

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012** **PCT/IB2012/053479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013** **WO13008164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012** **E 12750616 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018** **EP 2729142**

54 Título: **Método para tratar la aterosclerosis en sujetos con alto nivel de triglicéridos**

30 Prioridad:

08.07.2011 US 201161505584 P

08.06.2012 US 201261657061 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ARAI, YOSHIE;
BROUSSEAU, MARGARET ELIZABETH;
GU, JESSIE;
HAYASHI, TOMOKO;
MITANI, HIRONOBU;
MOGI, MUNETO;
NONOMURA, KAZUHIKO y
YAMADA, KEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 683 350 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

Método para tratar la aterosclerosis en sujetos con alto nivel de triglicéridos

Campo de la invención

Esta invención se refiere al método de uso de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en sujetos con alto nivel de triglicéridos, para elevar ciertos niveles de lípidos en plasma, incluyendo colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y para disminuir otro nivel de lípidos en plasma, tal como colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y por consiguiente para tratar enfermedades que son afectadas por los bajos niveles de colesterol HDL y/o altos niveles de colesterol LDL, tal como la aterosclerosis, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares.

La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, cardiopatía coronaria, es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. Durante mucho tiempo se ha reconocido que las variaciones en los perfiles de lipoproteína circulante se correlacionan con el riesgo de aterosclerosis y cardiopatía coronaria. Mientras que el LDL-C elevado puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, el HDL-C bajo también es un factor de riesgo conocido de la cardiopatía coronaria.

El control metabólico de los niveles de lipoproteínas es un proceso dinámico y complejo que involucra muchos factores. Entre los muchos factores, un control metabólico importante en el hombre en la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP).

CETP es un glucopéptido de 74KD, es secretado por el hígado y es un jugador clave en la facilitación de la transferencia de lípidos entre las diversas lipoproteínas en plasma. La función principal del CETP es redistribuir los ésteres de colesterol (CE) y triglicéridos entre partículas de lipoproteínas, incluyendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y quilomicrones. Véase Assmann, G et al., "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis," *Circulation*, 109: 1118-1114 (2004). El resultado neto de la actividad de CETP es una disminución del colesterol HDL y un incremento en el colesterol LDL. Este efecto sobre el perfil de lipoproteínas ha demostrado ser pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil lipídico constituye un riesgo incrementado de cardiopatía coronaria. Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan los efectos de la variación natural de la actividad de CETP con respecto al riesgo de cardiopatía coronaria (Véase Hirano, K.I. et al. (2000), "Pros and Cons of Inhibiting cholesteryl ester transfer protein", *Curr. Opin. Lipidol.* 11(6), 589-596). Estos estudios han demostrado claramente una correlación inversa entre la concentración de HDL-C en plasma y la actividad de CETP (Véase Inazu A., et al. (2000), "Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis", *Curr. Opin. Lipidol.* 11(4), 389-396), que conduce a la hipótesis que la inhibición farmacológica de la actividad de transferencia de lípidos de CETP es benéfica para los humanos con niveles incrementados de HDL-C mientras disminuye aquellos de LDL.

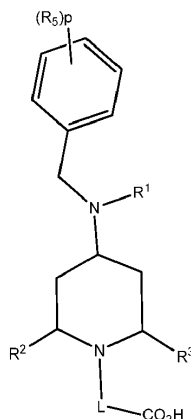
Anacetrapib, un inhibidor de CETP desarrollado por Merck, actualmente está en desarrollo clínico de Fase III para el tratamiento de la dislipidemia y cardiopatía coronaria. Los datos in vitro indican que anacetrapib no retiene su potencia de inhibición de CETP en plasma obtenidos de sujetos con niveles elevados de triglicéridos. Esto puede traducirse en eficacia reducida de anacetrapib en pacientes con altos niveles de triglicéridos, quienes constituyen una parte significativa de los sujetos dislipidémicos. En general, el 31% de la población adulta de Estados Unidos tiene una concentración elevada de triglicéridos en plasma (≥ 150 mg/dL) (Carroll MD. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294:1773-81). Los niveles de triglicéridos en ayuno altos (≥ 200 mg/dL) y muy altos (≥ 500 mg/dL) se encuentran en 16.2% y 1.1% de los adultos, respectivamente. Por lo tanto, existe una clara necesidad de terapia mejorada para el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de CETP en un paciente con alto nivel de triglicéridos en plasma. Hasta la fecha, Merck no ha proporcionado alguna información sobre la eficacia de Anacetrapib en pacientes estratificados por concentración de triglicéridos en plasma.

Los documentos WO 2009/059943 A1, WO 2008/009435 A1, WO 2007/128568 A1, WO 2009/071509 A1 y WO 2007/073934 A1 describen inhibidores de CETP y su uso en el tratamiento de hiperlipidemia, aterosclerosis e hipertrigliceridemia. Wolfe M.L. et al., *Circulation* 2004; 110: 1338-1340 describe la proteína de transferencia del éster de colesterol y la enfermedad de la arteria coronaria. Boekholdt S.M. et al. *Circulation* 2004; 110: 1418-1423 describe los niveles plasmáticos de proteína de transferencia de éster de colesterol y el riesgo de futura enfermedad de la arteria coronaria en hombres y mujeres aparentemente sanos. Borggreve S.E. et al., *European Heart Journal* 2007; 28: 1012-1018 describe cómo los niveles elevados de proteína de transferencia de éster de colesterol en plasma pueden favorecer una incidencia reducida de eventos cardiovasculares en hombres con triglicéridos bajos. Los documentos WO 2011/002696 A1, WO 2006/002342 A1, US 2009/082352 A1, WO 2006/056854 y US 2005/059810 A1, también describen inhibidores de CETP y su uso en el tratamiento de enfermedades que incluyen hipertrigliceridemia.

Resumen de la invención

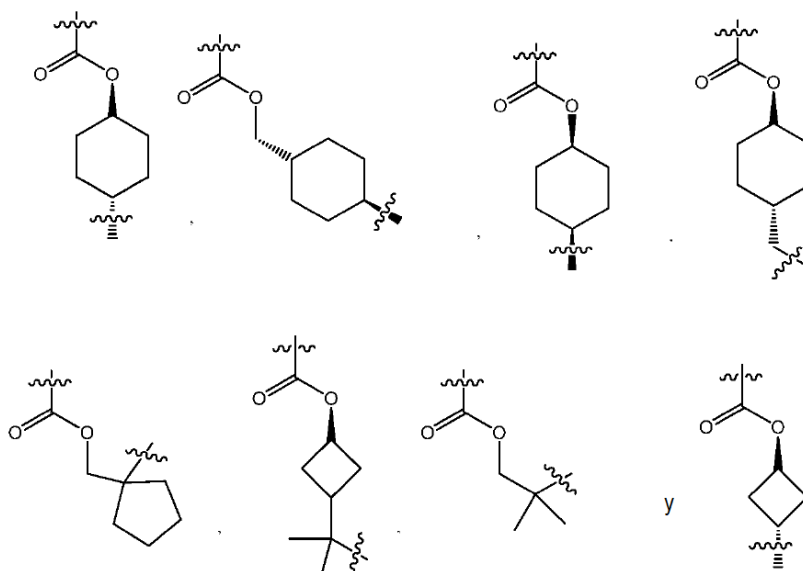
El objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar, prevenir o mejorar la aterosclerosis en un paciente con alto nivel de triglicéridos, en donde administrar el compuesto es de la siguiente fórmula IV o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV,

en donde L se selecciona de



5 en donde

R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquilo, hidroxi-C₁₋₇alquilo, di-C₁₋₇alquilamino, C₁₋₇alcoxi, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcanoilo o hidroxilo, y

10 p es 0, 1 o 2;

R² y R³ son independientemente H, C₁₋₇alquilo, halo-C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcoxi-C₁₋₇alquilo o C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alquilo; y

R⁵ en cada instancia, es independientemente halo, halo-C₁₋₇alquilo, NO₂ o CN.

Descripción detallada de la invención

Definición:

15 Para propósitos de interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo” se refiere a una porción de hidrocarburo ramificado o no ramificado (o de cadena recta o lineal), que comprende 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente el alquilo comprende 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo. El término “C₁₋₇alquilo” se refiere a un hidrocarburo que tiene desde uno a siete átomos de carbono. El término “alquilenos” se refiere a un radical alquilo divalente, en donde el alquilo es como se define previamente.

Como se utiliza en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, que es sustituido por uno o más grupos halo como se define en la presente. Preferiblemente el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo como perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8 o 6, o 4, o 3 o 2 grupos halo. Más preferiblemente, el polihaloalquilo es CF₃. Los ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno remplazados con átomos de halo. El término “halo-C₁₋₇alquilo” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono y es sustituido por uno o más grupos halo.

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxialquilo” es un alquilo como se define en la presente, sustituido con hidroxilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi” se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se define en la presente anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxialquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, sustituido con alcoxi como se define en la presente. El término “C₁₋₇alcoxi-C₁₋₇alquilo” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono, el hidrocarburo es sustituido con un alcoxi que tiene 1 a 7 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “amino” se refiere a -NH₂. El término “alquilamino” se refiere a alquil-NH- y el término “dialquiloamino” se refiere a (alquil)₂N-; en donde alquilo es como se define en la presente.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tienen 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. El término “arilo” también se refiere a un grupo en el cual el anillo aromático es fusionado a un anillo de cicloalquilo, donde el radical de unión está en el anillo aromático o en el anillo de cicloalquilo fundido. Los ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término “C₆₋₁₀arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromático que tienen 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo.

El término “arilalquilo” es un alquilo sustituido con arilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenil-CH₂CH₂-. El término “C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alquilo” se refiere a un hidrocarburo que tiene uno a siete átomos de carbono, el hidrocarburo es sustituido con un arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término “alcanoilo” se refiere a alquil-C(O)-, en donde alquilo es como se define en la presente.

El término “Heteroarilo” incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico, que contiene desde 5-10 miembros del anillo seleccionados de átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo se selecciona independientemente de O, N o S en donde O, N o S se pueden oxidar a varios estados de oxidación. Heteroarilo monocíclico incluye heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S en donde S y N se pueden oxidar a varios estados de oxidación. Para el sistema de heteroarilo bicíclico, el sistema es completamente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos).

Los grupos heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-,4-, o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo. El término “heteroarilo” también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático es fusionado a uno o más anillos de arilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo de arilo fusionado. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizilino, purinilo, quinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzisoxolinilo, tieno [2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-

oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapinilo, benzoxazinilo, 1H-pirrol[1,2-b][2]benzazapinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, o pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo” o “heterociclo” se refiere a un anillo no aromático (parcialmente insaturado) saturado o insaturado, opcionalmente sustituido el cual es un monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S también se puede oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. Para el sistema de anillo de heterociclilo bicíclico o tricíclico, un sistema de anillo no aromático se define como un sistema de anillo no totalmente o parcialmente insaturado. Por lo tanto, los sistemas de anillo de heterociclilo bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillo de heterociclilo en donde uno de los anillos fusionados es aromático pero los otros son no aromáticos. En una realización, la porción de heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene desde 5-7 átomos del anillo y opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S, o N. El grupo heterocíclico se puede unir a un heteroátomo o un átomo de carbono. Los ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditianilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatianilo, tiomorfolino, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxaazepanilo, oxatianilo, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo y diazepanilo.

El término “halógeno” o “halo” incluye fluoro, bromo, cloro y yodo. El término “perhalógenoado” generalmente se refiere a una porción en donde todos los hidrógenos se remplazan por átomos de halógeno.

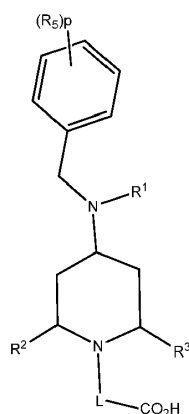
El término “heteroátomo” incluye átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización, los heteroátomos se seleccionan de N, O y S.

R₁₋₂ significa 1 o 2 grupos R. Por lo tanto, por ejemplo, (R^b)₁₋₂ representa 1 o 2 grupos R^b y de manera similar, (R^d)₁₋₂ representa 1 o 2 R^d.

Compuestos para uso en la invención:

En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

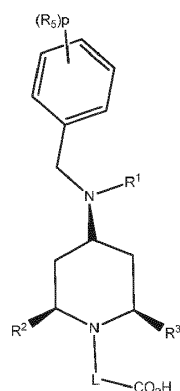
En la realización 1, la invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento, prevención o mejora de la aterosclerosis en un paciente con un alto nivel de triglicéridos en donde el compuesto tiene la Fórmula IV:



IV,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, R⁵, L y p son como se define supra.

[0024] En la realización 2, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 1, en donde el compuesto tiene la fórmula IVA:



IV A ,

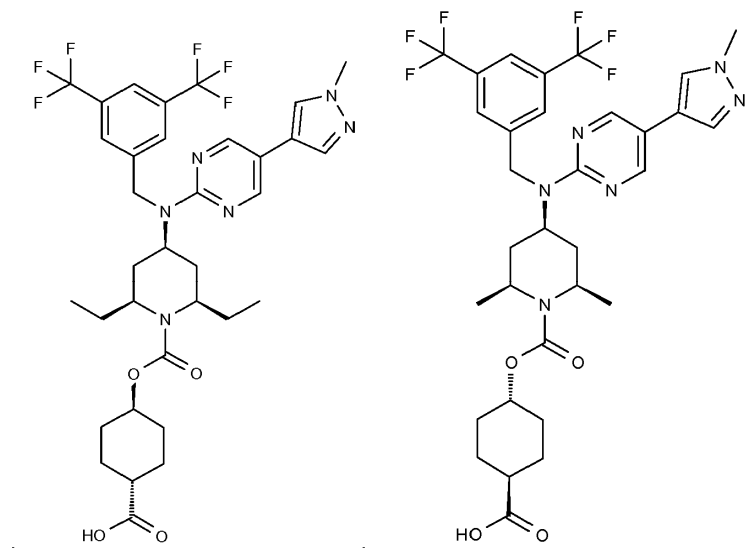
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

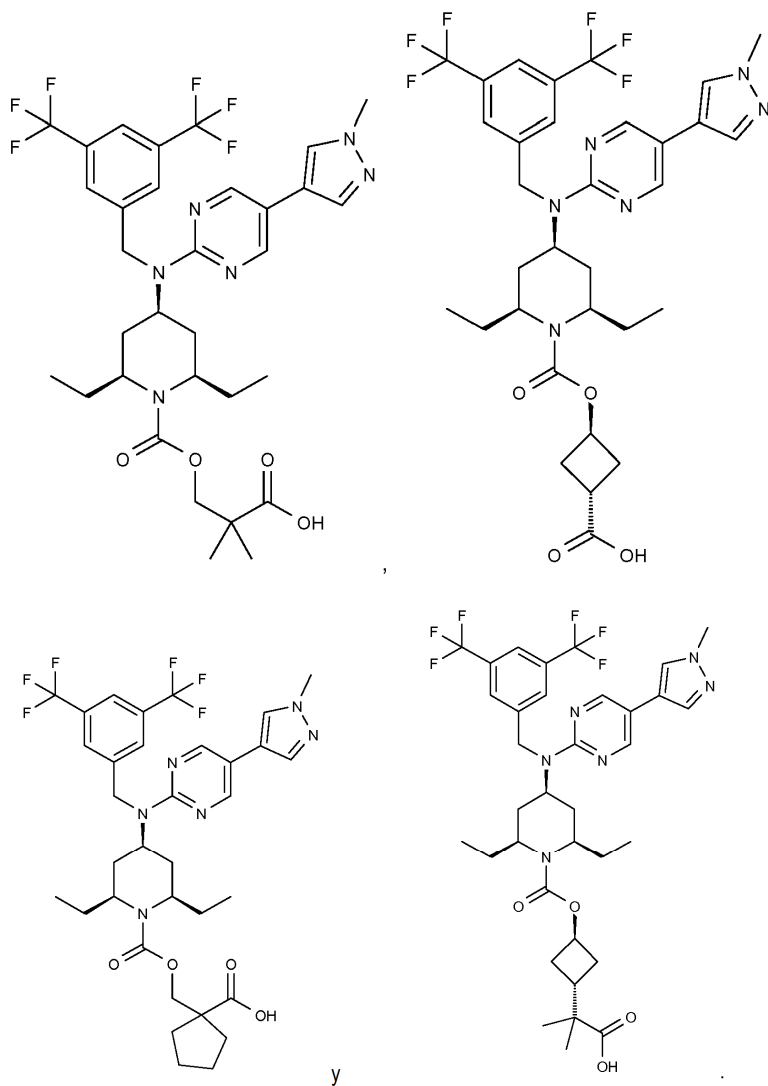
En la realización 3, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 2 en donde el compuesto de Fórmula IV A es un compuesto divulgado en el documento US 2009/0118287 (WO 2009/059943).

- 5 En la realización 4, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R¹ es pirimidina sustituida con morfolino, imidazolilo, pirazoilo o tetrazolilo en donde imidazolilo, pirazoilo y tetrazolilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₇ alquilo.

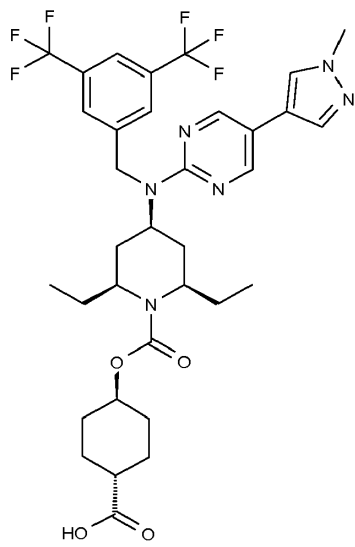
En la realización 5, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde R² y R³ son independientemente C₁₋₄ alquilo.

- 10 En la realización 6, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 1 en donde el compuesto se selecciona de:



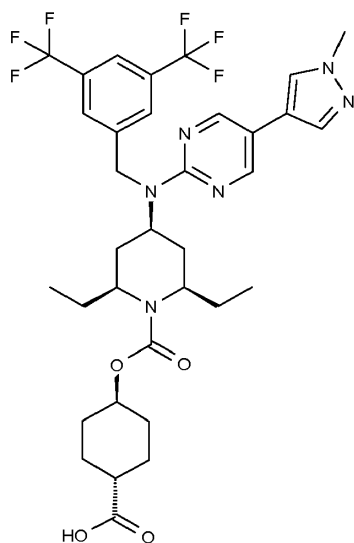


En la realización 7, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 1 en donde el compuesto es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 8, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 1 en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 9, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en combinación con al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En la realización 10, la invención se refiere al uso de acuerdo con la realización 9 en donde el otro agente terapéutico se selecciona de estatinas, inhibidor de la absorción de colesterol, sobrerregulador/inductor de apoA-I, pre-beta HDL mimético, estabilizador o inductor de ABCA1, agonista de LXR, Agonista de FXR, inhibidor de la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP), inhibidor de la aldosterona sintasa (ASI), derivado del ácido fíbrico, aceite de pescado, inhibidor de DGAT1 e inhibidor de la lipasa endotelial, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 11, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes en donde el nivel de triglicéridos es un nivel de triglicéridos en ayunas > 150 mg / dl.

En la realización 12, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes en donde el nivel de triglicéridos es un nivel de triglicéridos en ayunas > 200 mg / dl.

En la realización 13, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes en donde el nivel de triglicéridos es un nivel de triglicéridos en ayunas > 500 mg / dl.

En la realización 14, la invención se refiere al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de elevación de HDL-C en un 100%.

Se señalará que la estructura de algunos de los compuestos para uso en esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se entenderá, por consiguiente, que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Tales isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura por técnicas de separación clásicas y por síntesis estereoquímicamente controladas. Además, las estructuras y otros compuestos y porciones discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn - Ingold - Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro se puede especificar la estereoquímica en cada carbono quiral ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) que giran la luz polarizada del plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos contienen uno o más centros o ejes asimétricos o y por lo tanto puede dar lugar a formas enantioméricas, diastereoméricas, y otras formas estereoisoméricas que se pueden

definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) - y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también tienen la intención de ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces no saturados, si es posible, pueden estar presentes en forma cis-(Z)- o trans-(E)-.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o intermediarios se puede resolver en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una porción básica por lo tanto se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, las cuales típicamente son no biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para uso en la invención, se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y, magnesio.

Las bases orgánicas de las cuales las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención se pueden sintetizar de un compuesto de origen, una porción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden

preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se realizan típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, siempre que sea posible. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también se pretende que represente las formas no etiquetadas así como también las formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas en la presente se pretende que represente todas las formas isotópicas de hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas en la presente se pretende que represente todas las formas isotópicas de carbono (por ejemplo, ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" se pretende que represente todas las formas isotópicas de nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que se incluyen en la invención de isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye varios compuestos isotópicamente etiquetados como se define en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C están presentes. En una realización, los átomos en las fórmulas en la presente se presentan en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno puede estar enriquecido en ^2H ; o/y uno o más átomos de carbono pueden estar enriquecido en ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C ; o/y uno o más nitrógenos puede estar enriquecido en ^{14}N . Tales compuestos isotópicamente etiquetados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto etiquetado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente etiquetados de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo isotópicamente etiquetado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente etiquetado.

Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejoría en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVa. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 400 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente enriquecidos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVa generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en el arte o por procesos análogos a aquellos descritos en las Preparaciones y Ejemplos acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado en lugar del reactivo no enriquecido previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos para uso en la invención, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVa que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar de compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVa por procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en compuestos de solución de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVa con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales formados por estos medios. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención además proporciona co-cristales que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de solventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes

antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retraso de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocería por aquellos expertos en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea compatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de una enzima o proteína, o paliación de un síntoma, alivio de una afección, ralentización o retraso de la progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o paliar una afección, un trastorno o una enfermedad o un síntoma de la misma (i) paliado por la inhibición de CETP o (ii) asociado con la actividad de CETP, o (iii) caracterizado por la actividad anormal de CETP; o (2) reducir o inhibir la actividad de CETP; o (3) reducir o inhibir la expresión de CETP. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de CETP; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de CETP.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una enfermedad significativa en la actividad basal de un proceso o actividad biológica.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a paliar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o paliar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos los cuales no pueden ser observables por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma observable), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a prevenir o retrasar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) serán interpretados para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique de otra manera en la presente o claramente se contradiga por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o se contradiga claramente de otra manera por contexto. El uso todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente se propone solamente para iluminar mejor la invención y no posee una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

Los compuestos para uso en la presente invención se usan en la forma libre, como una sal de los mismos.

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para uso en la invención, paliación o tratamiento de la aterosclerosis en sujetos con alto nivel de triglicéridos. La composición farmacéutica se puede formular para rutas de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones,

suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como también adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

5 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

10 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

15 Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento pelicular o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en el arte.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones propuestas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por esto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

35 Ciertas composiciones inyectables son suspensiones o soluciones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente de suspensiones o emulsiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50% del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similar. Tales sistemas de suministro tópico, en particular, serán apropiados para la aplicación dérmica. Por consiguiente son adecuados particularmente para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en el arte. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

55 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclado, por ejemplo con fosfolípidos)

de una presentación de inhalador de polvo seco o pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención adicionalmente proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos, para uso en la invención.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación para uso en la invención se pueden preparar utilizando ingredientes que contienen baja humedad o anhidros y baja humedad o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de modo que se mantiene su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de modo que se pueden incluir en kits de formularios adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, recipientes de dosis unitaria, de plástico, herméticamente sellados con papel aluminio (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases en tiras.

La invención adicionalmente proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad por lo cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizadores" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores salinos, etc.

La composición farmacéutica adecuada incluye composición que comprende una dispersión amorfa sólida la cual se prepara por procesos de extrusión por fusión en caliente. Los ejemplos de dispersiones amorfas sólidas se representan a continuación.

Ejemplo de formulación 1: Dispersión Amorfa Sólida del compuesto del Ejemplo 8.

Formulación	% en peso
Intraganular	
Forma Libre del Compuesto del Ejemplo 8	20
Copovidona	50
Extragranular	
Celulosa Microcristalina	24
Estearato de Magnesio	0.5
Crospovidona	5
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	0.5
Total	100

Ejemplo de formulación 2: Dispersión Amorfa Sólida del compuesto del Ejemplo 17.

Formulación	% en peso
Intraganular	
Forma Libre del Compuesto del Ejemplo 17	25
Copovidona	75
Total	100

Compuestos para uso en la invención:

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos en las siguientes solicitudes US 2009/0075968, US 2009/0227580, US 2006/0063803, US 2009/075979, US 2009/042892, US 2007/244095, WO 2011/028395, WO 2009/027785 y US 2008/269284 cada una de las cuales se incorpora para referencia en la presente.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVA para uso en la invención, o una sal farmacéuticamente de los mismos, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo propiedades inhibitorias de CETP, por ejemplo como se indica en pruebas in vitro e in vivo como se proporciona en las siguientes secciones y por lo tanto se indican para el tratamiento, alivio y/o prevención de la aterosclerosis en un sujeto con alto nivel de triglicéridos.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención para uso en la invención, puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, la severidad del trastorno. Un médico, clínico o veterinario de experiencia ordinaria fácilmente puede determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas in vitro o in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo ya sea entéricamente, parenteralmente, ventajosamente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Ensayos in vitro e in vivo:

Preparación de pro-apolipoproteína A-I humana (pro-apoA-I)

El ADNc de pro-apoA-I humana (número de acceso NCBI: NM_000039) se clonó del ADNc de hígado humano Quick-Clone™ (Clontech, CA, Cat. No. 7113-1) y se insertó a un vector de pET28a (Novagen, Alemania) para expresión bacteriana. La proteína expresada como una proteína de fusión con marca 6xHis en N-término en BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) se purificó utilizando HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

Preparación de microemulsión donante

Pro-apoA-I que contiene microemulsión como una partícula donante se preparó siguiendo el reporte previo (J. Biol. Chem., 280:14918-22). El trioleato de glicerilo (500 ug, Sigma-Aldrich, Cat. No. T7140), 3-sn-fosfatidilcolina (4680 ug, Sigma, Cat. No. P2772), y colesterilo BODIPY FL C12 (2 mg, Invitrogen, CA, Cat. No. C-3927MP) se disolvieron en 1.5 mL de cloroformo. La solución se evaporó, y el solvente residual se removió bajo vacío por más de 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de lípidos seca se disolvió en 7 ml del regulador de ensayo (50 mM Tris-HCl (pH 7.4) que contiene 150 mM NaCl y 2 mM EDTA) y se sometió a sonicación en baño de agua por 1 hr. La solución se dividió en dos tubos de 3.5 ml cada uno. Cada tubo se sometió a sonicación a 50°C con una micropunta (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) a potencia de salida 006 por 10 min (cada 25 segundos). La solución se enfrió a 40°C y se agregaron 400 ug de pro-apoA-I a cada tubo (volumen total de 4 mL). Luego, la solución se sometió a sonicación a potencia de salida 004 por 20 min (cada 30 segundos). Concentración final: Trioleato de glicerilo: 62.5 ug/ml, PC: 585 ug/ml, Bodipy CE: 250 ug/ml, Pro-apoA-1: 100 ug/ml. Centrifugar la solución a 5200 X g por 5 minutos y almacenar el sobrenadante a 4°C.

(1) Experimentos in vitro:

Muestras de suero humano

Las muestras de suero humano se obtuvieron del programa de donantes de Novartis Institutes for BioMedical Research (muestras de triglicéridos normales) o se compraron de Bioreclamation (Westbury, NY) o Uniglobe (Reseda, CA). Los requerimientos generales para los donantes de suero humano incluyeron: género masculino, 20-55 años de edad, actualmente no con medicación que altere los lípidos, no en ayuno en el momento de la recolección de sangre, y un nivel de colesterol total entre 200-300 mg/dL. Las muestras de donantes se seleccionaron principalmente sobre la base del nivel de triglicéridos en suero, utilizando las siguientes clasificaciones: triglicéridos normales (<150 mg/dL); triglicéridos altos (300-500 mg/dL); y triglicéridos muy altos (750-1200 mg/dL). Un total de 4 muestras de suero individuales de cada clasificación se utilizaron en estos experimentos. Para cada una de las 3 clasificaciones de triglicéridos, se prepararon dos grupos de muestra de suero. Las

concentraciones medias de triglicéridos en plasma (mg/dL) para los grupos fueron: Normal: 101.35; Alta: 347.5; Muy alta 1, 868.45; Muy alta 2, 1269.35.

Ensayo de actividad de CETP in vivo en plasma humano

La solución donante se preparó por una dilución de microemulsión donante con regulador de ensayo (1.7 µl de donante + 8.3 µl de regulador). El suero humano (25 µL), regulador de ensayo (14 µL) y 50x compuesto de prueba disuelto en 100% dimetilsulfóxido (1 µL) se agregaron a cada cavidad de placa de fondo claro, negra de 384 cavidades (NUNC. Thermo Fisher # 242764). La reacción se inició por la adición de la solución donante (10 µL) en cada cavidad. Las intensidades de fluorescencia se midieron cada 10 min a 37°C con longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión de 515 nm durante un período de 80 minutos, utilizando un SpectraMax M5 de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La actividad de CETP (RFU/min) se definió como el cambio de intensidad de fluorescencia de 40 a 70 min. El porcentaje de inhibición de CETP se calculó como sigue: $((100\%Act - Wellcmpnd) / 100\%Act) * 100$. Los valores de IC₅₀ se calcularon con el software GraphPad Prism 5.

Utilizando el ensayo de prueba (como se describió anteriormente) los compuestos de la invención exhibieron eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 1, proporcionada infra.

Tabla 1. Actividad Inhibidora de los Compuestos

	CETP IC ₅₀ (nM)			
Ejemplo #	TG = 101.35 mg/dL	TG = 374.5 mg/dL	TG = 868.45 mg/dL	TG = 1269.35 mg/dL
Ejemplo 8	88.39	51.88	44.54	61.44
Ejemplo 17	114	62.75	40.15	29.62
Ejemplo 19	71.87	116.5	212.5	540.1
Anacetrapib (Merck)	23.95	52.48	156.8	1263

Estos datos demuestran que los compuestos de la invención actual retienen la actividad inhibidora de CETP en plasma aislado de sujetos humanos hipertrigliceridémicos como lo opuesto a Anacetrapib (actualmente desarrollado por Merck). Los datos muestran que el desplazamiento de IC₅₀ del plasma trigliceridémico normal a plasma trigliceridémico alto es pequeño en comparación con el desplazamiento de IC₅₀ correspondiente para Anacetrapib. El desplazamiento de IC₅₀ se define como:

IC₅₀ en plasma aislado de plasma humano hipertrigliceridémico

Desplazamiento de IC₅₀ = _____

IC₅₀ en plasma aislado de plasma humano trigliceridémico normal

El desplazamiento de IC₅₀ para los compuestos de la Fórmula I es menor de 5, menor de 10, menor de 20 o menor de 30. Preferiblemente, el desplazamiento de IC₅₀ para los compuestos de la invención actual es menor de 5.

(2) Experimentos in vivo

Animales y condiciones experimentales

Hámsteres Sirios dorados de nueve a diez meses de edad se compraron de Japan SLC Inc. (Shizuoka, Japón). Los animales se sometieron a un período de aclimatación de más de 1 semana bajo las siguientes condiciones: 8:00/20:00 ciclo de luz/oscuridad, temperatura ambiente 23 ± 2 °C (intervalo), 55 ± 15% (intervalo) de humedad. Durante este tiempo, los animales recibieron agua filtrada (0.5 µm) y una dieta estándar de alimento ad libitum.

Para inducir un incremento agudo en los niveles de triglicéridos en plasma, Triton WR-1339 (Cat. No. 35418-12, Nacalai Tesque Inc, Kyoto, Japón) se disolvió en solución salina (Solución salina Normal Otsuka, Otsuka Pharmaceuticals, Tokushima, Japón) a una concentración de 2.5 a 10% (p/p), y se administró intravenosamente a un volumen de 2 mL/kg desde la vena basílica bajo anestesia inhalante de isoflurano (FORANE®, Abbott Japan Co. Ltd., Tokyo, Japón). Las muestras de sangre entera se recolectaron utilizando una jeringa lavada con heparina (inyección de heparina sódica "Ajinomoto"; Ajinomoto, Tokyo, Japón) de la vena abdominal por punción en la vena bajo anestesia inhalante de isoflurano (Abbott Japan Co. Ltd.). Después de la centrifugación a 15,000 rpm por 10

min a 4°C, el plasma heparinizado se preparó y se almacenó a -80°C hasta su uso.

Los compuestos (inhibidores de CETP) se suspendieron en 0.5% de solución de metil celulosa (Metil celulosa 400cP, Cat. No. 138-05072, Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japón), la cual se utilizó como un vehículo. El compuesto o vehículo (10 mL/kg) se administró una vez por sonda oral 5 h antes de la administración de Triton WR-1339.

Determinación de las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos en plasma

Las concentraciones de colesterol y triglicéridos en plasma y suero se midieron manualmente con kits (prueba E de Colesterol, Cat. No. 439-17501, y prueba E de Triglicéridos, Cat. No. 432-40201, Wako Pure Chemical, Osaka, Japón).

Actividad de CETP ex vivo en plasma

La actividad de CETP en plasma ex vivo se determinó como sigue: 50 µL de plasma de hámster (80% plasma final) se mezcló con 10 µL de solución donante diluida con regulador de ensayo compuesto de 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) que contiene 150 mM NaCl y 2 mM EDTA en una placa de fondo plano negro de media área de 96 cavidades (Cat. No. 3686, Corning, Corning, NY). La intensidad de fluorescencia se midió cada 15 min a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm por 120 min a 37°C usando ARVO SX+L (PerkinElmer, Wellesley, MA). La actividad de CETP (RFU/min) se definió como el cambio de intensidad de fluorescencia desde 30 a 90 min.

Concentraciones de CETP en plasma

Las concentraciones de CETP en plasma se midieron utilizando un kit de ensayo inmunosolvente enlazado a enzimas (ELISA) (Cat No. 278181, Daiichi Pure Chemicals, Tokyo, Japón). La proteína CETP humana recombinante se utilizó como un estándar. El plasma de hámster se diluyó 250 veces por el regulador de dilución en el kit, y luego la concentración de CETP se midió de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para análisis de lipoproteína en plasma de hámster

Un sistema de cromatografía por exclusión de tamaño-HPLC con un sistema de detección dual enzimático en línea para lípidos se ha utilizado para el análisis de lipoproteína. Las muestras de plasma se diluyeron (5 veces) con solución salina después de la filtración (0.45 µm, Millipore Co, Cat. No. UFC30HV00) y se inyectaron en el sistema de HPLC a un volumen de 100 µL (como 20 µL de plasma), cada 95 min, utilizando un automuestreador. Las lipoproteínas en plasma se separaron utilizando una columna única Superose 6 y se filtraron en solución salina amortiguada con fosfato (0.45 µm, Millipore Co., Bedford, MA, Cat. No. SJHVM4710; PBS, Dainippon Pharmaceutical, Osaka, Japón Cat. No. 28-103-05 FN) a una velocidad de flujo de 0.5 mL/min. Cada reactivo enzimático se bombeó a una velocidad de flujo de 0.25 mL/min. Ambas reacciones enzimáticas procedieron a 37°C en un serpentín de reactor (tubo de teflón, 15 m x 0.4 mm de di) en el horno de columna. El color desarrollado después de la reacción enzimática se midió a 580 nm, y la señal eléctrica se monitorizó (cada 0.5 segundos).

Una muestra de plasma-EDTA agrupado de control se utilizó para estandarizar los niveles de colesterol y fosfolípidos en lipoproteínas. Los niveles de colesterol y fosfolípidos en el plasma de control se midieron manualmente con kits (Prueba E de Colesterol, Cat. No. 439-17501, y Prueba C de Fosfolípidos, Cat. No. 433-36201, respectivamente, Wako Pure Chemical Industries), y las concentraciones fueron 121.8 y 216.8 mg/dL, respectivamente. Las concentraciones de niveles de fosfolípidos y colesterol VLDL, LDL, y HDL se calcularon utilizando las áreas de cromatogramas observadas para las muestras de plasma de hámster de control. Con esta metodología, los tiempos de reacción de VLDL, LDL, y HDL de hámster de control fueron 18.5-24.0, 24.0-30.5, y 31.5-42.0 min, respectivamente.

Análisis de Datos

Los datos se expresan como media y error estándar de la media (SEM). Para valorar la significancia estadística para los múltiples grupos, se utilizó la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett, después del análisis de varianza de una vía (ANOVA). La prueba t de Student se utilizó para el análisis estadístico entre los dos grupos. La significancia estadística se definió como P<0.05.

Hipertrigliceridemia aguda en hamsters

Para determinar los efectos de los cambios agudos en los niveles de triglicéridos en plasma en la actividad de CETP in vivo, se inyectó intravenosamente Triton WR-1339 a los hamsters alimentados con una dieta de alimento estándar. Triton WR-1339 incrementa los niveles de triglicéridos en plasma vía la inhibición de la trayectoria de lipoproteína lipasa y, a su vez, la lipólisis de VLDL (Borensztajn, Rone, and Kotlar, "The inhibition in vivo of lipoprotein lipase (clearing-factor lipase) activity by triton WR-1339", Biochem J. 1976; 156:539-543).

La administración intravenosa de Triton WR-1339 a dosis de 50, 100, o 200 mg/kg resultó en incrementos dependientes de la dosis de los niveles de triglicéridos en plasma en comparación con el grupo tratado con solución

salina. El incremento máximo en los niveles de triglicéridos se observó 8 horas después de la administración de Triton. Consistente con el incremento en los niveles de triglicéridos, la actividad de CETP en plasma también incrementó dependientemente de la dosis. Con base en estos resultados, los parámetros farmacodinámicos se determinaron 3 h después de la administración de Triton WR-1339 en estudios subsecuentes.

- 5 3 h después de la administración, Triton WR-1339 a dosis de 50 y 100 mg/kg incrementó las concentraciones en plasma de triglicéridos (2.0 y 4.0 veces), colesterol total (1.2 y 1.4 veces) y actividad de CETP (1.7 y 3.7 veces) son significancia estadística. El incremento en la actividad de CETP estuvo asociado más con el cambio de los niveles de triglicéridos que con el cambio en los niveles de colesterol total. De manera interesante, Triton WR-1339 no afecta significativamente las concentraciones de CETP en plasma a cualquier dosis, sugiriendo que el incremento de la actividad de CETP por Triton WR-1339 es debido al incremento agudo del receptor en el proceso de transferencia de colesterol, pero no debido al incremento en la producción de la proteína CETP.

- 10 El efecto de la administración intravenosa de Triton WR-1339 en el perfil de lipoproteína en plasma se determinó por análisis de HPLC. En comparación con el grupo de solución salina, Triton WR-1339 incrementó el contenido de colesterol de VLDL e incrementó el tamaño de partícula de VLDL. De manera notable, el colesterol HDL no cambió por tratamiento con 50 mg/kg, pero se redujo en el grupo de 100 mg/kg. El colesterol LDL se redujo por la administración de Triton WR-1339. Estos resultados sugieren que el tratamiento con Triton WR-1339 incrementó la actividad de CETP principalmente incrementando las partículas ricas en triglicéridos.

Efecto del tratamiento con Triton WR-1339 en la inhibición de la actividad de CETP por Torcetrapib

- 20 Se investigó el efecto de un incremento agudo de triglicéridos en plasma in vivo (incremento agudo en partículas ricas en triglicéridos) en la capacidad de Torcetrapib para alterar la actividad de CEPT en plasma, niveles de triglicéridos y colesterol total. Torcetrapib a dosis de 3, 10 o 30 mg/kg o vehículo se administró una vez por sonda a hámsteres alimentados con una dieta de alimento estándar. Triton WR-1339 (50 o 100 mg/kg) o solución salina se inyectó intravenosamente 5 h después de la administración de torcetrapib. Los parámetros en plasma se midieron 3 h después de la inyección de Triton WR-1339.

- 25 Torcetrapib independientemente de la dosis, y significativamente, inhibió la actividad de CETP en plasma en el grupo de solución salina. Los efectos inhibidores a las dosis de 3, 10 y 30 mg/kg fueron 38, 74, y 88%, respectivamente. Con relación al grupo de solución salina, la capacidad de Torcetrapib para inhibir la actividad de CETP se disminuyó en los animales tratados con WR-1339. Las diferencias entre los grupos de solución salina y WR-1339 en el grado de inhibición observada con las dosis de 3, 10, y 30 mg/kg de Torcetrapib fueron 5.5%, 13%, 35% ($P < 0.01$), respectivamente. Además, el efecto inhibidor de Torcetrapib a una dosis de 10 mg/kg se disminuyó por el tratamiento con Triton WR-1339. Con relación al grupo de solución salina (74% de inhibición), el grado de inhibición se redujo por 44 y 13% a las dosis de 50 y 100 mg/kg, respectivamente.

- 30 El efecto de Torcetrapib en los niveles de colesterol total y triglicéridos en plasma en los grupos de solución salina y Triton WR-1339 también se determinó. El tratamiento con torcetrapib ligeramente, pero significativamente, disminuyó los niveles de triglicéridos en plasma en el grupo de solución salina a las dosis de 3 y 30 mg/kg. Por otra parte, Torcetrapib no afecta los triglicéridos en plasma en los grupos de tratamiento con Triton WR-1339. Los niveles de colesterol total no cambiaron por el tratamiento con Torcetrapib ya sea en los grupos de solución salina o Triton WR-1339.

- 35 Con base en estos resultados, la dosis de 100 mg/kg de Triton WR-1339 se seleccionó para estudios comparativos adicionales de inhibidores de CETP.

Efecto de Triton WR-1339 en la inhibición de la actividad de CETP causada por el compuesto Anacetrapib del Ejemplo 49 y compuesto del Ejemplo 8

- 45 Se investigó el efecto de un incremento agudo de triglicéridos en plasma in vivo en el grado de inhibición de CETP causada por Torcetrapib, Anacetrapib, compuesto del Ejemplo 49 o compuesto del Ejemplo 8. El compuesto o vehículo se administró una vez por sonda a hámsteres alimentados con una dieta de alimento estándar. Triton WR-1339 (100 mg/kg) o solución salina se inyectó intravenosamente 5 h después de la administración del compuesto. Los parámetros en plasma se midieron 3 h después de la inyección de Triton WR-1339. Dos dosis para cada inhibidor se seleccionaron: alrededor de 55-75% (dosis menor) o 75-80% (dosis mayor) de inhibición de la actividad de CETP en el grupo de solución salina.

- 50 En el grupo de dosis menor, Torcetrapib (5 mg/kg), Anacetrapib (1.5 mg/kg), compuesto del Ejemplo 49 (1.5 mg/kg) y compuesto del Ejemplo 8 (0.75 mg/kg) inhibieron significativamente la actividad de CETP por 60, 56, 63, y 72% en el grupo de solución salina, respectivamente. Triton WR-1339 redujo los efectos inhibidores de todos los compuestos hasta 13, 8, 26, y 20%, respectivamente, sin significancia estadística con relación al grupo de vehículo.

- 55 En contraste con el grupo de dosis menor, en el grupo de dosis mayor, Torcetrapib (10 mg/kg), Anacetrapib (3 mg/kg), compuesto del Ejemplo 49 (3 mg/kg) y compuesto del Ejemplo 8 (1.5 mg/kg) inhibieron significativamente la actividad de CETP por 75, 78, 77, y 79% en el grupo de solución salina, respectivamente. Triton WR-1339 redujo marcadamente los efectos inhibidores de torcetrapib y anacetrapib en la actividad de CETP hasta 8 y 13%,

respectivamente, sin significancia estadística con relación al grupo de vehículo. Sin embargo, el compuesto del Ejemplo 49 y compuesto del Ejemplo 8 inhibieron significativamente la actividad de CETP por 38 y 47%, con la administración de Triton WR-1339 reduciendo modestamente sus efectos inhibidores.

- Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de CETP por Torcetrapib y Anacetrapib, aún a dosis mayores, se disminuyó por el incremento agudo de los triglicéridos en plasma en hámsteres tratados con Triton WR-1339. En comparación con Torcetrapib y Anacetrapib, la hipertrigliceridemia tuvo menos de un efecto en la potencia del compuesto del Ejemplo 49 y compuesto del Ejemplo 8 en términos de inhibición de CETP.

- Para determinar la máxima inhibición, en el ensayo ex vivo, Torcetrapib o compuesto del ejemplo 49 se agregó exógenamente (debido a que la diferencia en la condición del ensayo estuvo entre in vitro (50% de plasma) y ex vivo (80% de plasma) al ensayo de actividad de CETP en plasma. Ambos compuestos a la concentración de 10 μ M inhibieron por casi 100% en el grupo de solución salina. En el grupo de Triton WR-1339, el compuesto del Ejemplo 49 inhibió por casi 100% pero la inhibición por Torcetrapib estuvo alrededor de 75%. Estos resultados sugieren que la inhibición de CETP selectiva por los compuestos en el estudio in vivo probablemente es debido al otro mecanismo pero no debido a la inhibición disminuida dependiente del compuesto de la actividad de CETP.

- Adicionalmente, los experimentos in vivo se condujeron para valorar la exposición y eficacia del Ejemplo 8 y Anacetrapib (Merck) en los monos normales alimentados con una dieta alta en carbohidratos.

Animales y dieta

- Monos cinomolgos machos normales (n = 17) que pesan entre 8-14 kg se les puso una dieta baja en grasas, alta en carbohidratos. La composición calórica de la dieta es aproximadamente 13.4% de proteínas, 79.1% de carbohidratos (relación de azúcar a almidón 50:50) y 7.5% de grasas. Las calorías se derivan de la dieta de alimento para monos estándar (LabDiet® 5047, PMI, Richmond, IN o LabDiet® 5000, Dieta de Fibra Balanceada, PMI, Richmond, IN) en cantidades necesarias para cumplir los requerimientos de proteínas y grasas, con las calorías restantes proporcionadas por cereales endulzados con azúcar, dulces, y fruta (plátano, naranja, cantalupo, melón dulce, piña). La dieta alta en carbohidratos (CHO) será alimentada por 18 días (4 días de dieta de pre-fármaco, 14 días de tratamiento con fármaco), después de este tiempo regresarán a sus dietas regulares de alimento por un período de reposo farmacéutico de 14 días seguido por una segunda fase de dosificación del estudio de 14 días (dieta normal).

Compuesto	Nivel de Dosis (mg/kg)	Número de animales
Ejemplo 8	3	n = 9
Anacetrapib	10	n = 8

- La asignación de los grupos de tratamiento de compuesto será basada en las respuestas de triglicéridos a los 3 días en la dieta alta en carbohidratos. Los animales actuarán como su propio control durante la fase de fármaco de alto CHO y la fase de grupo de dieta de alimento normal.

Formulación del Compuesto

- El compuesto del Ejemplo 8 se disolvió a 30 mg/mL en 1M NaOH + etanol:maisoel glicérido:propilenglicol:cremophor RH40 (10:36:9:45) y se diluyó 1:10 en ddH₂O. Anacetrapib se disolvió a 85 mg/mL en cremophor EL:Span80:Aceite de maíz (1:1:1) y se diluyó a 10 mg/mL en ddH₂O. Las formulaciones se prepararon cada día (las dosis de fin de semana se prepararon el viernes) y se almacenaron agitadas y protegidas de la luz a temperatura ambiente hasta la dosificación. El color y sabor artificial se agregarán a las dosis cuando se preparen.

Administración del Compuesto

- Los animales ingerirán los compuestos (1 mL/kg) voluntariamente de una jeringa de plástico facilitada en su jaula doméstica a aproximadamente las 8 am diariamente. Los animales serán alimentados 60 minutos después de que la dosis es administrada.

Recolección de sangre

- La recolección de sangre tomará lugar semanalmente durante cada fase de dosificación. Los animales están en ayuno durante la noche (aproximadamente 16 horas) previo a la recolección de sangre. Las muestras de sangre se recolectan de una vena safenosa vía aguja y jeringa y se colocan en tubos revestidos con EDTA de 2 mL que se colocan inmediatamente en hielo hasta la centrifugación. Las muestras se centrifugan a 3,000 rpm por 20 minutos. El plasma se recolecta, se divide en alícuotas (listadas a continuación), y se almacena a -70°C hasta el análisis.

Distribución de la muestra

100 µl de concentración de fármaco en plasma

150 µl de FPLC

100 µl de TG, apoA-I, apoB (Chad)

100 µl de plasma extra (x2 o 3)

100 µl de TC, HDL-C, LDL-C, TG (Dan)

100 µl de actividad de CETP

5 Pesos corporales

Los pesos corporales (BW) sin alimento se medirán y registrarán una vez a la semana por Lab Animal Services.

Los resultados se resumen en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2

	Ejemplo 8		Anacetrapib	
	Alimento (n=9)	Alto CHO (n=7)	Alimento (n=8)	Alto CHO (n=8)
Plasma [fármaco]ng/mL				
Día 7	983±408	1706±949	272±74	1836±3694
Día 14	1015±398	1709±800	320±93	1437±2935
% Δ actividad CETP vs Día 0				
Día 7	-78±7	-72±7	-62±15	-33±23
Día 14	-73±9	-66±10	-59±19	-24±22
% Δ HDL-C vs Día 0				
Día 7		144±57 210±24	141±45	172±34
Día 14		142±33 241±29	136±28	184±45
Los resultados se expresan por media ± SD (desviación estándar).				

10 Los resultados indican que en monos con hipertrigliceridemia inducida con dieta (TG>500 mg/dL), el compuesto del ejemplo 8 retiene actividad inhibitoria de CEPT, y se muestra una inhibición máxima mayor de actividad CETP cuando se compara con Anacetrapib.

En conclusión, los datos in vivo e in vitro han mostrado que los compuestos de la invención retienen actividad inhibitoria cuando se oponen a otros compuestos inhibidores de CETP (anacetrapib y torcetrapib) que han sido desarrollados actualmente o de manera previa.

15

Experimento clínico:

En la prueba inicial del estudio de concepto (PoC, sujetos con dislipidemia mezclada y severa hipertrigliceridemia, sin historia de síndrome coronario agudo (ACS), enfermedad de las arterias coronarias (CAD), infarto del miocardio (MI), o apoplejía son enrolados. Los parámetros de lípidos en ayuno en estos pacientes son para cumplir los siguientes criterios: LDL-C 100-150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TG> 500 mg/dL. El estudio de PoC es planeado como un diseño de cruce de 2 periodos controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado (tratamiento de 14 días en cada periodo y 14 días de reposo en medio) para evaluar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes hipertrigliceridémicos (TG> 500 mg/dL) junto con monitoreo de la presión sanguínea ambulatoria concomitante (ABPM) para valorar efectos en la presión sanguínea, concentraciones de cortisol y aldosterona en

20

plasma.

Después del tratamiento con un inhibidor de CETP de la Fórmula I, los parámetros de lípidos se determinaron para pacientes con el nivel normal de triglicéridos en ayuno y para personas con el nivel alto de triglicéridos en ayuno y se compararon. Con base en los datos in vitro e in vivo presentados en la presente, el efecto farmacodinámico de los compuestos de la Fórmula I en pacientes con triglicéridos altos o severamente altos se espera que sea similar en la inhibición de CETP y aumento de HDL que en pacientes con nivel normal de triglicéridos.

El estudio está dirigido a demostrar la eficiencia inhibitoria de CETP mantenida de los compuestos de la Fórmula I en pacientes con triglicéridos altos así como también seguridad (ausencia de presión de la sangre incrementada o aldosterona) en la población de pacientes objetivo. La eficacia inhibitoria de CETP mantenida se puede definir como la capacidad de un compuesto de la Fórmula I para mantener $\geq 50\%$, preferiblemente $\geq 65\%$, o de manera más preferible más $\geq 75\%$ de inhibición de la actividad inhibitoria de CETP en sujetos con triglicéridos en plasma altos cuando se comparan con sujetos con triglicéridos en plasma normales. En una realización preferida, la eficacia inhibitoria de CETP mantenida se puede definir como la capacidad de un compuesto de la Fórmula I para mantener $\geq 50\%$, preferiblemente $\geq 65\%$, o más preferiblemente más $\geq 75\%$ de inhibición de actividad inhibitoria de CETP sin la necesidad de escalación de la dosis, en sujetos con triglicéridos en plasma altos cuando se comparan con sujetos con triglicéridos en plasma normales. El estudio también está dirigido a demostrar que el compuesto de la Fórmula I incrementa el nivel de HDL-C por 80%, 90% o 100% en pacientes con nivel alto de triglicéridos (>300 mg/dL) y más preferiblemente en pacientes con niveles de triglicéridos muy altos (>750 md/dL).

Un sujeto con un nivel de triglicéridos elevado incluye un paciente para el cual el nivel de triglicéridos en suero en ayuno es superior a 150 mg/dL (miligramos por decilitro). Los niveles de triglicéridos en ayuno altos y muy altos se definen como ≥ 200 mg/dL y ≥ 500 mg/dL, respectivamente.

Las designaciones actuales para niveles de triglicéridos en ayuno de acuerdo con el NCEP (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) son como sigue: 150 a 199 mg/dL es moderadamente alto; 200-499 mg/dL es alto y ≥ 500 mg/dL es considerado muy alto (Triglyceride and cardiovascular diseases, Journal of the American Heart Association, Circulation, 2011, 123, 2293-2333.)

Un sujeto con altos niveles de triglicéridos incluye un paciente para el cual el nivel de triglicéridos en suero en ayuno es superior a 150 mg/dL (miligramos por decilitro). En una realización, el sujeto con altos niveles de triglicéridos incluye el paciente para el cual el nivel de triglicéridos en ayuno es superior a 200 mg/dL, o superior a 300 mg/dL, o superior a 750 mg/dL.

Población de Pacientes:

La evidencia de ensayos clínicos controlados y epidemiológicos ha demostrado que los niveles de triglicéridos están marcadamente afectados por el estado del peso corporal y distribución de grasa del cuerpo. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hyperglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. Arch Intern Med. 2009; 169: 572-578. En este estudio, se demostró que 80% de los participantes clasificados con sobrepeso (BMI 25 a 30kg/m²) y obesos (BMI >30 Kg/m²) tuvieron niveles de triglicéridos sobre 150 mg/dL, y con un punto de corte de nivel de triglicéridos >200 mg/dL, 83% de los participantes fueron clasificados con sobrepeso.

La hipertrigliceridemia es observada en muchos pacientes con trastornos lipodistróficos, un trastorno genético raro, frecuentemente en asociación con bajo HDL-C (Simha V, Gard A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. Curr Opin Lipidol. 2006; 17:162-169).

Los altos niveles de triglicéridos también son conocidos por acompañar ya sea glucosa normal o alterada en ayuno. 35% de adultos con Diabetes Mellitus de tipo 2 tienen niveles de triglicéridos en ayuno de >200 mg/dL asociado con un HDL-C disminuido (Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among US adults with diabetes, 1999-2002: The National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care, 2006; 29:531-537). Los pacientes con diabetes Mellitus tipo 1 pobremente controlados pueden exhibir una configuración similar de dislipidemia. Las causas de hipertrigliceridemia en pacientes con Diabetes Mellitus, incluyen producción de VLDL hepático incrementado (lipoproteína de muy baja densidad) y remoción defectiva de quilomicrones y CMR (remanentes de quilomicrones)(Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia Am. J. Cardiol. 1998; 82:67U-73U).

Los niveles elevados de triglicéridos, junto con la circunferencia de cintura incrementada, glucosa en ayuno elevada, presión sanguínea elevada, o niveles reducidos de HDL-C, son conocidos por ser factores de riesgo del síndrome metabólico (Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination Survey. Circulation. 2004; 109:42-46). La prevalencia de niveles elevados de triglicéridos es casi dos veces más alto en sujetos con síndrome metabólico que en aquellos sin síndrome metabólico (Schwartz GG, Olson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: and analysis of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) trial. Diabetes Care. 2005; 28: 2508-2513). Entre individuos con componentes del síndrome metabólico, los niveles altos de triglicéridos fue el segundo más común después de la presión sanguínea

elevada. (Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, Ohta H, Okazaki S, Miyazaki T, Kajimoto K, Kubota N, Daida H. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention Circ. J. 2006; 70:1531-1537).

Los niveles de triglicéridos marcadamente elevados también se observan en pacientes con síndromes genéticos de metabolismo de triglicéridos. Estos síndromes genéticos incluyen el síndrome de quilomiconemia debido a una deficiencia de la lipoproteína lipasa, o debido a la deficiencia de apolipoproteína C-II o debido a mutaciones de pérdida de función de GPIHBP1 y APOA5. (Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of chylomicronemia syndrome. In: Scriver CR et al. The metabolic and molecular base of inherited diseases. New York, NY: McGraw-Hill; 1995; 1913-1932; Priore Oliva C. et al. inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25:411-417; Olivecrona G et al. Mutation of conserved cysteines in Ly6 domain of GPIHBP1 in familial chylomicronemia. J. Lipid Res. 2010; 51:1535-1545; Beigneux AP et al. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) which can not bind lipoprotein lipase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29:956-962) Los síndromes genéticos adicionales asociados con hipertrigliceridemia incluyen hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar o disbetalipoproteinemia de tipo III. (Goldstein JL et al. genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J. Clin. Invest. 1973; 52: 1544-1568; Brunzell JD et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. Metabolism. 1976; 25: 313-320)

Por lo tanto, sujeto con niveles altos de triglicéridos puede incluir pacientes con síndrome de quilomiconemia familiar debido a una deficiencia de lipoproteína lipasa, o debido a una deficiencia de apolipoproteína C-II o debido a mutaciones de pérdida de función de APOA5 y GPIHBP1, pacientes con enfermedades de arterias coronarias, pacientes con síndrome coronario agudo, pacientes con infarto al miocardio, pacientes con diabetes, pacientes con obesidad, pacientes con trastornos lipodistróficos, pacientes con enfermedad crónica del riñón, pacientes con síndrome metabólico, pacientes con otros síndromes genéticos que usualmente requieren una causa adquirida para elevar triglicéridos tales como hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar o disbetalipoproteinemia tipo III.

El compuesto para uso en la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma separada, por la misma o diferente vía de administración, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una realización, la invención pertenece al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, que comprende administrar al sujeto un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la fórmula IV a IVA o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

Los productos proporcionados como una preparación combinada para uso en la invención, incluyen una composición que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y otros agentes terapéuticos conjuntamente en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una realización, la invención pertenece al uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. Opcionalmente, la composición farmacéutica para uso en la invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit para uso en la invención, que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el kit comprende medios para retener en forma separada las composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un envase blíster, que se usa típicamente para el empaquetado de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas contra otras. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende direcciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y otros agentes terapéuticos pueden ser manufacturados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y otros terapéuticos se pueden llevar conjuntamente en una terapia de combinación: (i) previo a la liberación del producto de combinación a médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención

y el otro agente terapéutico); (ii) por el médico a sí mismo (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el paciente por el mismo, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

- 5 Por consiguiente, la invención proporciona el uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 17, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el medicamento es preparado para la administración con otro agente terapéutico.

- 10 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en la invención, en donde el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es preparada para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en la invención, en donde el otro agente terapéutico es preparado para la administración con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 15 La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento, prevención y/o mejora de aterosclerosis, en un sujeto con alto nivel de triglicéridos, en donde el paciente previamente ha sido tratado (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro tratamiento, prevención y/o mejora con el agente terapéutico de aterosclerosis en un paciente con alto nivel de triglicéridos, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas IV a IVA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: estatina, inhibidor de absorción de colesterol, sobrerregulador/inductor de apoA-I, mimético de HDL pre-beta, inductor o estabilizador de ABCA1, agonista de LXR, agonista de FXR, inhibidor de proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP), inhibidor de aldosterona sintasa (ASI), derivado de ácido fíbrico, aceite de pescado, inhibidor de DGAT1 e inhibidor de lipasa endotelial.

- 25 El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la co-administración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas IV a IVA o un compuesto descrito de otro modo en la presente) con el segundo agente o tratamiento, primera administración del compuesto de la invención, seguido por el segundo agente o tratamiento y administración del segundo agente o primer tratamiento, seguido por el compuesto de la invención.
- 30 El término "segundo agente" incluye cualquier agente que es conocido en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de aterosclerosis o dislipidemia.

Los ejemplos de segundos agentes incluyen:

- i) estatina (también conocida como inhibidor de HMG-CoA reductasa);
- ii) Inhibidor de absorción de colesterol;
- 35 iii) sobrerregulador/inductor de apoA-I
- iv) mimético de HDL pre-beta;
- v) estabilizador o inductor ABCA 1
- vi) agonista LXR;
- vii) agonista FXR;
- 40 viii) inhibidor de proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP);
- ix) inhibidor de aldosterona sintasa;
- x) derivados de ácido fíbrico;
- xi) aceite de pescado;
- xii) inhibidor de DGAT1;
- 45 xiii) inhibidor de lipasa endotelial;
- o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

i) Las estatinas (o inhibidores de HMG-CoA reductasa) son una clase de fármacos usados para disminuir los niveles de colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa, que juega una función central en la producción de colesterol

en el hígado. Los niveles de colesterol incrementados han sido asociados con enfermedades cardiovasculares y las estatinas son usadas por lo tanto en la prevención de estas enfermedades. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, sales de las mismas farmacéuticamente aceptables.

ii) Los inhibidores de absorción de colesterol son una clase de compuesto que previenen la absorción de colesterol del intestino delgado en el sistema circulatorio, y, a su vez, reducen las concentraciones de LDL-C en plasma. Los niveles de colesterol incrementados están asociados con el riesgo incrementado de CVD; por consiguiente, los inhibidores de absorción de colesterol son usados con la meta de reducir el riesgo de CVD. Un ejemplo de un inhibidor de absorción de colesterol es Ezetimibe, previamente conocido como "Sch-58235". Otro ejemplo es Sch-48461. Ambos compuestos son desarrollados por Schering-Plough.

iii) La apolipoproteína A-I es una proteína que en humanos se codifica por el gen APOA1. Tiene una función específica en el metabolismo de lípidos. La apolipoproteína A-I es el mejor componente de proteína de lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma. Los quilomicrones segregados del enterocito intestinal también contienen ApoA1 pero son transferidos rápidamente a HDL en el torrente sanguíneo. La proteína promueve el eflujo de colesterol de los tejidos al hígado para la excreción. Es un cofactor para la lecitina colesterolaciltransferasa (LCAT) la cual es responsable para la formación de más colesterol ésteres en plasma. La infusión de una variante de apoA-I en humanos se ha mostrado que regresa la placa aterosclerótica, como se valora por ultrasonido intravascular; por consiguiente, apoA-I reduce el riesgo de CVD y tienen la capacidad de tanto alentar la progresión e inducir la regresión de aterosclerosis. Un ejemplo de un sobrerregulador/inductor de apoA-I es RVX208.

iv) Un ejemplo de un mimético de HDL pre-beta es CER-001. CER-001 es un complejo innovador de ApoA-I humano recombinante, la mejor proteína estructural de HDL, y fosfolípidos. Se ha designado para imitar la estructura y función de HDL naciente, natural, también conocida como HDL pre-beta, la cual se cree que es protectora contra aterosclerosis. Se espera que CER-001 reducirá además los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo promoviendo la remoción de colesterol de la pared vascular.

v) El transportador de casete de enlace de ATP ABCA1 (miembro 1 de la subfamilia de transportador humano ABCA), también conocido como la proteína reguladora de eflujo de colesterol (CERP) es una proteína la cual en humanos se codifica por el gen ABCA1. Este transportador es un regulador principal de colesterol celular y homeostasis de fosfolípidos. Un ejemplo del regulador ABCA1 es Probucol. El Probucol disminuye el nivel de colesterol en el torrente sanguíneo incrementando la velocidad de catabolismo de LDL. Adicionalmente, el probucol puede inhibir la síntesis de colesterol y retrasar la absorción de colesterol. El probucol es un antioxidante poderoso que inhibe la oxidación de colesterol en LDLs; esto retarda la formación de células de espuma, que contribuyen a placas ateroscleróticas.

vi) El receptor X del hígado (LXR) es un miembro de la familia de receptor nuclear de factores de transcripción y está relacionado estrechamente con receptores nucleares tales como PPAR, FXR y RXR. Los receptores X del hígado (LXRs) son importantes reguladores de colesterol, los ácidos grasos y homeostasis de la glucosa. Los agonistas de LXR son efectivos para el tratamiento de modelos de murino de aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer y anti-inflamación. El tratamiento con agonistas de LXR (hipocolamida, T0901317, GW3965, o N,N-dimetil-3beta-hidroxi-colenamida (DMHCA)) disminuye el nivel de colesterol en suero e hígado e inhibe el desarrollo de aterosclerosis en modelos de enfermedad de murino. Los ejemplos de agonistas de LXR son GW3965 (un agonista/activador de receptor de X de hígado no esteroide, sintético (LXR)) y T0901317 (un agonista de FXR, LXR dual).

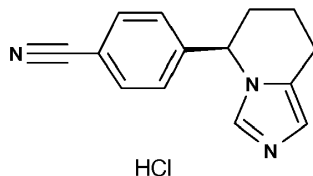
vii) El receptor X farnesoide (FXR), también conocido como NR1H4 (subfamilia 1 de receptor nuclear, grupo H, miembro 4) es un receptor de hormona nuclear con actividad similar a aquella observada en otros receptores de esteroides tales como estrógeno o progesterona pero más similar en forma a PPAR, LXR y RXR. La activación del receptor nuclear FXR es conocida por mejorar la hiperglicemia e hiperlipidemia. Un ejemplo del agonista FXR es GW4064 (3-(2,6-Diclorofenil)-4-(3'-carboxi-2-clorostilben-4-il)oximetil-5-isopropilisoxazol).

viii) La proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP) es una proteína que en humanos es codificada por el gen PLTP. La proteína codificada por este gen es una de al menos dos proteínas de transferencia de lípidos encontradas en plasma de humano, con CETP que es la otra. La proteína codificada transfiere fosfolípidos de lipoproteínas ricas en triglicéridos a lipoproteína de alta densidad (HDL). Además para regularizar el tamaño de las partículas de HDL, esta proteína se puede involucrar en el metabolismo del colesterol. Al menos dos variantes de transcripción que codifican isoformas diferentes se han encontrado para este gen. A causa de que PLTP influye en el metabolismo de tanto las lipoproteínas ricas en triglicéridos como HDL, la modulación de esta proteína de transferencia tiene el potencial de alterar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

ix) La clase de inhibidores de aldosterona sintasa comprende tanto inhibidores de aldosterona sintasa esteroidales como no esteroidales, el último es más preferido.

La preferencia se da a inhibidores de aldosterona sintasa comercialmente disponibles o aquellos inhibidores de aldosterona sintasa que han sido aprobados por las autoridades de salud.

La clase de inhibidores de aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. El inhibidor de aldosterona sintasa no esteroide más preferido es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (patentes norteamericanas 4617307 y 4889861) de la fórmula



o, si es apropiado, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores de aldosterona sintasa útiles en la combinación son compuestos y análogos genérica y específicamente descritos por ejemplo en US2007/0049616, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el tema de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones están incorporadas por eso en la presente solicitud como referencia a esta publicación. Los inhibidores de aldosterona sintasa preferidos adecuados para el uso en la presente invención incluyen, sin limitación 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-metilbenzonitrilo; (4-metoxibencil)metilamida del ácido 5-(2-cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4'-fluoro-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; éster butílico del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; éster 4-fluorobencílico del ácido 5-(2-Cloro-4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; éster metílico del ácido 5-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; éster 2-isopropoxietílico del ácido 5-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-carboxílico; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metilbenzonitrilo; 4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo; 4-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-Fluoro-4-(7-metilen-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-5-il)benzonitrilo; cis-3-Fluoro-4-[7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-5-il]benzonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo; 4'-Fluoro-6-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-il)bifenil-3-carbonitrilo o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término inhibidores de aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos descritos en WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Además, los inhibidores de aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 y en Solicitudes PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 y en la solicitud de Patente Europea EP 1886695. Los inhibidores de aldosterona sintasa preferidos adecuados para el uso en la presente invención incluyen, sin limitación 8-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-fluorobenzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2,6-difluorobenzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)-2-metoxibenzonitrilo; 3-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)ftalonitrilo; 4-(8-(4-Cianofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo; 4-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)naftalen-1-carbonitrilo; 8-[4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina como se desarrolla por Speedel o en cada caso, el enantiómero (R) o (S) del mismo; o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inhibidores de aldosterona sintasa útiles en la combinación son compuestos y análogos genérica y específicamente descritos, por ejemplo, en WO 2009/156462 y WO 2010/130796, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el tema de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones. Los inhibidores de aldosterona sintasa preferidos adecuados para la combinación en la presente invención incluyen, clorhidrato de 3-(6-Fluoro-3-metil-2-piridin-3-il-1H-indol-1-ilmetil)-benzonitrilo, 1-(4-Metansulfonil-bencil)-3-metil-2-piridin-3-il-1H-indol, 2-(5-Benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-1H-indol, éster etílico del ácido 5-(3-Ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-nicotínico, N-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etansulfonamida, éster 5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilico del ácido pirrolidin-1-sulfónico, N-Metil-N-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metansulfonamida, 6-Cloro-1-metil-2-[5-[(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-metil]-piridin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, 6-Cloro-2-[5-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo, 6-Cloro-1-metil-2-[5-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo, [5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico, N-[5-(6-Cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-etansulfonamida, C,C,C-Trifluoro-N-[5-(1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metansulfonamida, N-[5-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-4-trifluorometil-bencensulfonamida, N-[5-(3-Cloro-

4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-1-fenil-metansulfonamida, N-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)butan-1-sulfonamida, N-(1-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)etil)etansulfonamida, N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etansulfonamida, N-(ciclopropil(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metil)etansulfonamida, N-(ciclopropil(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)metil)etansulfonamida, [5-(6-cloro-1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etansulfónico y [[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil]-etil-amida del ácido etansulfónico.

x) derivados de ácido fibríco bajan los triglicéridos y suben el colesterol HDL. Pueden tener poco efecto en el colesterol HDL. Por ejemplo, Gemfibrozil o fenofibrato se prescribe para personas que tienen triglicéridos muy altos o que tienen bajo HDL y altos triglicéridos. Gemfibrozil se puede utilizar para reducir el riesgo de ataque cardíaco en personas con cardiopatía coronaria (CAD) que tienen bajo HDL y altos triglicéridos.

xi) el aceite de pescado es un aceite derivado de los tejidos del pescado oleoso. Los aceites de pescado contienen los ácidos grasos ácido eicosapentanoico (EPA), y ácido docosahexanoico (DHA), precursores de eicosanoides que se sabe que tienen muchos beneficios para la salud. El aceite de pescado y otras fuentes de omega-3 son muy altamente recomendados para las siguientes afecciones: hipertrigliceridemia, enfermedad cardiovascular secundaria y prevención de la presión arterial alta. Por ejemplo, Lovaza se utiliza junto con una dieta baja en grasas y baja en colesterol para disminuir los triglicéridos muy altos (grasas) en su sangre.

xii) DGAT es una enzima que cataliza la última etapa en la biosíntesis del triacilglicerol. DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con una acil-CoA grasa que resulta en la Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que exhiben actividad de DGAT: DGAT1 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 1, véase Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 2, véase Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten la homología de secuencia de proteína significativa. De manera importante, los ratones agénicos con DGAT1 son protegidos de la ganancia de peso inducida por dieta alta en grasas y resistencia a la insulina (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones agénicos de DGAT1 sugiere que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de la obesidad y complicaciones asociadas con la obesidad. Los inhibidores de DGAT1 útiles en la combinación son compuestos y análogos genéricamente y específicamente descritos, por ejemplo, en WO2007/126957 y WO2009/040410, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el tema de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones. Los inhibidores de DGAT1 preferidos adecuados para el uso en la presente invención incluyen, ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético, ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético, ácido (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, ácido 4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-butírico, ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina, 3-(4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, ácido (1-{4-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-4-il)-acético, ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol, 6-(5-Ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol, 6-(5-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol, 2-(2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol, 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol, 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol, ácido 3-(4-{5-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-(4-{6-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-propiónico, ácido [3-(4-{6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-propil]-fosfónico, 2-(2,6-Dicloro-fenil)-6-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-1H-benzoimidazol, ácido (4-{6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético, 2-(2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-pirrolidin-1-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol, y 3,5-Dimetil-4-[6-[5-(4-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]-fenol.

xii) la actividad de lipasa endotelial (EL) se ha implicado en el catabolismo de HDL, inflamación vascular y aterogénesis. Los ratones agénicos con EL tienen una elevación pronunciada en el colesterol HDL con relación a los ratones tipo silvestre. Los inhibidores, por lo tanto, se espera que sean útiles para el tratamiento de enfermedad cardiovascular.

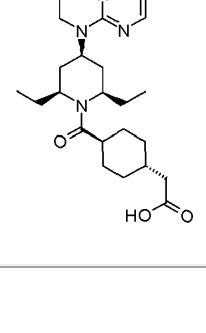
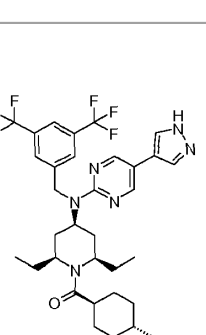
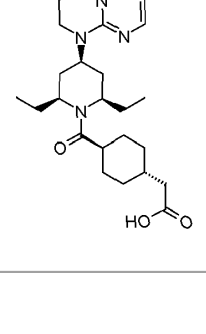
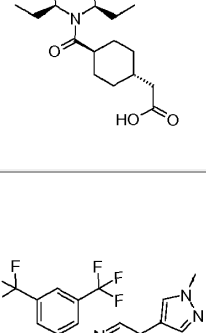
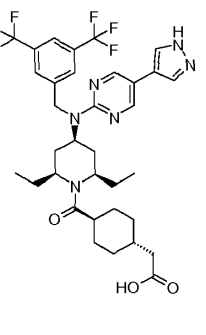
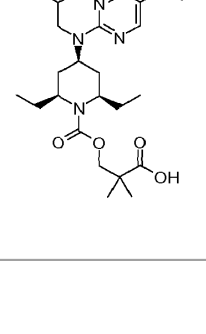
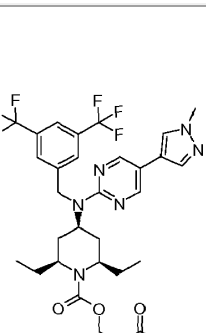
El segundo agente de interés particular incluye estatina e inhibidor de absorción de colesterol.

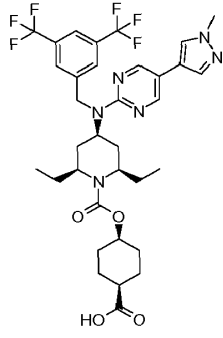
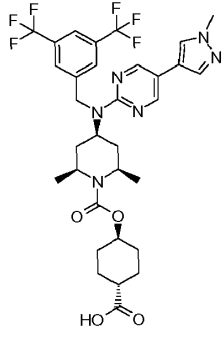
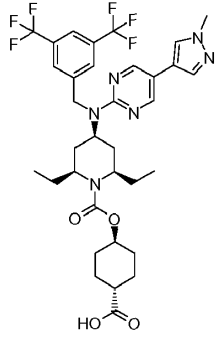
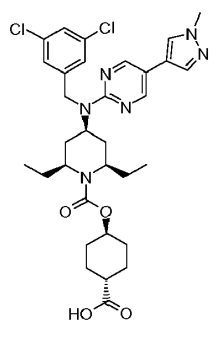
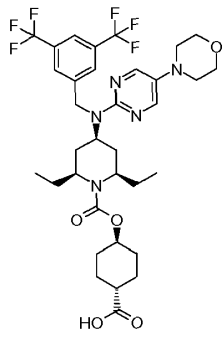
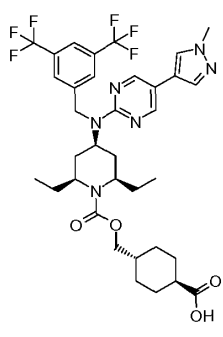
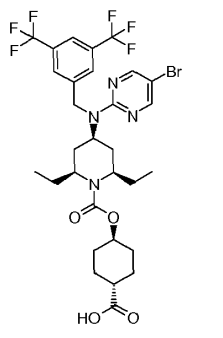
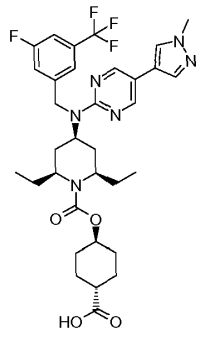
Ejemplificación de la invención

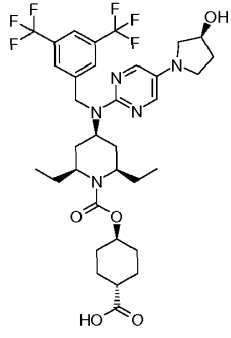
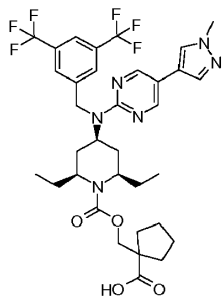
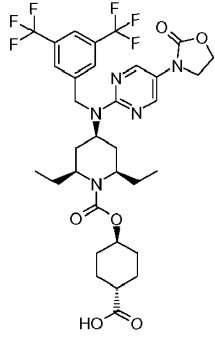
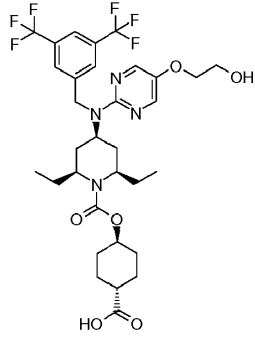
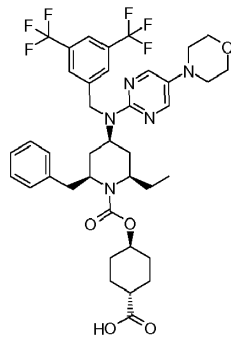
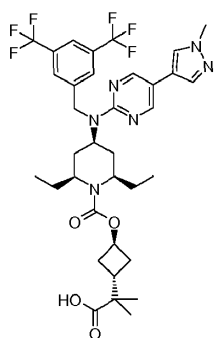
Los siguientes ejemplos ilustran la invención

Ejemplificación de la invención

Los ejemplos 1-3, 6-8, 10, 12-24, 26 y 27 son compuestos divulgados en US 2009/0118287 (WO 2009/059943):

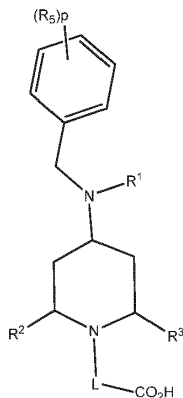
1		15	
2		16	
3		17	
6		18	

7		19	
8		20	
10		21	
12		22	

13		23	
14		24	
		26	
		27	

REIVINDICACIONES

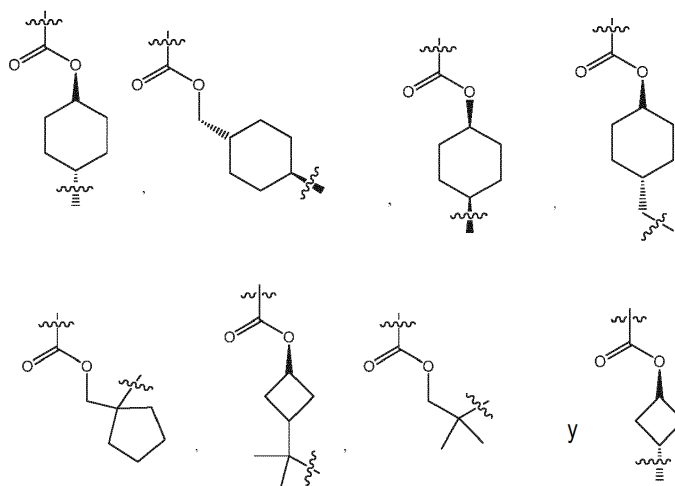
1. Un compuesto para uso en un método para tratar, prevenir o mejorar la aterosclerosis en un paciente con alto nivel de triglicéridos, en donde el compuesto es de la siguiente fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

IV,

en donde L se selecciona de:

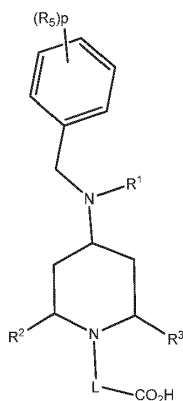


en donde

- 10 R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, C_{1-7} alquilo, hidroxi- C_{1-7} alquilo, di- C_{1-7} alquilamino, C_{1-7} alcoxi, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcanoilo o hidroxilo, y p es 0, 1 o 2;
- 15 R^2 y R^3 son independientemente H, C_{1-7} alquilo, halo- C_{1-7} alquilo, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} alquilo o C_{6-10} aril- C_{1-7} alquilo; y R^5 en cada instancia, es independientemente halo, halo- C_{1-7} alquilo, NO_2 o CN.

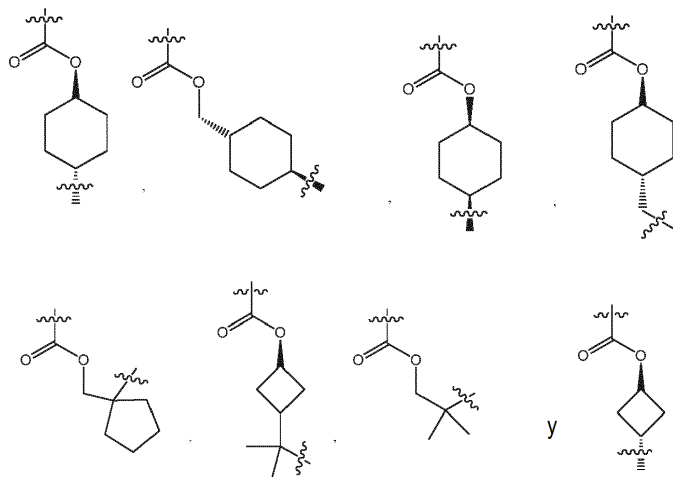
2. Un compuesto para uso en un método para tratar la aterosclerosis que comprende:

- a. seleccionar un sujeto con alto nivel de triglicéridos; y
- 20 b. administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV,

en donde L se selecciona de:



5 en donde

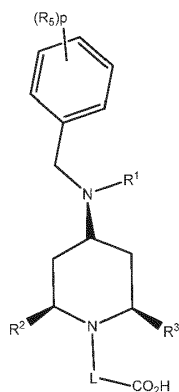
R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquilo, hidroxi-C₁₋₇alquilo, di-C₁₋₇alquilamino, C₁₋₇alcoxi, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcanoilo o hidroxilo, y

10 p es 0, 1 o 2;

R² y R³ son independientemente H, C₁₋₇alquilo, halo-C₁₋₇alquilo, C₁₋₇alcoxi- C₁₋₇alquilo o C₆₋₁₀aril-C₁₋₇alquilo; y

R⁵ en cada instancia, es independientemente halo, halo-C₁₋₇alquilo, NO₂ o CN;

3. El compuesto para uso en el método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto tiene la fórmula IVA:



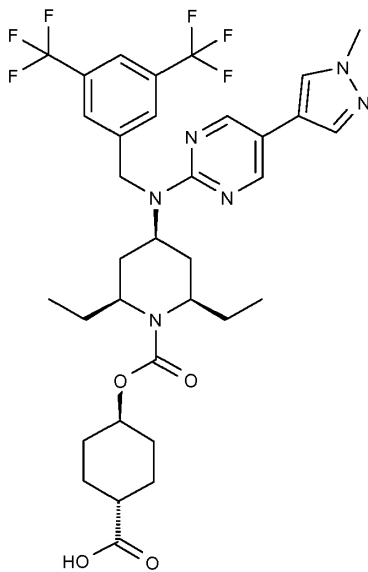
IVA,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ es pirimidina sustituida con morfolino, imidazolilo, pirazolilo o tetrazolilo en donde imidazolilo, pirazolilo y tetrazolilo están opcionalmente sustituidos con C₁₋₇ alquilo.

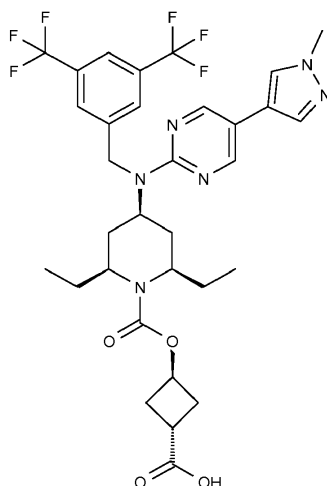
5. El compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² y R³ son independientemente C₁₋₄ alquilo.

6. El compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula IV en combinación con al menos otro agente terapéutico.

5 9. Un compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el nivel de triglicéridos en un sujeto con un nivel elevado de triglicéridos es un nivel de triglicéridos en ayunas > 200 mg/dl.

10 10. Un compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el nivel de triglicéridos en un sujeto con un alto nivel de triglicéridos es un nivel de triglicéridos en ayunas > 500 mg/dl.

11. Un compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los niveles de HDL-C se aumentan en un 100%.

15 12. Un compuesto para uso en el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el compuesto tiene la capacidad de mantener una inhibición $\geq 50\%$ de la actividad inhibidora de CETP en sujetos con triglicéridos plasmáticos altos en comparación con sujetos con triglicéridos plasmáticos normales.