,6	14
Ejemplo 1 Presente invención		pentagastrina	1,0	3,8	61

Ejemplo 1 Presente invención		famotidina	1,0	6,0	98
Ejemplo 4 Presente invención		pentagastrina	1,0	3,8	82
Ejemplo 4 Presente invención		famotidina	1,0	6,7	145

* Relativo a la administración intravenosa de los ejemplos 1 y 4 de la presente invención a los mismos perros.

Los datos anteriores demuestran claramente la mejora sorprendente de la biodisponibilidad de un compuesto precursor en perros tratados con famotidina a través de los compuestos de la presente invención.

5 Estudio de solubilidad-pH

Un exceso del compuesto de ensayo, por ejemplo, el dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)metilo, se agitó con tampones acuosos 0,05 M de fuerza iónica constante ($\mu = 0,15$) en el intervalo de pH de 1-9. Las muestras de 2,0 ml se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente en viales de 5 ml utilizando un rotador de sobremesa. Después de la agitación, se filtraron las muestras. El filtrado se diluyó en caso necesario y se ensayó por RP-HPLC.

El perfil de solubilidad pH de un compuesto de la presente invención y su compuesto precursor se determinaron de la manera descrita inmediatamente antes y se obtuvieron los resultados que se muestran en la figura 1.

Además, existen diversos modelos animales para varias enfermedades de importancia directa para los compuestos reivindicados, que pueden utilizarse para perfilar y caracterizar adicionalmente los compuestos reivindicados. Por ejemplo, sistemas modelo, incluyendo la dislipidemia diabética utilizando ratas Zucker (fa/fa) o ratones (db/db), la hiperlipidemia espontánea utilizando ratones deficientes en apolipoproteína E (ApoE.sup.-/-), la hiperlipidemia inducida por la dieta, utilizando ratones deficientes en receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDLR.sup.-/-) y la aterosclerosis utilizando los ratones tanto Apo E(.sup.-/-) como LDLR(.sup.-/-) alimentados con una dieta abundante. Puede utilizarse 21 % de grasa, 0,05 % de colesterol. Además los animales modelo de LXR (por ejemplo, ratones knock out) pueden utilizarse para evaluar adicionalmente los presentes compuestos y composiciones *in vivo* (véase, por ejemplo, Peet et al., *Cell*, 93: 693-704 (1998), Sinal et al., *Cell*, 102: 731-744 (2.000)). Además los compuestos de la invención pueden probarse en ratones, hámsteres, conejos o macacos para las inducciones génicas de la ABCA1 y la ABCG1 de células sanguíneas periféricas y los efectos sobre los lípidos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, y las sales de dichos compuestos capaces de prevenir, tratar y/o retardar la progresión de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz de las mismas y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos sólidos o líquidos o diluyentes convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) según técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto que lo necesite por cualquier vía de administración

aceptada. Las vías aceptables de administración incluyen, pero sin limitación, la bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intrabdominal, intrarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágico, intragástrico, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinusal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal.

10 Un compuesto de la invención puede administrarse en cualquier forma de dosificación sólida, semisólida, líquida o gaseosa aceptable. Las formas de dosificación aceptables incluyen, pero sin limitación, aerosoles, cápsulas, cremas, emulsiones, geles, gases, gránulos, linimentos, lociones, ungüentos, pastas, polvos, soluciones, suspensiones, jarabes y comprimidos. Los sistemas de administración aceptables incluyen, pero sin limitación, implantes biodegradables (por ejemplo, poli(DL-lactida), copolímeros de lactida/glicólido y copolímeros de lactida/caprolactona), cápsulas, irrigaciones, enemas, inhaladores, dispositivos intrauterinos, nebulizadores, parches, bombas y supositorios.

20 Una forma de dosificación de la invención puede estar compuesta exclusivamente por un compuesto de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4, y las formas E-1 y H-1, o el compuesto de la invención puede formularse junto con excipientes convencionales, vehículos farmacéuticos, adyuvantes, y/u otros agentes medicinales o farmacéuticos. Los excipientes aceptables incluyen, pero sin limitación: (a) antiadherentes, tales como croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, almidón y talco; (b) aglutinantes, tales como celulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, lactosa, maltitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, azúcar, sacarosa y xilitol; (c) recubrimientos, tales como celulosa, goma laca, zeína y agentes entéricos; (d) disgregantes, tales como celulosa, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y almidón; (e) agentes de relleno, tales como carbonato de calcio, celulosa, fosfato de calcio dibásico, glucosa, lactosa, manitol, sorbitol y sacarosa; (f) agentes aromatizantes; (g) agentes colorantes; (h) sustancias de deslizamiento, tales como estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicoles, dióxido de silicio, almidón, estearato, ácido esteárico, talco, estearilfumarato de sodio, benzoato de sodio y zinc; (i) lubricantes, tales como estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearilfumarato sódico, estearina, ácido esteárico y talco; y (j) conservantes, tales como clorobutanol, ácido cítrico, cisteína, metionina, metilparabeno, fenol, propilparabeno, palmitato de retinilo, selenio, citrato de sodio, ácido sórbico, vitamina A, vitamina C y vitamina E. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes anteriormente enumerados, y pueden contener adicionalmente un vehículo semisólido o líquido, tal como un polietilenglicol o aceites de origen vegetal. Los vehículos farmacéuticos incluyen polímeros solubles, micropartículas hechas de polímeros naturales y sintéticos insolubles o biodegradables, microcápsulas o microesferas, lipoproteínas, liposomas y micelas.

40 La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, una emulsión, suspensión u otras formas similares o puede presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como: (a) diluyentes líquidos, tales como agua, solución salina, solución de Ringer, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos, o polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; (b) tensioactivos, agentes suspensores, o agentes emulsionantes, tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxi-etileno, glicéridos poliglicolizados saturados, monoglicéridos, ésteres de ácidos grasos, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, polioxiestearatos, aceites de ricino etoxilados, y ácidos hidroxiesteáricos etoxilados; (c) tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos; (d) agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetracético; (e) agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabeno; (f) antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; y (g) agentes isotónicos, cloruro de sodio o dextrosa; así como edulcorantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

55 Una composición farmacéutica de la invención contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, como un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el resto de la composición farmacéutica compuesta por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Generalmente, para la administración oral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprenderá del 1 % al 99 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable, con el resto de la composición compuesta por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Normalmente, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprenderá del 5 % al 75 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable, con el resto de la composición compuesta de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, un compuesto de la invención, como un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprenderá del 0,01 % al 1 % en peso de una composición farmacéuticamente aceptable. Los métodos para

preparar las formas farmacéuticas de la invención son conocidos, o serán evidentes, para aquellos expertos en esta materia; por ejemplo, véase *Remington Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la actividad, la estabilidad metabólica, la velocidad de excreción y la duración de acción del compuesto, la edad, el peso, la salud general, el sexo, la dieta y la especie del sujeto, el modo y tiempo de administración del compuesto, la presencia de adyuvantes o de ingredientes terapéuticamente activos adicionales en una composición y la gravedad de la enfermedad para la que se busca el efecto terapéutico.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse a sujetos humanos a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000 mg por día. A un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos se le puede administrar una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,15 µg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día. Normalmente, a un
15 adulto humano normal se le administrará desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 25 mg o de 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una o más formas de dosis unitarias. Las dosis unitarias pueden administrarse de una a cuatro veces al día o dos veces al día o una vez al día. En un método alternativo de describir una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es aquella que es necesaria para lograr un nivel sérico sanguíneo de aproximadamente 0,02 a 20 µg/ml
20 o aproximadamente de 1 a 20 µg/ml en un sujeto. La dosis óptima de un compuesto de la invención para un sujeto en particular puede ser determinada por un experto habitual en la técnica.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente, antes o después de la administración de uno o más de los agentes terapéuticos que
25 se describen a continuación. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica unitaria que contiene un compuesto de la invención y uno o más principios activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica por separado. Por ejemplo, un compuesto de la invención y un inhibidor de HMG-CoA reductasa pueden administrarse juntos al sujeto en una composición de dosificación oral unitaria tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral por separado. Cuando se utilizan formulaciones de dosificación individuales, los compuestos de la invención y uno o más principios
30 activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en tiempos separados escalonadamente, es decir, secuencialmente; la terapia de combinación se entiende que incluye todos estos regímenes.

35 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la aterosclerosis: agentes antihiperlipidémicos, agentes aumentadores de HDL en plasma, agentes antihipercolesterolemicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina),
40 inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestradores de ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozilo, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas antioxidantes, β-bloqueantes, agentes antidiabéticos, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina o derivados de ácido fibríco.

Los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, pueden utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Se pretende que la expresión
50 "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" incluya todas las sales, los ésteres y otras formas de compuestos farmacéuticamente aceptables que tengan actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, el uso de dichas sales, ésteres y otras formas se incluye dentro de la alcance de la presente invención. Los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente utilizando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ensayos adecuados se describen o desvelan en la patente de los EE.UU. Nº 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véase la patente de los EE.UU. Nº 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; véase la patente de los EE.UU. Nº 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACHOL®; véase la patente de los EE.UU. Nº 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOL®; véase la patente de los EE.UU. Nº 5.354.772); atorvastatina cálcica (LIPITOR®; véase la patente de los EE.UU. Nº 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase la patente de los EE.UU. Nº 5.177.080). Las fórmulas estructurales de éstos y de inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención se describen en la página 87 de Yalpani, M., "*Cholesterol Lowering Drugs*", Chemistry & Industry, 85-89 (5 de febrero, 1996). En realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina y simvastatina.

65 Los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, puede utilizarse en

combinación con uno o más principios activos adicionales para la diabetes dependiendo de la terapia diana deseada (véase, Turner, N. et al., *Prog. Drug. Res.*, 51: 33-94 (1998); Haffner, S., *Diabetes Care*, 21: 60-178 (1998); y DeFronzo, R. et al., editores, *Diabetes Reviews*, 5 (4) (1997)). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1165-1171 (1999); *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28*, *Diabetes Care*, 21: 87-92 (1998); Bardin, C. W., editor, *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, sexta edición, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO (1997); Chiasson, J. et al., *Ann. Intern. Med.*, 121: 928-935 (1994); Coniff, R. et al., *Clin. Ther.*, 19: 16-26 (1997); Coniff, R. et al., *Am. J. Med.*, 98: 443-451 (1995); Iwamoto, Y. et al., *Diabet. Med.*, 13: 365-370 (1996); Kwiterovich, P., *J. Am. Cardiol.*, 82 (12A): 3U-17U (1998)). Estos estudios indican que la diabetes y la modulación de la hiperlipidemia pueden mejorarse adicionalmente mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

Los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, puede utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la diabetes: sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, Glynase®, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidindionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona) y sensibilizantes a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también denominado como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); antigluco corticoides; inhibidores del TNF α ; inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos analizados anteriormente para el tratamiento de la aterosclerosis.

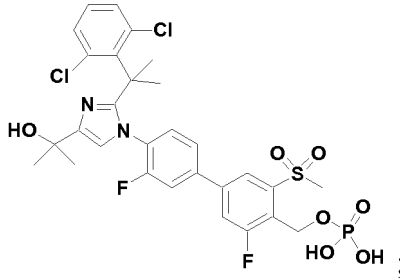
Los compuestos de la invención, preferentemente los ejemplos 1, 3 y 4 y las formas E-1 y H-1, puede utilizarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la obesidad o de los trastornos relacionados con la obesidad. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del receptor adrenérgico β_3 ; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat) y leptinas. Otros agentes utilizados en el tratamiento de la obesidad o de los trastornos relacionados con la obesidad incluyen el neuropéptido Y, la enterostatina, la colecistocinina, la bombesina, la amilina, los receptores de histamina H $_3$, los moduladores de los receptores de dopamina D $_2$, la hormona estimulante de melanocitos, el factor liberador de corticotropina, la galanina y el ácido gamma amino butírico (GABA).

Las combinaciones pueden coformularse o en forma de kits envasados para proporcionar dosificaciones adecuadas para la coadministración.

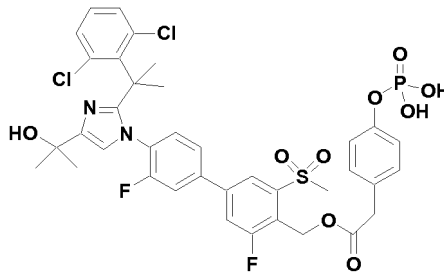
Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o según lo que se determine de otra manera por un experto habitual en la técnica.

REIVINDICACIONES

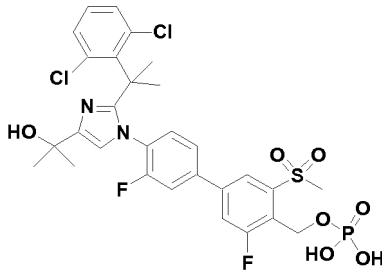
1. Un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionados entre el grupo que consiste en:



5 y

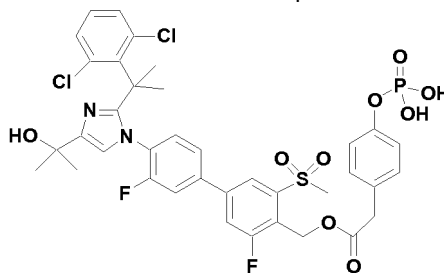


2. Un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 que son



10

3. Un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 que son



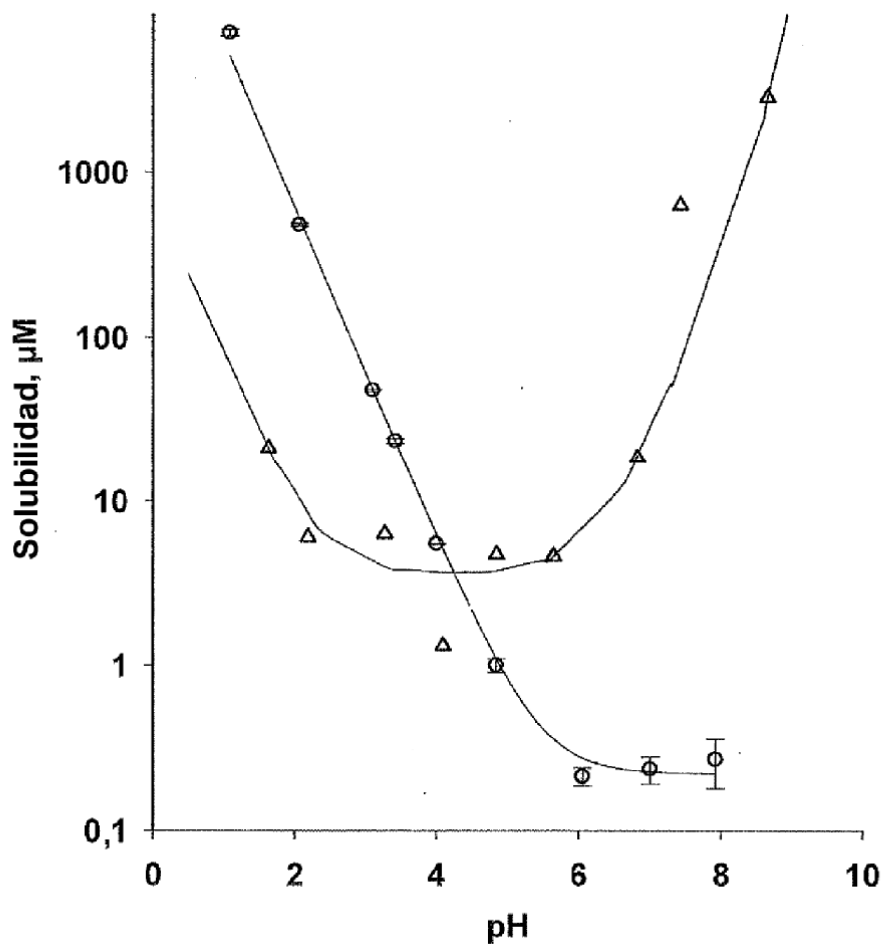
60

- 15 4. El compuesto de la reivindicación 2 que es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable comprende la sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol).
- 20 6. Una composición que comprende al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-5 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
7. La composición de la reivindicación 6 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 25 8. Un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en terapéutica.

- 5 9. Un compuesto, un isótopo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados entre aterosclerosis, resistencia a la insulina, osteoartritis, ictus, hiperglucemia, dislipidemia, psoriasis, arrugas en la piel por envejecimiento y por UV, diabetes, cáncer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos lipídicos, obesidad, degeneración macular, afecciones **caracterizadas por** una función de la barrera epidérmica alterada, afecciones por diferenciación alterada o exceso de proliferación de la epidermis o de las membranas mucosas, o trastornos cardiovasculares.
- 10 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o el trastorno son aterosclerosis, diabetes o dislipidemia.
11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o el trastorno es aterosclerosis.
- 15 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o el trastorno es diabetes.

FIG. 1

Perfiles de solubilidad del 2-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-1-(3,3'-difluoro-4'-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-4-bifenilil)-1-imidazol-4-il)-2-propanol y del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo



○ 2-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-1-(3,3-difluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metilsulfonil)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-propanol

△ dihidrogenofosfato de (4'-(2-(1-(2,6-diclorofenil)-1-metiletil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo

FIG. 2

Patrón de difracción de rayos X de polvo experimental del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2(hidroximetil)-1,3-propanodiol), forma E-1

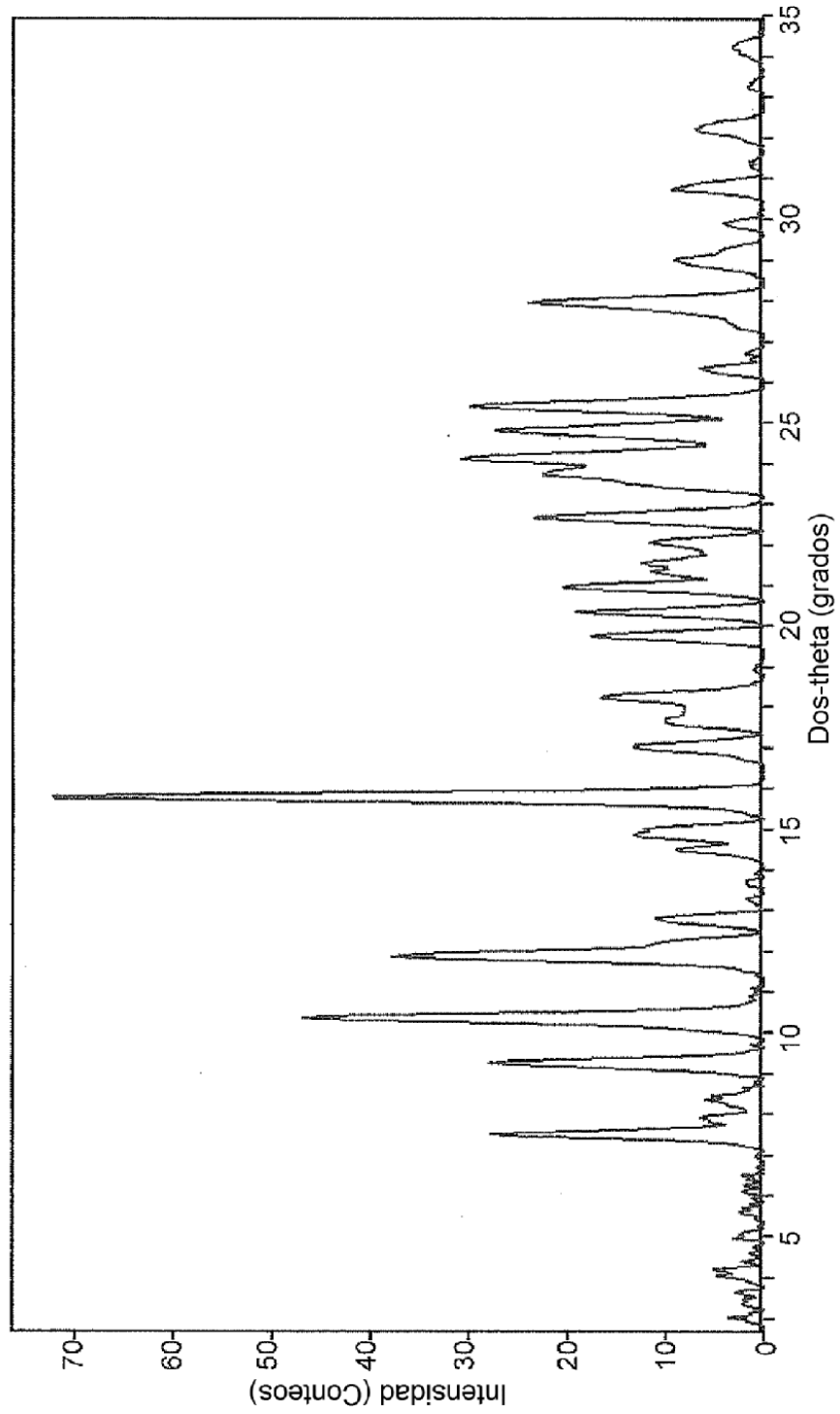


FIG. 3

Patrones de difracción de rayos X en polvo experimental y simulado del dihidrogenofosfato de 4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfoni)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

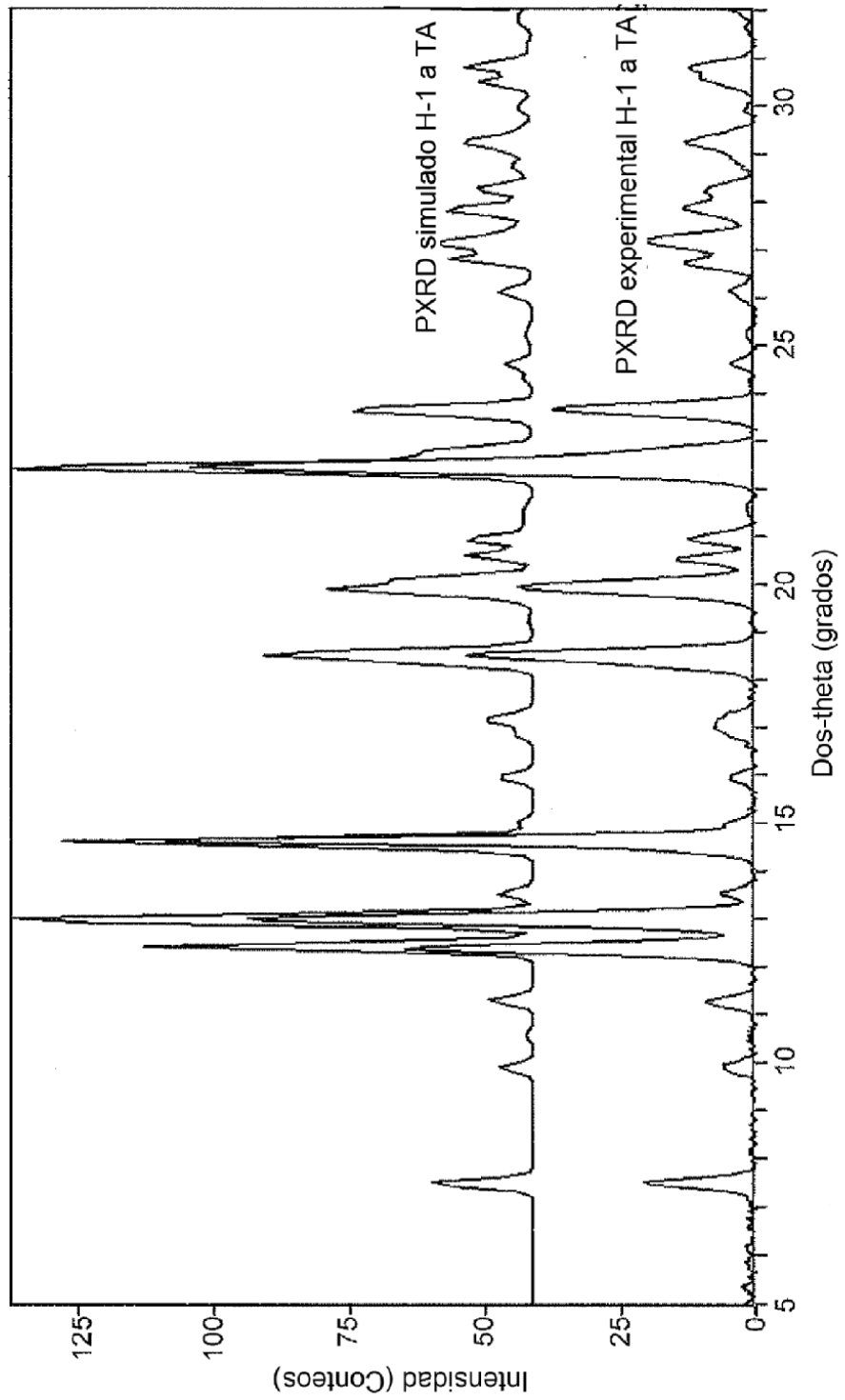


FIG. 4

DSC del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)metil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

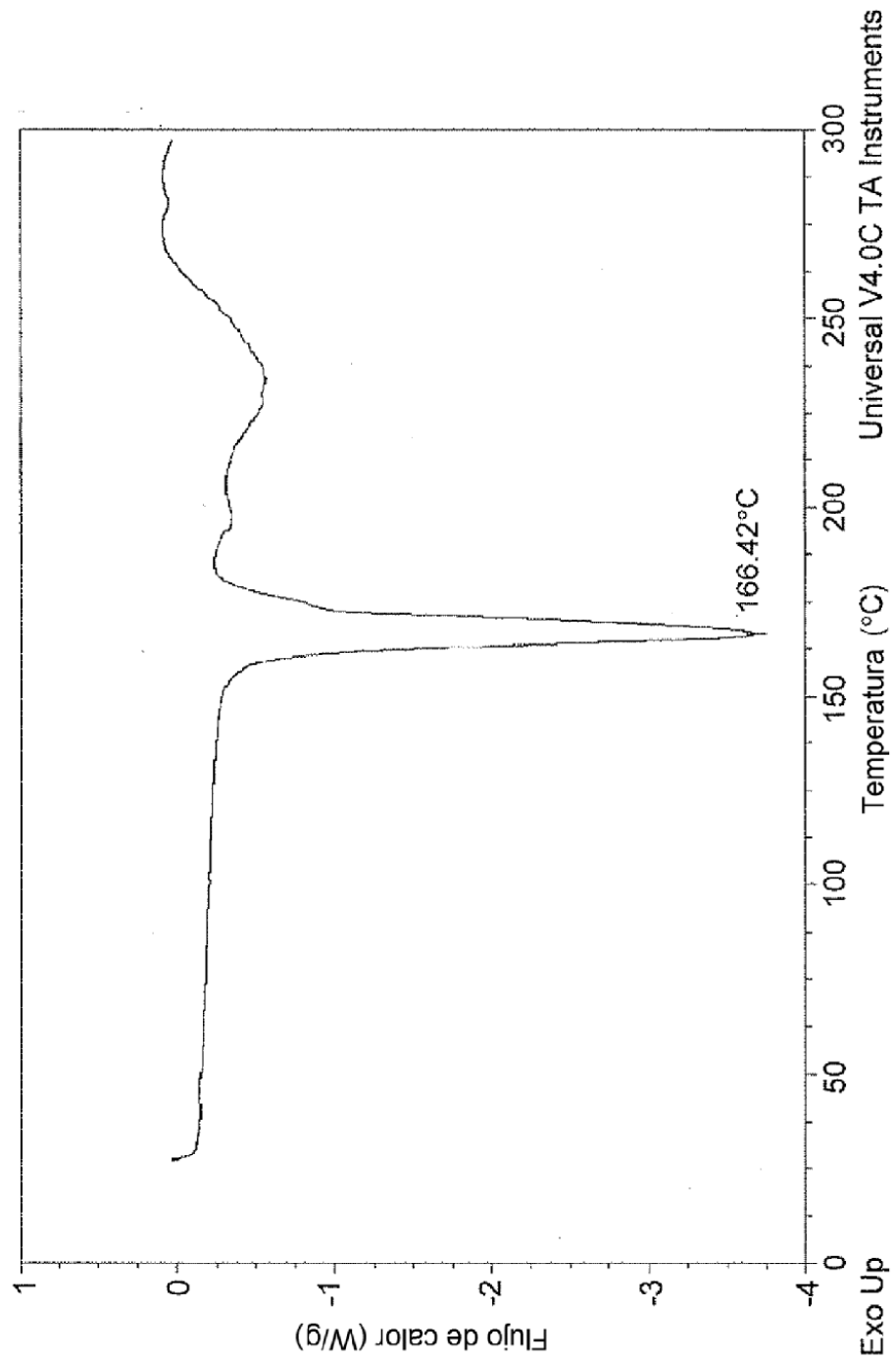


FIG. 5

TGA del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

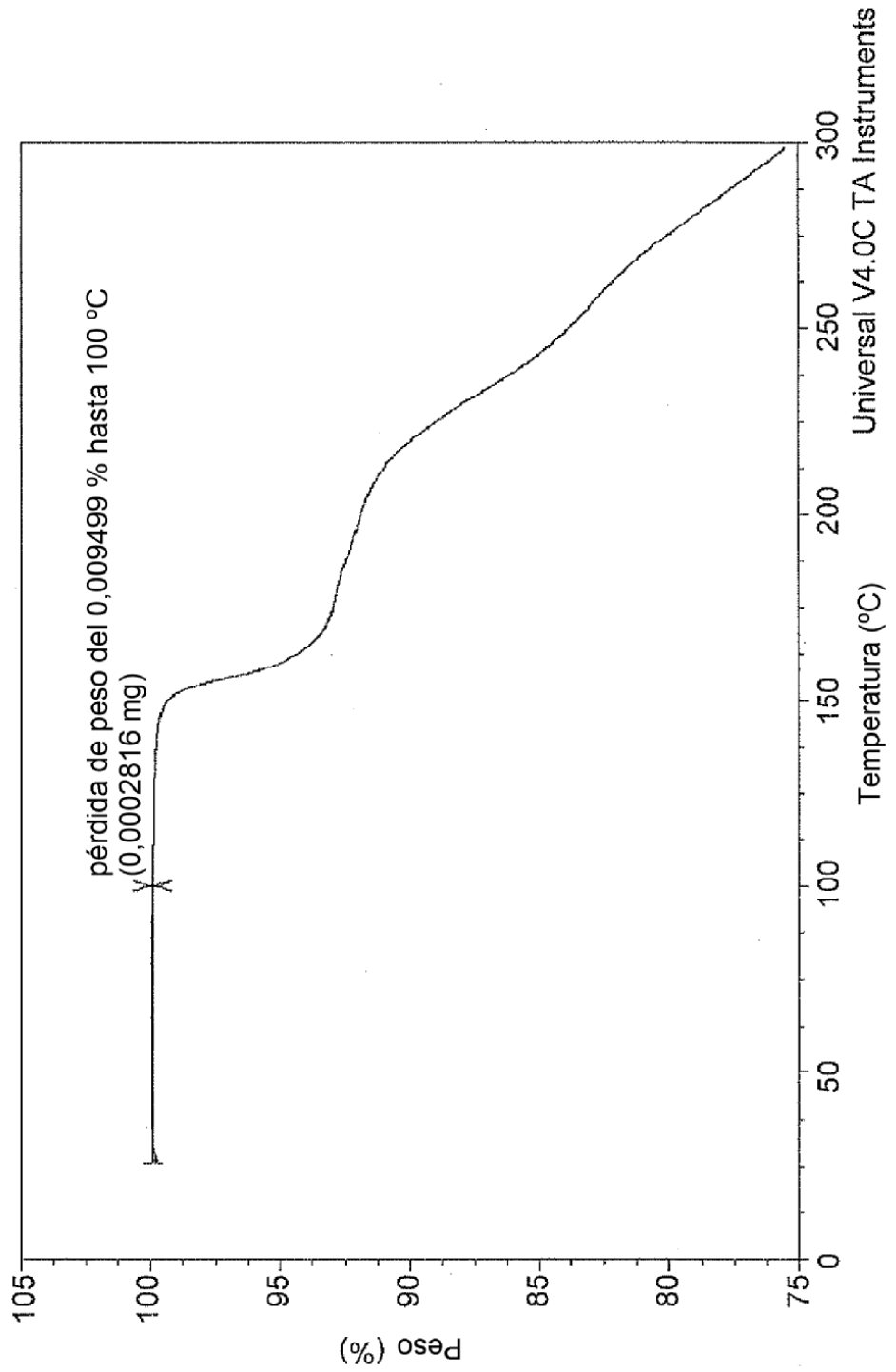


FIG. 6

Isoterma de sorción de humedad del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

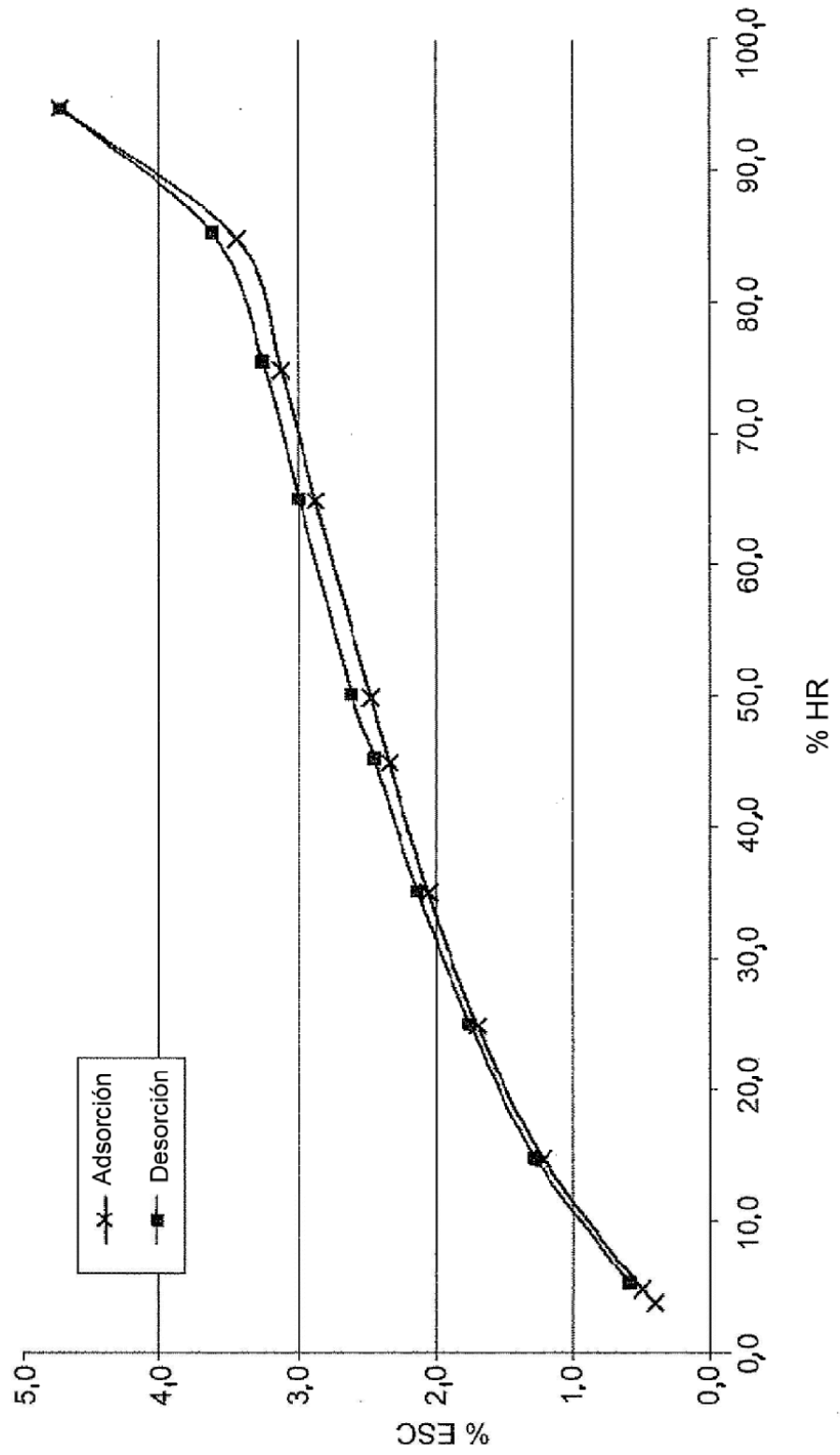


FIG. 7

Espectro ^{13}C CPMAS ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfoni)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

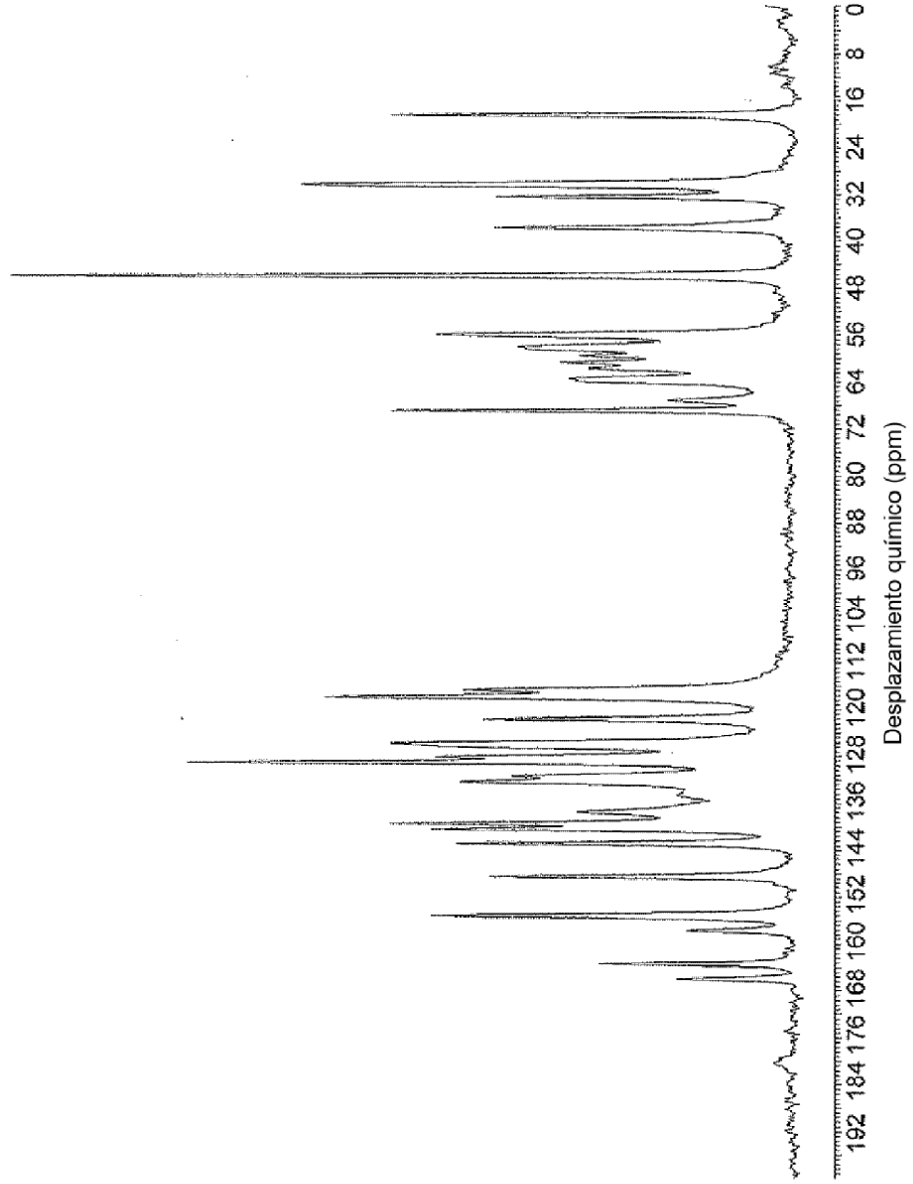


FIG. 8

Espectro de ^{13}C CPMAS ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo, forma H-1.

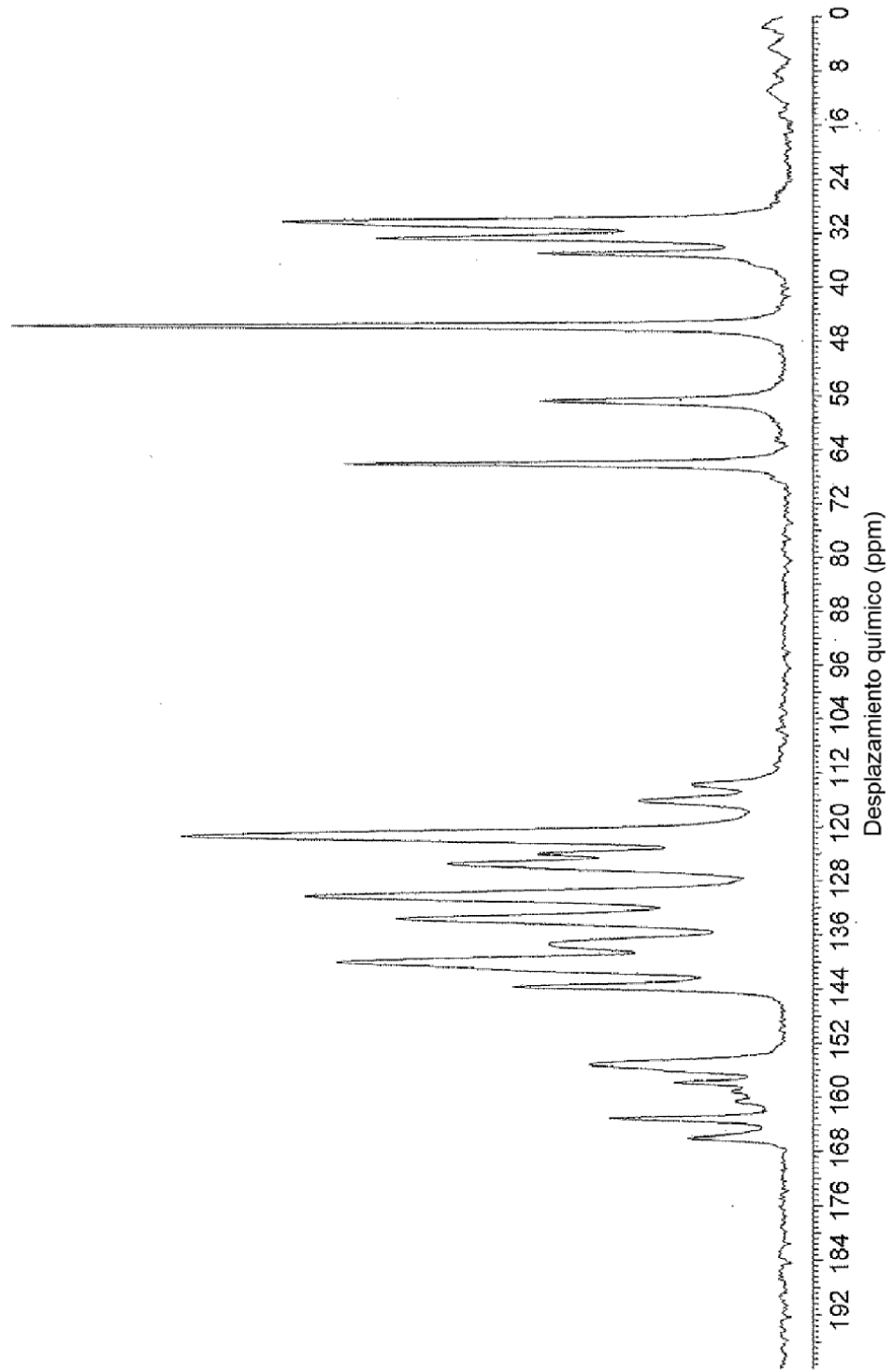


FIG. 9

Espectro ^{19}F ssNMR del dihidrogenofosfato de (4'-(2-(2-(2,6-diclorofenil)propan-2-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1*H*-imidazol-1-il)-3,3'-difluoro-5-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metilo con 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol y etanol (sal de etanolato de di-(2-amino-2-(hidroximetil)propanodiol)), forma E-1.

