

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 074**

51 Int. Cl.:

C07C 235/20 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2012 PCT/CN2012/077418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2012 E 12802606 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2725010**

54 Título: **Compuesto de amida, método de preparación y usos del mismo**

30 Prioridad:

24.06.2011 CN 201110174070

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

20.02.2019

73 Titular/es:

**SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
INDUSTRY (50.0%)
No. 1320 Beijing West Road
Shanghai 200040, CN y
CHINA STATE INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
INDUSTRY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YU, ZHENPENG;
WANG, GUOPING;
ZHANG, ZHEN;
LIU, MINYU;
HUANG, XIAOLING;
LIU, YING;
XIAO, LIN;
CAI, LI;
WU, XUEJUN;
DENG, YIFANG;
PAN, MIANLI;
CHEN, RENHAI;
TANG, SHENRONG y
LIU, QUANHAI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 701 074 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

Compuesto de amida, método de preparación y usos del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de amida y a un método de preparación de los mismos, y en particular a amidas preparadas a partir de compuestos de amina y compuestos de ácido carboxílico, y al método de preparación de los mismos.

10

Antecedentes de la invención

Las enfermedades cardio-cerebrovasculares son los trastornos más graves que actualmente ponen en riesgo la vida y salud humanas, las cuales son comunes y frecuentes en personas de mediana edad y edad avanzada. En muchos países, son las que presentan más morbilidad y mortalidad. La aterosclerosis contribuye varias enfermedades cardio-cerebrovasculares y existe evidencia sustancial en datos de laboratorio y clínicos de que la aterosclerosis se asocia estrechamente a un metabolismo anormal de los lípidos sanguíneos. Por lo tanto, los medicamentos de ajuste de los lípidos sanguíneos actualmente representan un campo de estudio en la búsqueda de nuevos medicamentos.

15

20

Mediante estudios clínicos directos, aleatorizados y de control se ha establecido que algunas estatinas permiten reducir la aparición de aterosclerosis y enfermedad coronaria, reduciendo la mortalidad causada por las enfermedades coronarias y disminuyendo la incidencia del infarto de miocardio. Además, se ha establecido adicionalmente que el tratamiento con fármacos reductores de lípidos permite reducir los lípidos en las placas ateroscleróticas y reforzar la fibra-lípidos para la estabilización de las placas, conduciendo a una reducción de sucesos severos tales como el infarto de miocardio y el infarto cerebral causados por la fractura de placas. Además, los medicamentos para regular los lípidos sanguíneos también permiten restaurar las funciones de las células endoteliales de los vasos dañados, potencia la fibrinólisis, evita la trombosis y retrasa el avance de la aterosclerosis en el ser humano, y elimina la placa formada. Por lo tanto, es un enfoque importante para el tratamiento positivo con medicamentos reguladores de los lípidos sanguíneos para reducir la incidencia de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

25

30

Existe una diversidad de medicamentos clínicos y comunes para regular los lípidos sanguíneos, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácidos fenoxi-carboxílicos, resinas de intercambio iónico o secuestrantes de ácidos biliares, niacinas y otros. Entre otros, las estatinas (es decir, los inhibidores de HMG-CoA reductasa) resultan particularmente atractivas.

35

La patente nº GB832289A da a conocer un procedimiento para preparar alquilaminas sustituidas y sales de adición de ácido de las mismas que poseen propiedades farmacológicas.

40

El documento de patente nº GB 104982 da a conocer un procedimiento de condensación para producir amidas que presentan actividad herbicida.

El documento nº WO2006/016218A1 da a conocer un gran número de compuestos arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo útiles como antagonistas de receptores de VR1 (receptores de vainilloide de tipo I) y que, de esta manera, resultan útiles para el tratamiento del dolor.

45

El documento nº CN102093246A da a conocer hidroxifenil-arilcetonas esterificadas y derivados de las mismas para la utilización en la regulación del nivel sanguíneo de lípidos y/o el control de la colelitiasis.

50

Las estatinas son los inhibidores del colesterol sintetasa. Para la conversión del HMG-CoA en ácido mevalónico por parte de la HMG-CoA reductasa, las estatinas presentan una fracción ácida abierta en la estructura química de manera similar a HMG-CoA, que es capaz de inhibir competitivamente la formación del ácido mevalónico, reduciendo de esta manera la síntesis del colesterol, dando como resultado la reducción del nivel de colesterol y lipoproteína de baja densidad (LDL-C) en la sangre. Existen estudios clínicos adicionales que, en pacientes con enfermedad coronaria incluso en los que los niveles de colesterol y lipoproteína de baja densidad en el suero son menos elevadas o normales, las estatinas también son capaces de evitar la aparición y desarrollo de placas ateroscleróticas, y de reducir los sucesos clínicos severos, tales como la enfermedad coronaria. Sin embargo, para la administración a largo plazo de las estatinas, en la mayoría de pacientes se producen alteraciones de la función hepática, el incremento de las aminotransferasas, dolor muscular y el incremento de las creatinas quinasas, además de síntomas tales como molestias epigástricas en el sistema digestivo.

55

60

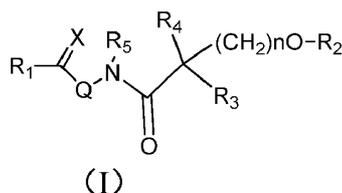
Por lo tanto, existe una demanda objetiva de desarrollo constante de nuevos fármacos reductores de lípidos de buena eficacia y pocos efectos secundarios.

65

Descripción resumida de la invención

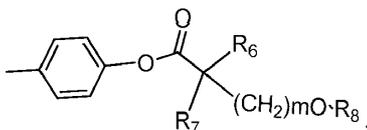
En la presente invención, los compuestos de amina y los compuestos de ácido carboxílico se unen mediante el enlace covalente de éster y amida, proporcionando de esta manera nuevos compuestos amida con regulación *in vivo* de los lípidos sanguíneos y/o la prevención de la coleditiasis. Los compuestos no sólo causan la reducción del nivel de triglicéridos en sangre del modelo animal de hiperlipemia, sino que también funcionan favorablemente reduciendo el nivel de colesterol y lipoproteína de baja densidad, y presentan un efecto de prevención de los cálculos biliares en el modelo de cálculo biliar del hámster dorado. Particularmente, la toxicidad de los compuestos proporcionados por la presente invención es baja.

El primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto representado por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en la que:

R₁ se selecciona de fenilo, fenilo monosustituido o polisustituido, en el que el sustituyente en el fenilo se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ portador de arilo C₅-C₁₀, arilo C₅-C₁₀, radical heterocíclico de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, heteroarilo de 5-10 elementos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, formilo sustituido, o R₁ se selecciona de:



R₂ y R₈ se seleccionan independientemente de fenilo, fenilo monosustituido o polisustituido, en donde el sustituyente en el fenilo se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ portador de arilo C₅-C₁₀, arilo C₅-C₆, radical heterocíclico de 3-10 elementos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, formilo sustituido,

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, Q se selecciona de alquileno C₁-C₃ lineal o ramificado,

X se selecciona de oxígeno o nitrógeno,

m es un número entero entre 0 y 8, y

n es un número entero entre 0 y 8.

En una realización preferente adicional según la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R₁ es fenilo monosustituido o polisustituido, en el que el sustituyente en el fenilo se caracteriza por presentar por lo menos un sustituyente hidroxilo,

R₂ y R₈ se seleccionan independientemente de fenilo monosustituido o polisustituido, en el que el sustituyente en el fenilo es halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

Q es metileno,

X es oxígeno,

m es un número entero entre 0 y 5, y

n es un número entero entre 0 y 5.

En una realización particularmente preferente según la presente invención, R₁ es p-hidroxifenilo.

En una realización particularmente preferente según la presente invención, R₂ y R₈ son 2,5-dimetilfenilo.

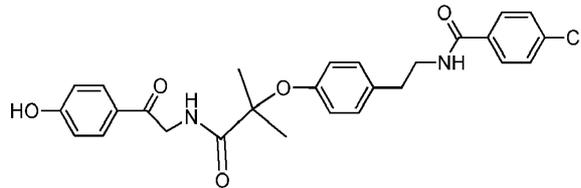
En una realización particularmente preferente según la presente invención, R₃, R₄, R₆ y R₇ son metilos.

En una realización particularmente preferente según la presente invención, m y n son 3.

En una realización particularmente preferente según la presente invención, el halógeno es cloro o bromo; R₅ es H.

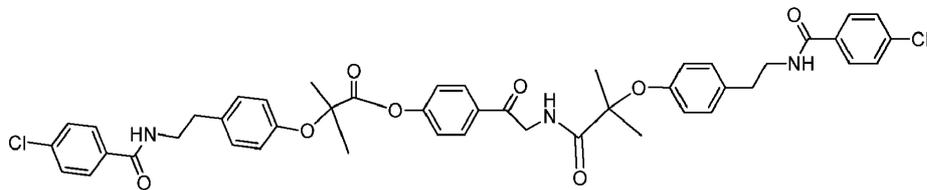
5 En las realizaciones particularmente preferentes según la presente invención, los compuestos I de la presente invención son los siguientes:

01:



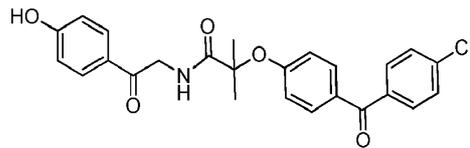
10

02:

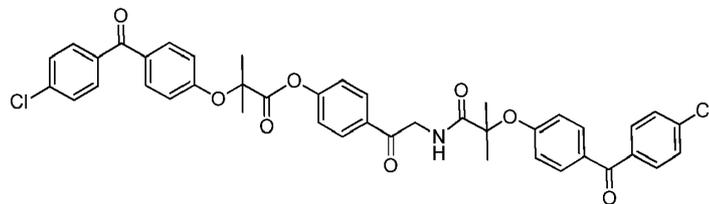


15

03:

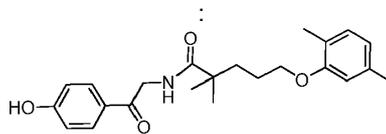


04:



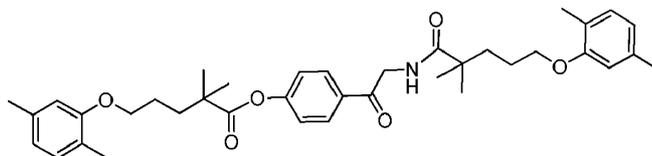
20

05:

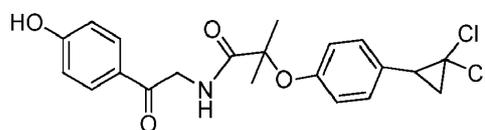


25

06:



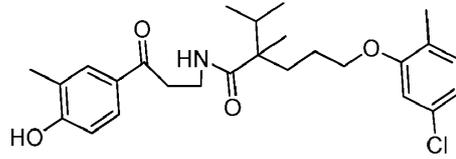
07:



30

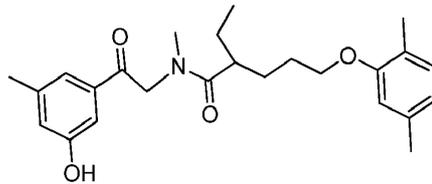
08:

15:



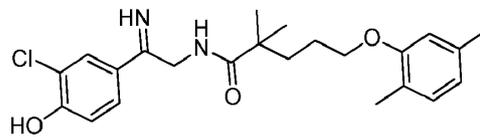
16:

5



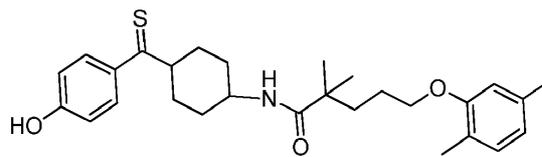
17:

10



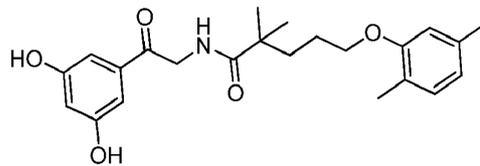
18:

15



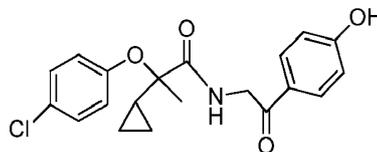
19:

20

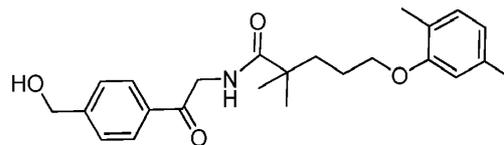


20:

25



21:



30

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes presentes en la descripción y en las reivindicaciones de la presente invención presentan el significado siguiente:

tal como se utiliza en la presente memoria, "alquilo" se refiere a un hidrocarbilo alifático saturado ramificado o lineal que comprende un número dado de átomos de carbono. Por ejemplo, tal como se define en "alquilo C₁-C₁₀", C₁-C₁₀ incluye aquellos que presentan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono en estructura lineal o ramificada. Por

ejemplo, "alquilo C₁-C₁₀" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarbilo alifático saturado monocíclico que presenta un número dado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclohexilo y ciclohexilo.

10 El término "alcoxi" se refiere a un alquilo cíclico o no cíclico que presenta el número indicado de átomos de carbono y puenteado con oxígeno. De esta manera, "alcoxi" comprende las definiciones anteriores de alquilo y cicloalquilo.

15 El término "alqueno" se refiere a un hidrocarbilo no aromático lineal, ramificado o cíclico que comprende un número dado de átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Resulta preferente la presencia de un doble enlace carbono-carbono y resulta posible la presencia de hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por ejemplo, "alqueno C₂-C₁₀" se refiere a uno que presenta 2 a 10 átomos de carbono. "Alqueno C₂-C₆" se refiere a uno que presenta 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. Las fracciones lineales, ramificadas o cíclicas en el alqueno pueden comprender un doble enlace y en donde se indica el alqueno sustituido, puede sustituirse.

20 El término "alquino" se refiere a un hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico que comprende un número dado de átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Resulta posible la presencia de hasta tres triples enlaces carbono-carbono en el mismo. Por ejemplo, "alquino C₂-C₁₀" se refiere a uno que presenta 2 a 10 átomos de carbono. "Alquino C₂-C₆" se refiere a uno que presenta 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo aceteno, propino, butino y 3-metilbutino.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico monocíclico, multicíclico o puenteado saturado o parcialmente saturado. Por ejemplo, el anillo que presenta 3 a 20 átomos de carbono puede expresarse como cicloalquilo C₃₋₂₀; el anillo que presenta 5 a 15 átomos de carbono puede expresarse como cicloalquilo C₅₋₁₅, y el anillo que presenta 3 a 8 átomos de carbono puede expresarse como cicloalquilo C₃₋₈, y similares. Entre los términos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indenilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 8,9-dihidro-7H-benzocicloheptén-6-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilenilo, biciclo[3.2.1]octilenilo, adamantanilo, octahidro-4,7-metilén-1H-indenilo y octahidro-2,5-metilén-pentaleno. El sustituyente en el cicloalquilo puede unirse a la molécula central mediante cualquier átomo de carbono apropiado y, en caso de ser permisible, puede sustituirse adicionalmente.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, "arilo" se refiere a cualquier carbociclo monocíclico o bicíclico estable que presenta hasta 7 átomos en cada uno de los anillos, en donde por lo menos un anillo es aromático. Entre los ejemplos de la unidad arilo anteriormente indicada se incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidroindenilo, bifenililo, fenantrilo, antrilo o acenafilo (acenafilo). Debe entenderse que, en donde el sustituyente en el arilo es bicíclico y uno de los anillos es no aromático, el enlace se produce mediante el anillo aromático.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico estable que presenta hasta 7 átomos en cada uno de los anillos, en donde por lo menos un anillo es aromático y comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S. El heteroarilo en la definición incluye, aunque sin limitación, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo y tetrahidroquinolina. Tal como en la definición siguiente de heterociclo, "heteroarilo" se interpreta además que incluye derivados de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En el caso de que el sustituyente en el heteroarilo sea bicíclico y uno de los anillos sea no aromático o no comprende un heteroátomo, se entiende que el enlace se produce mediante el anillo aromático o anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "anillo heterocíclico" o "radical heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 10 elementos que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S e incluye un radical bicíclico. Por lo tanto, "radical heterocíclico" incluye el heteroarilo anteriormente indicado y análogos dihidro o tetrahidro del mismo. Entre los otros ejemplos de "radical heterocíclico" se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzooxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, dihidroindolilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoazaindeno, isoquinolilo, isotiazolilo, iso-oxazolilo, naftopirimidinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isooxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidroxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidroquinolilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotienilo,

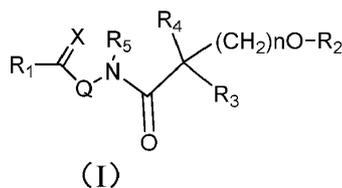
dihidrotiazolilo, dihidroazetidínilo, metilén-dioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. El sustituyente en el radical heterocíclico puede unirse mediante un átomo de carbono o un heteroátomo.

5 En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables preferentemente son las sales de adición de ácido preparadas a partir de los compuestos de la presente invención y los ácidos farmacéuticamente aceptables, o los procedentes de la reacción de los compuestos que presentan el grupo ácido con los compuestos básicos. Entre otros, los ácidos se seleccionan preferentemente de ácidos minerales (tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico, etc.) y ácidos orgánicos (tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido benzoico, etc.); los compuestos básicos se seleccionan preferentemente de hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato sódico o bicarbonato potásico, etc. Las sales farmacéuticamente aceptables son susceptibles de separación y pueden purificarse mediante métodos convencionales de separación, tales como extracción en solvente, dilución, recristalización, cromatografía de columna y cromatografía preparativa en capa fina.

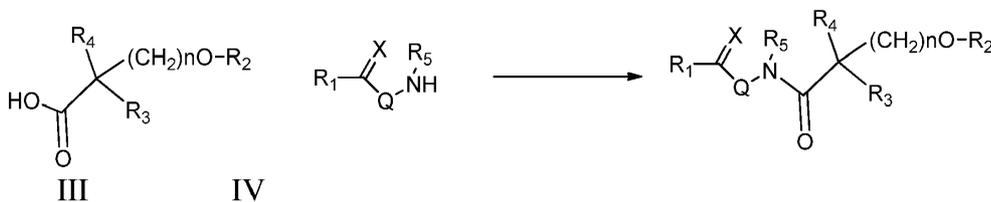
15 El segundo objetivo de la presente invención es proporcionar dos métodos para preparar los compuestos representados por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Método (1):

20 El método para preparar los compuestos representados por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



25 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, Q, X, m y n son tal como se han indicado anteriormente, Incluye una etapa de condensación directa entre el ácido representado por III y los compuestos amina representados por IV con la presencia de un agente de condensación y solvente, con la ecuación siguiente:



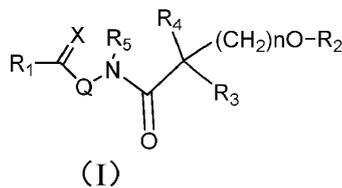
30 En una realización preferente según la presente invención, el agente de condensación es el agente de condensación de éster convencional, tal como N,N'-carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida.

35 En una realización preferente según la presente invención, el solvente se selecciona de entre los halohidrocarburos, tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo, y los solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo.

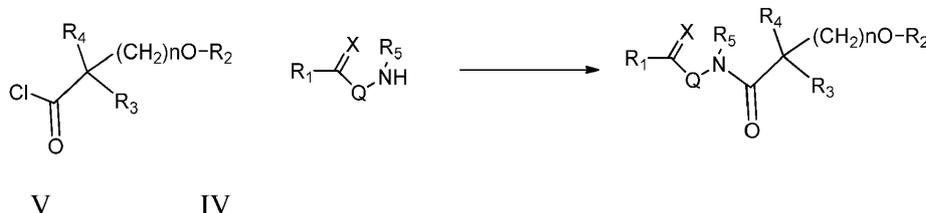
40 En una realización preferente según la presente invención, los catalizadores que contienen nitrógeno, tales como N,N-dimetilaminopiridina, pueden añadirse a la reacción para la aceleración de la velocidad de reacción.

Método (2):

45 El método para preparar los compuestos representados por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, Q, X, m y n son tal como se ha indicado anteriormente, Incluye las etapas siguientes: 1) reacción del ácido representado por III con el reactivo de halogenación, proporcionando el haluro de acilo V, 2) condensación adicional de V y los compuestos amina representados por IV en el solvente, según la ecuación siguiente:



En una realización preferente según la presente invención, el reactivo de halogenación incluye cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo, etc.

En una realización preferente según la presente invención, el solvente se selecciona de entre los halohidrocarburos, tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo, y los solventes éster, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo.

En una realización preferente según la presente invención, las bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico y carbonato de potasio, y las bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina, pueden añadirse a la reacción de condensación para la aceleración de la velocidad de reacción.

El tercer objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse con una diversidad de aditivos farmacéuticamente disponibles (tales como diluyente y excipiente) para preparar la composición farmacéutica. Con fines de tratamiento, la composición farmacéutica puede formularse en diversos tipos de forma de administración unitaria, tal como comprimido, píldora, polvos, líquido, suspensión, emulsión, gránulo, cápsula, supositorio y ampolla (solución y suspensión).

Para preparar la composición farmacéutica en forma de comprimido, pueden utilizarse cualesquiera de los excipientes ampliamente utilizados y conocidos en la técnica, por ejemplo portadores, tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; adhesivos, tales como agua, alcohol etílico, alcohol propílico, jarabe común, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa y fosfato de potasio, polivinilpirrolidona; desintegrante, tal como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo y algas en polvo, bicarbonato sódico, carbonato de calcio, éster de ácido graso de polietilén sorbitán, dodecilsulfato sódico, estearato de monoglicerol, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración, tales como azúcar blanco, triestearato de glicerol, aceite de coco y aceite hidrogenado; acelerantes de adsorción, tales como base de amonio cuaternario y dodecilsulfato sódico; agentes humectantes, tales como glicerol y almidón; adsorbente, tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal, y lubricantes, tales como talco puro, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. En caso necesario, también puede utilizarse un comprimido con los materiales de recubrimiento comunes como comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto con gelatina, comprimido con recubrimiento entérico, comprimido recubierto de película, comprimido recubierto de bipelícula y comprimido multicapa.

Para preparar la composición farmacéutica en forma de píldora, puede utilizarse cualquiera de los excipientes ampliamente utilizados y conocidos en la técnica, por ejemplo, portadores, tales como lactosa, almidón, aceite de coco, sebo vegetal, caolín y talco; adhesivos, tales como goma arábica en polvo, goma tragacanto en polvo, gelatina y alcohol etílico; desintegrante, tal como agar y algas en polvo.

Para preparar la composición farmacéutica en forma de supositorio, puede utilizarse cualquiera de los excipientes ampliamente utilizados y conocidos en la técnica, tales como polietilenglicol, aceite de coco, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicérido semisintético.

Para preparar la composición farmacéutica en forma de ampolla, la solución y la suspensión se esterilizaron y se añadió a ellas una cantidad apropiada de cloruro sódico, glucosa o glicerol, etc., proporcionando una ampolla isotónica con la sangre. Para la preparación de la ampolla, también puede utilizarse cualquiera de los portadores utilizados comúnmente en la técnica, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico oxietilado, alcohol isoestearílico polialcoxilado y ésteres de ácido graso de polietilén sorbitán. Además, también pueden añadirse agentes convencionales de disolución, tamponador y analgésico. Según la necesidad de la formulación, también pueden añadirse colorante, conservantes, saborizantes, agente saborizante, aromatizador y otros agentes.

El contenido de los compuestos representados por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la composición farmacéutica de la presente invención no se encuentra particularmente limitado y puede seleccionarse dentro de límites muy amplios, habitualmente 1-70% en masa, y preferentemente 1-30% en masa.

5 En la presente invención, la administración de la composición farmacéutica no se encuentra particularmente limitada. La formulación puede seleccionarse de entre diversas formas de dosis para la administración, según la edad, sexo de los pacientes y otras condiciones y síntomas. Por ejemplo, el comprimido, píldora, solución, suspensión, emulsión, gránulo y cápsula se administran por vía oral; la ampolla se administra sola, o mezclada con una solución de administración para la inyección (tal como solución de glucosa y solución de aminoácidos) para la inyección intravenosa, y en caso necesario, puede utilizarse la ampolla individual para la inyección intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, y el supositorio se administra en el recto.

15 En la presente invención, la dosis puede seleccionarse apropiadamente según el enfoque de la administración, edad, sexo de los pacientes, y otras condiciones y síntomas. La dosis habitual puede ser de aproximadamente 0,1 a 300 mg de componente farmacéuticamente activo por kg de peso al día. En general, cada una de las formas de administración unitaria puede contener 1 a 200 mg de componente farmacéuticamente activo.

20 El cuarto objetivo de la presente invención es proporcionar la utilización del compuesto representado por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de medicamentos para regular los lípidos sanguíneos y/o evitar los cálculos biliares. Se demuestra en el estudio que los compuestos de la presente invención presentan los efectos de reducir el colesterol y lipoproteína de baja densidad en la sangre, la inducción de coléresis, la reducción del nivel de colesterol en la bilis y la mejora de los ácidos biliares, dando como resultado la prevención de la coleditiasis. Los compuestos no sólo presentan los efectos de reducir el nivel de triglicéridos en el modelo animal de hiperlipemia, sino también los efectos de una reducción favorable del nivel de colesterol y lipoproteínas de baja densidad, y la prevención de los cálculos biliares en el modelo de cálculo biliar en el hámster dorado. Resulta especialmente importante que los compuestos proporcionados por la presente invención presentan baja toxicidad.

Descripción detallada de la invención

30 Experimento 1: preparación de Compuesto 01

Se introdujo 1 g de ácido 2-(4-(2-(4-clorobenzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico, 0,57 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (820 mg). EM (IEP): 495 (M+H⁺). RMN ¹H: 7,720-7,698 (2H, d), 7,629 (1H, s), 7,605-7,584 (2H, d), 7,281 (1H, s), 7,232-7,210 (2H, d), 7,158 (1H, s), 7,011-6,99 (2H, d), 6,810-6,751 (4H, m), 4,559-4,547 (2H, s), 3,484-3,473 (2H, m), 2,764-2,729 (2H, m), 1,381 (6H, s).

40 Experimento 2: preparación de Compuesto 02

Se introdujeron 2 g de ácido 2-(4-(2-(4-clorobenzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico, 1,2 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (1,3 g). EM (IEP): 838 (M+H⁺).

45 Experimento 3: preparación de Compuesto 03

Se introdujo 1 g de ácido 2-metil-2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)propanoico, 0,57 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (820 mg). EM (IEP): 452 (M+H⁺). RMN ¹H: 7,8-7,85 (2H, d), 7,7-7,8 (4H, m), 7,6(1H, m), 7,42-7,53 (2H, d), 7,04-7,13 (2H, d), 6,9-7,1 (2H, d), 6,84 (1H, s), 4,7 (2H, d), 1,65 (6H, s).

55 Experimento 4: preparación de Compuesto 04

Se introdujeron 2 g de ácido 2-metil-2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)propanoico, 1,2 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (1,32 g). EM (IEP): 752 (M+H⁺).

Experimento 5: preparación de Compuesto 05

65 Se introdujo 1 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 0,57 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar

durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (720 mg). EM (IEP): 384 (M+H⁺). RMN ¹H: 8,017 (1H, s), 7,815-7,794 (1H, d), 6,992-6,914 (4H, m), 6,651-6,595 (3H, m), 4,625-4,614 (2H, d), 3,939-3,910 (2H, m), 2,954 (3H, s), 2,887 (3H, s), 1,778-1,732 (4H, m), 1,272 (6H, s).

5

Experimento 6: preparación de Compuesto 06

Se introdujeron 2 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 1,2 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (1,2 g). EM (IEP): 616 (M+H⁺).

10

Experimento 7: preparación de Compuesto 07

Se introdujo 1 g de ácido 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metilpropanoico, 0,57 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (760 mg). EM (IEP): 422 (M+H⁺). RMN ¹H: 7,899-7,877 (1H, d), 7,720 (1H, s), 7,167-7,147 (4H, m), 6,992-6,892 (4H, m), 4,732-4,711 (2H, d), 1,953 (1H, m), 1,554 (6H, s), 1,225 (2H, m).

15

20

Experimento 8: preparación de Compuesto 08

Se introdujeron 2 g de ácido 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metilpropanoico, 1,2 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,6 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (1,15 g). EM (IEP): 694 (M+H⁺). RMN ¹H: 8,085-8,064 (1H, d), 7,987-7,967 (2H, d), 7,169-7,026 (6H, m), 6,982-6,916 (4H, m), 4,764-4,753 (2H, d), 2,866-2,820 (2H, m), 1,755 (12H, m), 1,599-1,437 (4H, m).

25

30

Experimento 9: preparación de Compuesto 09

Se introdujeron 2 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico, 2,11 g de dicitlohexilcarbodiimida, 1,4 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (2,89 g). EM (IEP): 334 (M+H⁺).

35

Experimento 10: preparación de Compuesto 10

Se introdujeron 4 g de ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico, 4,45 g de dicitlohexilcarbodiimida, 1,4 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (5,11 g). EM (IEP): 530 (M+H⁺).

40

Experimento 11: preparación de Compuesto 11

Se introdujeron 2 g de ácido 2,2'-(ciclohexilidén-bis(p-fenilenoxi))bis(ácido 2-metilbutírico), 1,2 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,6 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (2,16 g). EM (IEP): 588 (M+H⁺).

50

Experimento 12: preparación de Compuesto 12

Se introdujeron 4 g de ácido 2,2'-(ciclohexilidén-bis(p-fenilenoxi))bis(ácido 2-metilbutírico), 2,48 g de dicitlohexilcarbodiimida, 0,6 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (3,56 g). EM (IEP): 707 (M+H⁺).

55

60

Experimento 13: preparación de Compuesto 13

Se introdujeron 2 g de ácido 2,2-dietil-5-(3,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 1,9 g de dicitlohexilcarbodiimida, 1,1 g de 2-amino-1-(3-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante recristalización en alcohol etílico, proporcionando el compuesto diana (2,88 g). EM (IEP): 412 (M+H⁺).

65

Experimento 14: preparación de Compuesto 14

5 Se introdujeron 2 g de ácido 2,2-dimetil-5-(3-metil-4-metoxifenoxi)pentanoico, 1,8 g de dicitclohexilcarbodiimida, 1,2 g de 2-amino-1-(3-metil-4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante recristalización en alcohol etílico, proporcionando el compuesto diana (2,78 g). EM (IEP): 414 (M+H⁺).

Experimento 15: preparación de Compuesto 15

10 Se introdujeron 2 g de ácido 2-metil-5-(3-cloro-6-metilfenoxi)pentanoico, 1,7 g de dicitclohexilcarbodiimida, 1,1 g de 3-amino-1-(4-hidroxifenil)propilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (2,03 g). EM (IEP): 461 (M+H⁺).

Experimento 16: preparación de Compuesto 16

15 Se introdujeron 2 g de ácido 2-etil-4-(2,5-dimetilfenoxi)butírico, 1,7 g de dicitclohexilcarbodiimida, 1,1 g de 2-metil-2-amino-1-(3-hidroxi-5-metoxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (2,03 g). EM (IEP): 412 (M+H⁺).

Experimento 17: preparación de Compuesto 17

25 Se introdujeron 2 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 1,7 g de dicitclohexilcarbodiimida, 1,1 g de 2-metil-2-amino-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía de columna; el producto se sometió a reflujo durante 30 minutos en 5 g de ácido butírico y gas amonio, se lavó con agua e hidróxido sódico 1 mol/l en agua y el producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (2,03 g). EM (IEP): 433 (M+H⁺).

30

Experimento 18: preparación de Compuesto 18

35 Se introdujeron 2 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 1,5 g de cloruro de oxalilo y 10 ml de diclorometano en el matraz de cuello único de 50 ml durante aproximadamente 1 hora hasta que dejó de producirse gas, y se evaporaron a sequedad, proporcionando el aceite amarillo pálido para la utilización. Se introdujeron 1,1 g de (4-aminociclopropil)(4-hidroxifenil)metiltiocetona y 60 ml de diclorometano en el matraz de cuello único de 100 ml y se introdujo el aceite lentamente en el mismo, se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (1,1 g). EM (IEP): 468 (M+H⁺).

40

Experimento 19: preparación de Compuesto 19

45 Se introdujo 1 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 0,57 g de dicitclohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(3,5-dihidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (725 mg). EM (IEP): 400 (M+H⁺).

Experimento 20: preparación de Compuesto 20

50 Se introdujo 1 g de ácido 2-(4-clorofenil)-2-ciclopropilpropanoico, 0,57 g de dicitclohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-hidroxifenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (500 mg). EM (IEP): 374 (M+H⁺).

Experimento 21: preparación de Compuesto 21

55 Se introdujo 1 g de ácido 2,2-dimetil-5-(2,5-dimetilfenoxi)pentanoico, 0,57 g de dicitclohexilcarbodiimida, 0,5 g de 2-amino-1-(4-dihidroximetilfenil)etilcetona y 60 ml de diclorometano en un matraz de cuello único de 100 ml, se hizo reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y después se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto diana (723 mg). EM (IEP): 398 (M+H⁺).

60

Experimento 22: materiales y métodos para el cribado con los compuestos preparados en los experimentos 1 a 21 en el modelo de hiperlipemia en la rata SD

65

1. Reactivos

Comprimido de simvastatina (20 mg*7, Hangzhou MSD Pharmaceutical Co., Ltd., lote nº 20090115);
 ácido ursodesoxicólico (Bio Basic Inc., lote nº YY0201B207Y);
 5 aceite de manteca de cerdo: disponible comercialmente;
 colesterol (Shanghai Lanji Sci-tech Development Co., Ltd., lote nº 090720);
 Propiltiouracilo (Shanghai Lanji Sci-tech Development Co., Ltd., lote nº 090505);
 ácido desoxicólico (Shanghai Lanji Sci-tech Development Co., Ltd., lote nº 090615);
 Tween-80 (Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., CP; lote nº F20090507);
 10 1,2-Propilenglicol (Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. AR, lote nº T20070125.

2. Animales

Ratas SD, macho, de 150 a 180 g, suministradas por Shanghai Slaccas Laboratory Animal company Limited.

3. Instrumentos

Balanza electrónica YP2001N, de Shanghai Precision Scientific Instrument co., Ltd.;

20 analizador bioquímico automático Hitachi 7080

4. Métodos

Preparación de emulsión de grasa: Se pesaron 500 g de aceite de manteca de cerdo y se introdujeron en un recipiente,
 25 se calentaron para fundirlos y tras calentarlos hasta 100°C, se añadieron 200 g de colesterol y se disolvieron totalmente
 y después se añadieron 20 g de propiltiouracilo. Tras agitar y disolver por completo, se añadieron 500 ml de Tween-
 80, proporcionando una fase de aceite. Simultáneamente, se calentaron 600 ml de agua destilada y 400 ml de 1,2-
 propilenglicol hasta 60°C en un baño de agua y después se añadieron bajo agitación 40 g de desoxicolato sódico,
 hasta la disolución completa, proporcionando una fase acuosa. Se añadió la fase acuosa a la fase aceite y se mezcló
 30 total y uniformemente, para preparar la emulsión de grasa.

La formulación de la solución de los compuestos: se trituró una cantidad apropiada de compuestos con una cantidad
 apropiada de Tween-80 para la dispersión homogénea y después se añadió suficiente solución de CMC-Na y se trituró
 completamente y se suspendió, proporcionando la solución de los compuestos.

35 Los animales se alimentaron aclimatándolos durante 3 días, con 8 animales como control de blanco (Control) según
 peso, y el resto se sometió a la administración intragástrica de emulsión de grasa a razón de 1 ml/100 g de peso a
 las 9:00-10:00 de la mañana diariamente cada día durante 2 semanas; los animales se sometieron a ayuno durante
 40 12 horas y se extrajo una muestra de 1 ml de sangre de la cavidad orbital, que se analizó con el analizador bioquímico
 automático Hitachi 7080 para colesterol en suero (CHO), triglicéridos (TG), lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y
 lipoproteína de alta densidad (HDL-C); los animales para el experimento presentaban 4-7 mmoles/l de CHO.

45 Los animales en los que se administró emulsión de grasa durante 2 semanas se dividieron en grupo modelo (Modelo),
 grupo de simvastatina (Sim, 10 mg/kg) y grupo de compuesto (40 mg/kg) según su peso y continuaron recibiendo la
 administración intragástrica de emulsión de grasa; simultáneamente, en el grupo que recibía dosis se administró la
 cantidad respectiva de fármaco y en el grupo modelo se administró un volumen igual de solvente. La emulsión de
 grasa se administró mediante sonda gástrica por la mañana y el fármaco se administró por la tarde. Los animales se
 50 pesaron el lunes y fueron observados. Los animales recibieron la administración durante 21 días continuos y se
 sometieron a ensayo durante 12 horas, con muestreo de 1 ml de sangre de la cavidad orbital. Se expuso el hígado y
 se observó para condiciones patológicas; tras realizar las secciones y pesarlas, se fijaron en solución de formaldehído
 al 4% para el examen patológico.

55 Se utilizó el analizador bioquímico automático Hitachi 7080 para medir el colesterol en suero (CHO), los triglicéridos
 (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

5. Estadísticas de los datos

60 Los datos de laboratorio se expresaron como $X \pm SD$ (por sus siglas en inglés, desviación estándar) y se llevó a cabo
 una comparación entre grupos mediante pruebas t.

6. Resultados: efecto de los compuestos sobre los lípidos sanguíneos en los animales

Tabla 1. Nivel de lípidos en sangre en las ratas administradas (X±SD, mmoles/l)

Grupos	Dosis (mg/kg)	Concentración CHO1	Concentración de TG	Concentración de HDL-C	Concentración de LDL-C
Blanco (sanas)		1,82±0,34	0,44±0,13	1,22±0,25	0,36±0,08
Modelo		19,17±3,15	1,95±0,21	1,82±0,33	18,01±2,76
Simvastatina	10	12,52±1,34	1,41±0,16	1,52±0,32	11,92±1,44
Compuesto 01	40	14,84±1,06	0,66±0,13	1,56±0,25	13,90±1,23
Compuesto 02	40	17,29±3,23	0,68±0,18	1,68±0,38	16,01±2,99
Compuesto 03	40	12,63±2,77	0,99±0,18	1,54±0,20	11,11±2,45
Compuesto 04	40	10,02±1,80	1,15±0,12	1,82±0,19	9,84±1,37
Compuesto 05	40	15,30±2,45	1,31±0,15	1,54±0,24	14,38±2,12
Compuesto 06	40	16,37±2,26	1,53±0,16	1,49±0,29	15,78±2,00
Compuesto 07	40	14,99±1,45	1,39±0,16	1,74±0,46	13,90±1,21
Compuesto 08	40	12,92±2,10	0,83±0,13	2,12±0,27	11,41±1,90
Compuesto 09	40	13,64±2,14	0,95±0,14	2,18±0,22	11,64±2,00
Compuesto 10	40	9,73±1,79	0,94±0,15	2,66±0,24	8,27±1,46
Compuesto 11	40	12,18±3,12	1,13±0,14	1,79±0,34	11,37±3,66
Compuesto 12	40	20,17±1,27	0,75±0,25	1,895±0,39	19,31±1,52
Compuesto 13	40	20,17±1,27	0,75±0,25	1,895±0,39	19,31±1,52
Compuesto 14	40	20,66±3,23	0,99±0,28	2,25±0,22	20,78±3,46
Compuesto 15	40	15,00±2,75	1,34±0,48	1,89±0,26	14,04±3,12
Compuesto 16	40	9,48±1,27	0,78±0,25	1,32±0,39	7,13±1,52
Compuesto 17	40	10,54±3,23	0,88±0,28	1,82±0,22	8,13±3,46
Compuesto 18	40	15,04±2,73	1,25±0,33	1,56±0,51	13,47±3,68
Compuesto 19	40	11,12±1,01	0,94±0,06	1,36±0,66	10,76±1,25
Compuesto 20	40	19,88±0,84	1,72±0,26	2,63±0,57	18,48±0,43
Compuesto 21	40	14,42±2,75	2,00±0,52	1,69±0,26	12,15±3,12

A partir de los resultados, los compuestos 01 a 21 presentaron sustancialmente una cierta acción de reducción del nivel de lípidos, mientras que permitían reducir el nivel de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad.

5 Experimento 23: cribado con los compuestos preparados en los Experimentos 1 a 21 en el modelo de colelitiasis en el hámster dorado

10 Materiales y métodos

1. Reactivos:

Comprimido de simvastatina (20 mg*7, Hangzhou MSD Pharmaceutical Co., Ltd., lote nº 20090115); ácido ursodesoxicólico (Bio Basic Inc., lote nº YY0201B207Y)

2. Animales:

68 hámsters dorados macho, de 50 a 60 g, suministrados por Shanghai Slaccas Laboratory Animal Company Limited.

3. Instrumentos:

balanza electrónica YP2001N, de Shanghai Precision Scientific Instrument co., Ltd.; analizador bioquímico automático Hitachi 7080.

4. Métodos:

Los animales fueron alimentados aclimatándolos durante 3 días, con 8 animales como control de blanco (Control) según peso. El control recibió alimentación de rata normal y el resto recibió la administración de alimento que conducía a colelitiasis (sacarosa 32,1%, queso 64,2%, colesterol 0,2%, sal 3%, vitamina B1 20,1%, aceite de hígado de pescado concentrado 0,4%). Los animales fueron alimentados aclimatándolos durante 7 días adicionales y se dividieron en grupo modelo (Modelo), grupo de simvastatina (Sim, 10 mg/kg), grupo de ácido ursodesoxicólico (UDCA, 40 mg/kg) y grupo de compuesto, n=6/grupo.

El grupo Sim recibió la administración de simvastatina 10 mg/kg; el grupo de UDCA recibió la administración de ácido ursodesoxicólico 40 mg/kg; el grupo de dosis recibió la administración de 40 mg/kg de fármaco; todas las administraciones se iniciaron el día de la división en grupos y a las 2:00-3:00 de la tarde diariamente. Se pesaron los animales el lunes y se observaron para color del pelaje, heces y variaciones del nivel de activación.

Los animales recibieron dosis continuamente durante 45 días y después se sometieron a ayuno durante 12 horas; se anestesiaron con 30 mg/kg de secobarbital sódico mediante inyección intraperitoneal; se extrajeron muestras de 1 ml de sangre a través de la aorta abdominal; se expuso la vesícula biliar, pinzando un orificio en la vesícula biliar con pinzas para oftalmología y se aspiró la bilis en la vesícula biliar con una jeringa de 1 ml.

5. Mediciones bioquímicas de la bilis:

Se utilizó el analizador bioquímico automático Hitachi 7080 para medir el colesterol (CHO), la bilirrubina total (TBIL), los ácidos biliares totales (TBA) y las proteínas totales (TP) en la bilis.

6. Estadísticas de los datos:

Los datos de laboratorio se expresaron como $X \pm SD$, y las comparaciones de los datos de mediciones entre grupos se llevaron a cabo mediante pruebas t, con ensayos no paramétricos para los datos de enumeración.

7. Resultados de laboratorio:

Tabla 2. Nivel de los componentes en la bilis de hámsters dorados

Grupo	Número de animales	Colesterol (CHO) (mmoles/l)	Bilirrubina total (TBIL) (μ moles/l)	Ácidos biliares totales (TBA) (mmoles/l)	Proteínas totales (TP) (g/l)
Blanco (sanas)	8	0,90 \pm 0,21	68,1 \pm 24,2	17,44 \pm 10,12	25,83 \pm 11,24
Modelo	6	1,16 \pm 0,72	73,8 \pm 34,6	10,12 \pm 5,66	37,89 \pm 17,23
Simvastatina (10 mg/kg)	6	1,07 \pm 0,63	79,2 \pm 34,2	7,68 \pm 3,31	35,52 \pm 18,04
Ácido ursodesoxicólico (40 mg/kg)	6	0,98 \pm 0,47	89,4 \pm 45,3	12,23 \pm 3,04	28,63 \pm 10,37
Compuesto 11 (80 mg/kg)	6	0,82 \pm 0,58	48,9 \pm 22,10	17,46 \pm 7,77**	28,66 \pm 8,48
Compuesto 16 (40 mg/kg)	6	0,97 \pm 0,62**	55,0 \pm 29,38	19,74 \pm 12,14**	40,70 \pm 26,17
Compuesto 20 (20 mg/kg)	6	0,92 \pm 0,66**	75,92 \pm 072	16,80 \pm 9,62**	32,94 \pm 19,18

** se refiere a una diferencia estadísticamente muy significativa.

A partir de los resultados del análisis de la bilis, el contenido de ácidos biliares en cada uno de los grupos de compuesto era significativamente más elevado que en el grupo modelo y era superior que en los grupos de simvastatina y de ácido ursodesoxicólico respecto al efecto del incremento de los ácidos biliares.

Experimento 24: ensayo para toxicidad aguda en ratones

Los compuestos se disolvieron en una cantidad apropiada de Tween-80 y se suspendieron y dispersaron uniformemente en una cantidad dada de solución de CMC-Na, que se administró por vía oral y mediante sonda gástrica a una dosis de 5 g/kg, sin observarse toxicidad asociada a la administración y sin producirse muertes de animales durante la observación continua de 14 días. A partir de los resultados, los compuestos 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21 de las muestras eran seguros.

Experimento 25: preparación de comprimidos

Formulación	Dosis
Compuesto 11	200 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Polivinilpirrolidona entrecruzada	20 mg
Almidón pregelatinizado	50 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Método de preparación: según la formulación anteriormente indicada, el compuesto 11 triturado y tamizado, la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado y la polivinilpirrolidona entrecruzada se mezclaron uniformemente y después se mezclaron con solución de alcohol etílico al 5%, se granuló, se secó y después los gránulos obtenidos se mezclaron con el lubricante y se prensaron formando comprimidos; en donde el compuesto 11 se trituró y tamizó a través del tamiz de malla 60; la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado y la polivinilpirrolidona entrecruzada se trituraron y se tamizaron a través del tamiz de malla 80; la granulación proporcionó las partículas, con un tamaño de malla 20, y se llevó a cabo el secado a una temperatura preferente de 90°C y se controló el nivel de humedad a 3% en masa.

Experimento 26: preparación de cápsulas

Formulación		Dosis
Compuesto 16		200 mg
Relleno	Lactosa	250 mg
Lubricante	Estearato de magnesio	2 mg

- 5 Método de preparación: según la formulación anteriormente indicada, el medicamento se mezcló uniformemente con cada una de las materias primas como adyuvantes y se utilizó para rellenar cáscaras de cápsulas.

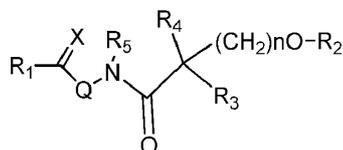
Experimento 27: preparación de la inyección

Materias primas		mg/ml
Compuesto 02		100
Agente de suspensión	Goma tragacanto	1,0
Agente humectante	Isopropanol	1,0
Agua para inyección		Ad. 1 ml

- 10 Método de preparación: según la formulación anteriormente indicada, se utilizó un mortero para moler el compuesto 02 o sal del mismo y el agente de humectante para una mezcla uniforme, y después se mezcló uniformemente con el agente de suspensión, conservante y agua para inyección, y después se molió nuevamente, en donde la molienda proporcionó un tamaño de partícula de 0,5 μm .

REIVINDICACIONES

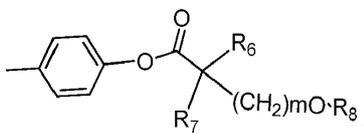
1. Compuesto representado por la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



(I)

en el que:

R₁ se selecciona de fenilo, fenilo monosustituído o polisustituído, en el que el sustituyente en el fenilo se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ portador de arilo C₅-C₁₀, arilo C₅-C₁₀, radical heterocíclico de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, heteroarilo de 5-10 elementos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, formilo sustituido, o R₁ se selecciona de:



en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido,

R₂ y R₈ se seleccionan independientemente de fenilo, fenilo monosustituído o polisustituído, en donde el sustituyente en el fenilo se selecciona de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ portador de arilo C₅-C₁₀, arilo C₅-C₆, radical heterocíclico de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, formilo sustituido,

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido,

Q se selecciona de alquileno C₁-C₃ lineal o ramificado,

X se selecciona de oxígeno o nitrógeno,

m es un número entero entre 0 y 8, y

n es un número entero entre 0 y 8.

2. Compuestos representados por la fórmula I según la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R₁ es fenilo monosustituído o polisustituído, en el que el sustituyente en el fenilo se caracteriza por presentar por lo menos un sustituyente hidroxilo,

R₂ y R₈ se seleccionan independientemente de fenilo monosustituído o polisustituído, en el que el sustituyente en el fenilo es halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo sustituido o no sustituido,

R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

Q es metileno,

X es oxígeno,

m es un número entero entre 0 y 5, y

n es un número entero entre 0 y 5.

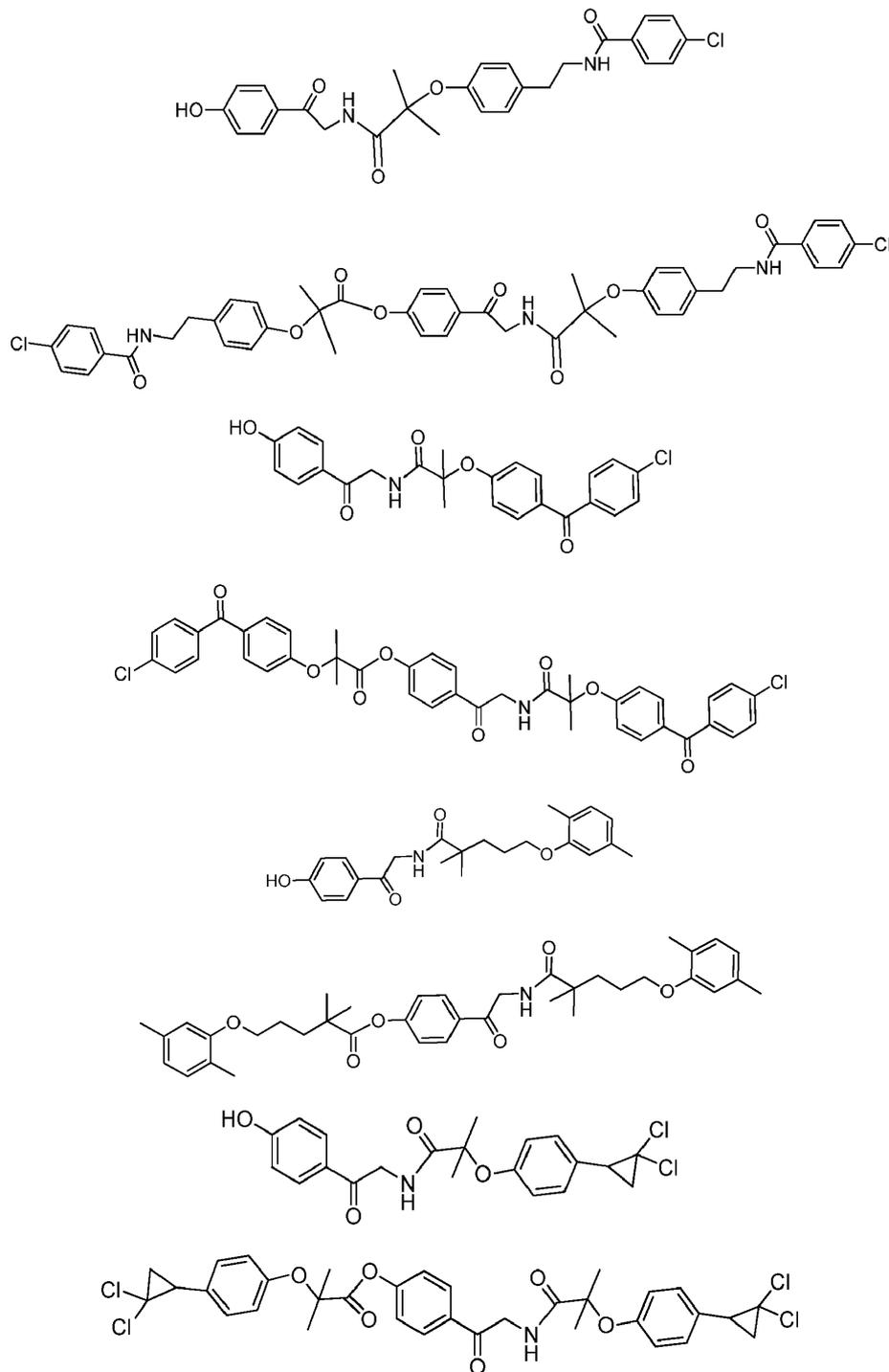
3. Compuestos representados por la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₁ es p-hidroxifenilo.

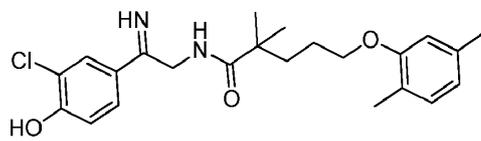
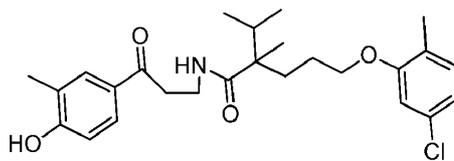
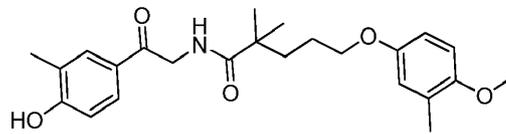
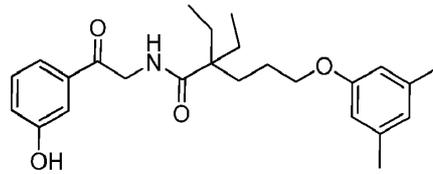
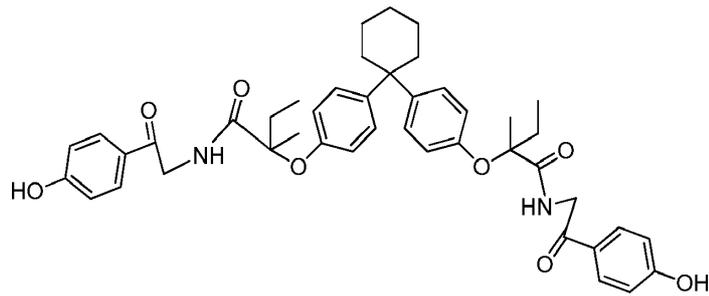
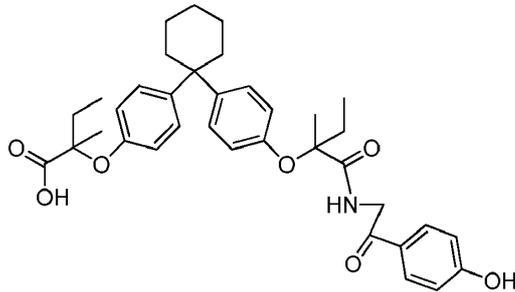
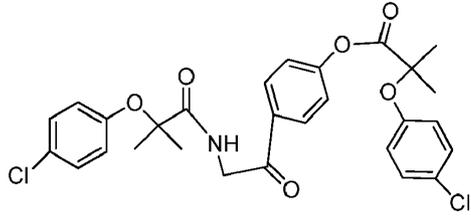
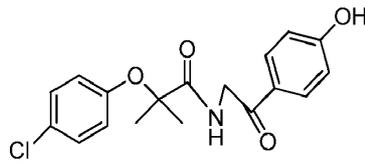
4. Compuestos representados por la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₂ y R₈ son 2,5-dimetilfenilo.

5. Compuestos representados por la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₃, R₄, R₆ y R₇ son metilo.

6. Compuestos representados por la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que tanto m como n es 3.

7. Compuestos representados por la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el halógeno se selecciona de cloro o bromo.
8. Compuestos representados por la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₅ es hidrógeno.
9. Compuestos representados por la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los compuestos se seleccionan de:





14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto para la utilización según la reivindicación 13 y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en forma de comprimido, píldora, polvos, líquido, suspensión, emulsión, gránulo, cápsula, supositorio o ampolla.
- 5