

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 052**

51 Int. Cl.:

A61K 31/09 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2009 PCT/US2009/060679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10045361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2009 E 09821200 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2346498**

54 Título: **Métodos para reducir partículas de LDL pequeñas y densas**

30 Prioridad:

17.10.2008 US 106483 P

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

09.05.2019

73 Titular/es:

**CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7575 Gateway Boulevard, Suite 110
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**KARPF, DAVID B.;
KRAUSS, RONALD M.;
CHOI, YUN-JUNG;
WANG, XUEYAN y
GREGOIRE, FRANCINE M.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 712 052 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

Métodos para reducir partículas de LDL pequeñas y densas

5 **Antecedentes de la invención**

La relación causal entre los niveles aumentados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo de cardiopatía coronaria (CHD) ha sido bien establecida (Kanel, W.B. et al., *Ann Intern Med*, 74:1-12 (1971); 4S Trial 1994; Shepherd 1995; WOSCOPS Trial 1998; Sacks 1998; Pedersen 1998)). Sin embargo, se sabe desde hace tiempo
10 que muchos individuos con colesterol LDL elevado nunca experimentan enfermedad arterial coronaria (EAC), mientras que una parte significativa de individuos con EAC prematura tienen niveles normales de colesterol LDL (Kanel, W.B., *Am J Cardiol*, 76:69C-77C (1995)).

Un factor de riesgo aterogénico adicional identificado en 1982 es el tamaño y la densidad de las partículas de LDL,
15 que se pueden utilizar para definir subclases de LDL específicas en sujetos individuales (Krauss, R.M. and Burke, D.J., *J Lipid Res*, 23:97-104 (1982)). En el primer estudio de control de casos basado en la población para explorar esta hipótesis, se asoció una predominancia de partículas de LDL pequeñas y densas (que definen el patrón B de LDL) se asoció con un aumento de 3 veces del infarto de miocardio (IM) (Austin, M.A. et al., *JAMA*, 260:1917-21 (1988)). Posteriormente, estudios más grandes de control de casos encontrados en pacientes con EAC prematura tuvieron un
20 menor tamaño de partículas de LDL que los controles (Campos, H. et al., *Arterioscler Thromb*, 12:187-95 (1992)) o partículas de LDL más pequeñas y más densas que los controles (Coresh, J. et al., *J Lipid Res*, 34:1687-97 (1993)). Los hombres con EAC angiográficamente demostrada tuvieron concentraciones más altas de LDL pequeñas y densas que los hombres comparables sin EAC, con una relación de probabilidades de 4,5 ($p < 0,01$); la proporción de probabilidades fue incluso más alta (6,9, $p < 0,001$) en los hombres con IM previo en comparación con los controles
25 sanos (Griffen, B.A. et al., *Atherosclerosis*, 106:241-53 (1994)).

Los hallazgos significativos de estos estudios de control de casos que relacionan el patrón B de LDL (predominancia de LDL pequeñas y densas) con un riesgo aumentado de EAC e IM se ha confirmado más recientemente en varios estudios prospectivos grandes utilizando un diseño anidado de control de casos, incluidos el Physicians Health Study
30 (Stampfer, M.J. et al., *JAMA*, 276:882-8 (1996)), el Stanford Five City Project (Gardner, C.D. et al., *JAMA*, 276:875-81 (1996)), y el Quebec Cardiovascular Study (Lamarche, B. et al., *Circulation*, 95:69-75 (1997)). Un predominio de LDL pequeñas y densas está fuertemente asociado con EAC, independientemente de los factores de riesgo coronario tradicionales (Austin, M.A. et al., *JAMA*, 260:1917-21 (1988); Austin, M.A. et al., *Curr Opin Lipidol*, 5:395-403 (1994); Stampfer, M.J. et al., *JAMA*, 276:882-8 (1996); Bjornheden, T. et al., *Atherosclerosis*, 123:43-56 (1996); Lamarche, B. et al., *Circulation*, 95:69-75 (1997); Koba, S. et al., *Am Heart J*, 144:1026-35 (2002); Moon, J-Y et al., *Cardiology*,
35 108:282-289 (2007)). También se ha demostrado que las LDL pequeñas y densas son un factor de riesgo significativo para AEC prematura en mujeres, independientemente de la edad, estado menopáusico, tabaquismo, hipertensión, diabetes y nivel de colesterol LDL (Kamigaki, A.S. et al., *Am J Epidemiol*, 153(10):939-45 (2001)). Se ha relacionado también un tamaño pequeño de partículas de LDL con el riesgo de desarrollar aterosclerosis según se evalúa por
40 angiografía coronaria (Swinkels, D.W. et al., *Atherosclerosis*, 77:59-67 (1989); Tornvall, P. et al., *Atherosclerosis*, 90:67-80 (1991); Tornvall, P. et al., *Circulation*, 88:2180-9 (1993); Rajman, I. et al., *Atherosclerosis*, 125:231-42 (1996)). Rajman, I. et al., *Br J Pharmacol*, 48:125-33 (1999)). Se ha demostrado que las terapias que reducen la cantidad de LDL pequeñas y densas y/o aumentan el colesterol HDL reducen el riesgo de eventos cardíacos (The Coronary Drug Project Research Group, Clofibrate and niacin in coronary heart disease, *JAMA*, 231:360-81 (1975);
45 Marais, A.D., *Curr Opin Lipidol*, 11:597-602 (2000); Otvos, J.D. et al., *Atherosclerosis*, 160:41-8 (2002)).

La aterogenicidad de partículas de LDL pequeñas y densas parece resultar de varios mecanismos potenciales, incluyendo: susceptibilidad aumentada a la oxidación; permeabilidad vascular mejorada; afinidad reducida para (y por lo tanto, aclaramiento por) el receptor de LDL; cambios conformacionales en apo B dentro de las partículas pequeñas
50 y densas; la clara asociación de esta subfracción de LDL con resistencia a la insulina/síndrome metabólico; y la asociación de este patrón de LDL con hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL (Austin, M.A. and Edwards, K.L., *Curr Opin Lipid*, 7(3):167-71 (1996)). Adicionalmente, la fracción de partículas de LDL pequeñas y densas está fuertemente correlacionada con los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] (Moon, J-Y et al., *Cardiology*, 108:282-289 (2007)), un factor de riesgo cardiovascular conocido (Dahlen, G.H. et al., *Circulation*, 74:758-65 (1986); Terres, W. et al., *Circulation*, 91:948-50 (1995); Hahnmann, H.W. et al., *Atherosclerosis*, 144:221-8 (1999); Uusimaa, P. et al., *Heart Vessels*, 16:37-41 (2002)). Lp(a) está también correlacionada con el nivel de fosfolípidos oxidados, que pueden desempeñar un papel en la patofisiología de la aterosclerosis (Tsimikas, S. et al., *J Am Cell Cardiol*, 41:360-70 (2003)).

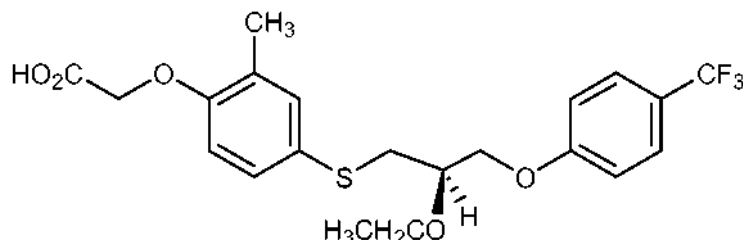
Pocos fármacos actualmente disponibles, aumentan significativamente el tamaño de partículas de LDL y reducen la densidad de partículas de LDL. La clase más ampliamente utilizada de agentes reductores de lípidos, las "estatinas"
60 tienden a reducir el tamaño de partículas de LDL y aumentan la densidad, probablemente debido a la regulación positiva de los receptores de LDL que tienen una mayor afinidad hacia las partículas de LDL grandes y de baja densidad (Rajman, I. et al., *Br J Pharmacol*, 48:125-33 (1999)). Sin embargo, tres clases de fármacos parecen reducir las partículas de LDL aterogénicas pequeñas y densas. El ácido nicotínico reduce claramente las LDL pequeñas y densas, en gran medida gracias a la reducción de niveles de triglicéridos, solo con reducciones modestas en el diámetro de partículas de LDL en individuos con niveles de triglicéridos normales (Griffen, B.A. et al., *Eur J Clin Invest*,

22:383-90 (1992); Superko, H.R. y Krauss, R.M., *Atherosclerosis*, 95:69-76 (1992)). De manera similar, los fibratos reducen el nivel de partículas de LDL pequeñas y densas en pacientes con hiperlipidemia combinada (Tsai, M.Y. et al., *Atherosclerosis*, 95:35-42 (1992); Bruckert, E. et al., *Atherosclerosis*, 100:91-102 (1993); Yuan, J. et al., *Atherosclerosis*, 110:1-11 (1994)), pero no en pacientes con hipercolesterolemia pero niveles de triglicéridos normales (Yuan, J. et al., *Atherosclerosis*, 110:1-11 (1994)). Finalmente, las tiazolidinonas (TZD) han demostrado constantemente aumentos en el tamaño de partículas de LDL y disminuciones en la densidad de partículas de LDL, lo que parece estar relacionado con mejoras en la sensibilidad de insulina pero no con reducciones en hipertrigliceridemia (Tack, C.J.J. et al., *Diabetes care*, 21:796-9 (1998); Freed, M.I. et al., *Am J Cardiol*, 90:947-52 (2002); Winkler, K. et al., *Diabetes Care*, 26:2588-94 (2003); Shadid, S. et al., *Atherosclerosis*, 188:370-6 (2006)).

Oliver W R et al, *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, National Academy Of Sciences, EE. UU., vol. 98, n. 9, 24 de abril de 2001 (24-04-2001), páginas 5306-5311, se refiere al agonista delta selectivo del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, que se dice que promueve el transporte inverso del colesterol. El documento WO 2006/020916 A2 se refiere a moduladores de PPAR y su preparación. El documento WO 2004/092117 A1 describe compuestos de fenilo sustituido con para-sulfonilo como moduladores de PPAR. El documento US 2006/014785 A1 se refiere a triazoles sustituidos bicíclicos como moduladores de PPAR y métodos para su preparación. Zhang et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Pergamon, Elsevier Science, GB, vol. 17, n. 14, 19 de junio de 2007 (2007-06-19), páginas 3855-3859, describen ácidos para-alquiltiofenoxiacéticos como agonistas PPARdelta potentes y selectivos. El documento US 2006/058393 A1 se refiere a ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos. El documento WO 2007/033231 A2 se refiere a sales de lisina de derivados del ácido 4-((fenoxialquil) tio)-fenoxiacético. El documento WO 2005/042478 A2 describe ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos. Wallace Jeanne M et al., *Journal of Lipid Research*, American Society For Biochemistry and Molecular Biology, Inc, EE. UU., vol. 46, n. 5, 1 de mayo de 2005, páginas 1009-1016 se refieren a los efectos de los agonistas alfa/delta del receptor activado por el proliferador de peroxisomas en el colesterol HDL en los monos terciopelo. Sprecher D L et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Lippincott Williams & Wilkins, EE. UU., vol. 27, n. 2, 1 de febrero de 2007, páginas 359-365, describen los efectos del colesterol en lipoproteínas de alta densidad en sujetos sanos a quienes se les administró un agonista delta del receptor activado por el proliferador de peroxisomas. U. Riserus et al., *Diabetes*, vol. 57, n. 2, 1 de octubre de 2007, páginas 332-339, describen el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) que promueve la reversión de múltiples anomalías metabólicas, reduciendo el estrés oxidativo y aumentando la oxidación de ácidos grasos en los hombres moderadamente obesos.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es de fórmula II:



o una sal del mismo, para el uso en un método para reducir la cantidad de partículas de LDL pequeñas y densas en un ser humano que tiene diabetes, resistencia a la insulina, aterosclerosis, síndrome metabólico o dislipidemia, y un patrón I o B del tamaño de partículas de LDL, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto al ser humano, en donde el patrón del tamaño de partículas de LDL se cambia después de la administración: del patrón I al patrón A; o del patrón B al patrón I o A, en donde el patrón B del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante inferior a 25,75 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente; el patrón I de tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de 25,75 nm a 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente; y el patrón A de tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de más de 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene un nivel inferior de partículas de LDL-III después de la administración en comparación a antes de la administración. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un nivel inferior de partículas de LDL-IV después de la administración en comparación a antes de la administración.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene un patrón A del tamaño de partículas de LDL después de 10 días (por ejemplo, después de 20 días, por ejemplo, entre 10-100, 10-1000 días) después de la administración. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un patrón I del tamaño de partículas de LDL después de 10 días (por ejemplo, después de 20 días, por ejemplo, entre 10-100, 10-1000 días) después de la administración. En algunas realizaciones, el método comprende además medir el diámetro de las partículas de LDL del ser humano antes de la administración. En algunas realizaciones, el método comprende además medir el diámetro de partículas de LDL del ser humano

describe en el Ejemplo.

La figura 7 ilustra el porcentaje de pacientes que tienen el patrón A de LDL después de varios regímenes de tratamiento.

5 La figura 8 ilustra el porcentaje de pacientes que tienen el patrón B o I de LDL después de varios regímenes de tratamiento.

10 La figura 9 ilustra la cantidad de lanosterol, desmosterol y latosterol (todos productos intermedios de colesterol) en la sangre de los individuos después de la administración del Compuesto II.

La figura 10 ilustra el efecto del Compuesto II en la absorción de colesterol en ratones después de la administración del Compuesto II.

15 La figura 11 ilustra la absorción de fitoesteroles en seres humanos después de la administración del Compuesto II.

DEFINICIONES

20 "Diámetro de partículas de LDL" o "tamaño de partículas de LDL" se refiere al diámetro de partículas de LDL en la sangre. Véase, *por ejemplo*, Krauss, RM, et al., J. Lipid. Res. 23:97-104 (1982); Shen, MMS, et al., J. Lipid. Res. 22:235-244 (1981). Se conocen una variedad de métodos para medir el tamaño de partículas de LDL, incluyendo pero sin limitación, electroforesis en gel de gradiente (GGE por sus siglas en inglés) y movilidad iónica en el aire (AIM por sus siglas en inglés). Las partículas se pueden categorizar basándose en su diámetro. Por ejemplo, las partículas de

25 LDL pueden dividirse en cuatro categorías (I-IV), donde I es la partícula más grande y IV es la más pequeña. Utilizando el método de medición de AIM, LDL-I corresponde a partículas de diámetro de 21,99-23,80 nm, LDL-II corresponde a partículas de diámetro de 21,10-21,99 nm, LDL- III corresponde a partículas de diámetro de 20,17-21,10 nm, y LDL-IV corresponde a partículas de diámetro de 18,00-20,17 nm. Véase, *por ejemplo*, Berneis y Krauss, J. Lipid Res. 43:1363-1379 (2002).

30 En muchos individuos, un tamaño de partícula de LDL predomina (es decir, está presente en la cantidad más alta) en comparación con partículas de LDL de otros tamaños. El tamaño de partículas de LDL puede variar entre diferentes individuos. Las partículas más pequeñas se consideran factores de riesgo para algunas enfermedades que incluyen, pero sin limitación, enfermedad coronaria (*véase, por ejemplo*, Berneis y Krauss, J. Lipid Res. 43:1363-1379 (2002)).

35 Los individuos con una partícula de LDL predominante más pequeña (inferior a 25,75 nm como se mide por GGE) tienen el "patrón B", que están asociados con un peor diagnóstico. Los individuos con una partícula de LDL predominante (superior a 26,34 nm como se mide por GGE) tienen el "patrón A". Los individuos con un tamaño de partículas de LDL predominante entre el patrón A y el patrón B (es decir, un tamaño de partículas de LDL predominante de 25,75-26,34 nm según se mide por GGE) se denominan como teniendo el "patrón I."

40 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Una cantidad terapéuticamente eficaz incluye la cantidad que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad terapéuticamente

45 eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y de la edad, peso, *etc.*, del mamífero que se va a tratar.

Los términos "resistencia a la insulina" puede definirse generalmente como un trastorno del metabolismo de la glucosa. De manera más específica, la resistencia a la insulina puede definirse como la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica a través de un amplio intervalo de concentraciones produciendo menos efecto biológico que el esperado (*véase, por ejemplo*, Reaven, G. M., J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9: 387-406 y Flier, J. Ann Rev. Med. (1983) 34: 145-60). Las personas resistentes a la insulina tienen una capacidad disminuida de metabolizar apropiadamente la glucosa. Las manifestaciones de resistencia a la insulina incluyen una activación insuficiente de insulina de la absorción de la glucosa, la oxidación y el almacenamiento en el músculo y la represión de insulina inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. La resistencia a la insulina puede provocar o contribuir al síndrome ovárico poliquístico, tolerancia a la glucosa deteriorada (IGT por sus siglas en inglés), diabetes gestacional, hipertensión, obesidad, hipertrigliceridemia, aterosclerosis y una variedad de otros trastornos. Eventualmente, los individuos resistentes a la insulina pueden progresar hasta un punto en el que se alcanza un estado diabético. La asociación de la resistencia a la insulina con la intolerancia a la glucosa, un aumento de triglicéridos plasmáticos y una disminución de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, presión arterial elevada, hiperuricemia, partículas de lipoproteínas de baja densidad, más densas y más pequeñas, y niveles circulatorios más altos del inhibidor 1 activador del plasminógeno se ha denominado como "Síndrome X" (*véase, por ejemplo*, Reaven, G. M., Physiol. Rev. (1995) 75: 473-486), también conocido como "síndrome metabólico".

65 La "sensibilidad a la insulina" se refiere a la capacidad de una célula o tejido de responder a la insulina. Los individuos

que tienen resistencia a la insulina tienen sensibilidad a la insulina reducida en comparación con los individuos delgados sanos. Las respuestas incluyen, por ejemplo, absorción de la glucosa de una célula o tejido en respuesta a la estimulación con insulina. La sensibilidad puede determinarse a un nivel orgánico, tisular o celular. Por ejemplo, los niveles de glucosa en la sangre y en la orina después de una prueba de tolerancia a la glucosa son indicativos de la sensibilidad a la insulina. Otros métodos para medir la sensibilidad a la insulina incluyen, por ejemplo, medir la absorción de la glucosa (véase, por ejemplo, García de Herreros, A., y Birnbaum, M. J. J. Biol. Chem. 264, 19994-19999 (1989); Klip, A., Li, G., y Logan, W.J. Am. J. Physiol. 247, E291-296 (1984)), medir la velocidad de infusión de la glucosa (GINF por sus siglas en inglés) en el tejido tal como el músculo esquelético (véase, por ejemplo, Ludvik et al., J. Clin. Invest. 100:2354 (1997); Frias et al., Diabetes Care 23:64, (2000)) y medir la sensibilidad de la translocación de GLUT4 en respuesta a la insulina.

Los términos "diabetes mellitus" o "diabetes" significan una enfermedad o afección que se caracteriza generalmente por defectos metabólicos en la producción y utilización de glucosa que dan como resultado que no se mantengan los niveles apropiados de azúcar en el cuerpo. El resultado de estos defectos es glucosa en sangre elevada, denominada "hiperglucemia". Dos formas más importantes de diabetes son la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2. Como se ha descrito anteriormente, la diabetes de tipo 1 es generalmente el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. La diabetes de tipo 2 a menudo se produce frente a niveles normales o incluso elevados de insulina y puede ser el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de pacientes diabéticos de tipo 2 son resistentes a la insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, ya que la secreción de insulina no puede compensar la resistencia de los tejidos periféricos a responder a la insulina. Además, muchos pero no todos los diabéticos de tipo 2 son obesos. Otros tipos de trastornos de homeostasis de la glucosa incluyen tolerancia a la glucosa deteriorada, que es un estadio metabólico intermedio entre la homeostasis de la glucosa normal y la diabetes, y la Diabetes Mellitus gestacional, que es una intolerancia a la glucosa en el embarazo en mujeres sin historial previo de diabetes de tipo 1 o tipo 2.

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren a, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un índice de masa corporal (IMC) superior a 27,8 kg/m² para los hombres y 27,3 kg/m² para las mujeres (IMC equivale a peso (kg)/altura (m²). La obesidad está relacionada con una variedad de afecciones médicas que incluyen la diabetes y la hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes de tipo 2 (Véase, por ejemplo, Barrett-Conner, E., Epidemiol. Rev. (1989) 11: 172-181; y Knowler, et al., Am. J. Clin. Nutr. (1991) 53:1543-1551).

Descripción detallada de la invención

I. Introducción

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento sorprendente de que un agonista de PPAR delta de fórmula II es eficaz para reducir la cantidad de partículas de LDL pequeñas y densas en la sangre en los seres humanos. En particular, casi todos los pacientes tratados con el compuesto presentaron una distribución de partículas de LDL mejorada. De hecho, en un estudio inicial, después del tratamiento con dosis de 100 o 200 mg, cada paciente tratado con el compuesto tuvo un patrón A de la subclase de LDL (es decir, un diámetro de partículas de LDL pico superior a 263,4 Å), mientras que antes del tratamiento, los pacientes tenían una mezcla de patrones A, I (entre 263,4 y 257,5 Å) y B (inferior a 257,5 Å). Además, los niveles de colesterol LDL y Apolipoproteína B-100 disminuyeron en los pacientes con el compuesto, mientras que los niveles de HDL aumentaron. En vista de estos datos, el compuesto de fórmula II encuentra un beneficio particular en individuos que tienen un tamaño de partículas de LDL predominante pequeño (por ejemplo, patrón B o I).

II. Compuestos de la invención

Los métodos para disminuir el número de partículas de LDL pequeñas y densas en un ser humano se describen en el presente documento, así como los métodos para reducir los niveles de Apolipoproteína B-100, colesterol LDL y triglicéridos, aumentando los niveles de colesterol HDL e inhibiendo la síntesis y adsorción de colesterol, como se describe en el presente documento, utilizando un agonista de PPAR delta. Se conoce una amplia variedad de agonistas de PPAR delta, incluyendo, pero sin limitación, aquellos divulgados a continuación.

Los compuestos que se conocen por ser PPAR delta selectivos se conocen en la técnica, incluyendo, por ejemplo, el compuesto conocido como GW501516, por ejemplo, como se describe en el documento WO 01/00603, y el compuesto conocido como L-165,041, por ejemplo, como se divulga en la solicitud de patente europea 28063 y en el documento WO 97/28149.

Aparte de L-165016 y GW501516, se han informado numerosos compuestos en, por ejemplo, los documentos WO2002100351, WO0200250048, WO0179197, WO0246154, WO0214291 y la solicitud de patente japonesa n.º 2001-354671 como agonistas con actividad relativamente alta al subtipo PPAR δ . De manera adicional, Brown P J et al. informan de compuestos, por ejemplo, GW2433 (Brown P J, et al., Chem. Biol. 909-918 (1997)).

Sin embargo, el compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención es el compuesto mostrado en la Fórmula II:

- Fórmula II) se administra a un individuo que tiene un tamaño de partículas de LDL predominante inferior a 212,0 nm según se mide por AIM, y que cambia opcionalmente el tamaño de partículas de LDL predominante en el individuo a un tamaño superior a 212,0 nm según se mide por AIM. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención (es decir, el compuesto de Fórmula II) se administra a un individuo que tiene un tamaño de partículas de LDL predominante inferior a 208,8 nm según se mide por AIM, y que cambia opcionalmente el tamaño de partículas de LDL predominante en el individuo a un tamaño superior a 208,8 nm, y opcionalmente superior a 212,0 nm según se mide por AIM.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención (es decir, el compuesto de Fórmula II) se administra a un individuo que tiene una partícula de LDL-III predominante según se mide por AIM. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención (es decir, el compuesto de Fórmula II) se administra a un individuo que tiene una partícula de LDL-IV predominante según se mide por AIM.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de Apolipoproteína B-100 (por ejemplo, nivel en sangre) de al menos 130 mg/dl, por ejemplo, al menos 150 mg/dl, o 175 mg/dl, opcionalmente teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de Apolipoproteína B-100 de al menos 130 mg/dl en una cantidad y frecuencia suficientes para reducir el nivel de Apolipoproteína B-100, por ejemplo, desde más de 130 mg/dl hasta menos de 130 mg/dl en un periodo de tiempo (por ejemplo, 10, 20, 40, 70, 100 o más días) y/o para mantener un objetivo deseado de nivel de Apolipoproteína B-100, por ejemplo, de menos de 130 mg/dl, menos de 120 mg/dl, menos de 100 mg/dl, etc.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de colesterol no HDL (por ejemplo, nivel en sangre) de al menos 130 mg/dl, por ejemplo, al menos 150 mg/dl, opcionalmente teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de colesterol no HDL de al menos 130 mg/dl en una cantidad y frecuencia suficientes para reducir el nivel de colesterol no HDL, por ejemplo, desde más de 130 mg/dl hasta menos de 130 mg/dl, en un periodo de tiempo (por ejemplo, 10, 20, 40, 70, 100 o más días) y/o para mantener un objetivo deseado de nivel de colesterol no HDL, por ejemplo, de menos de 130 mg/dl.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de colesterol LDL (por ejemplo, un nivel de colesterol en sangre en ayunas) de al menos 130 mg/dl, por ejemplo, al menos 150 mg/dl, opcionalmente, teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene un nivel de colesterol de al menos 130 mg/dl en una cantidad y frecuencia suficientes para reducir el nivel de colesterol, por ejemplo, desde más de 130 mg/dl hasta menos de 110 mg/dl, en un periodo de tiempo (por ejemplo, 10, 20, 40, 70, 100 o más días) y/o para mantener un objetivo deseado de nivel de colesterol, por ejemplo, menos de 110 mg/dl.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene síndrome metabólico, opcionalmente teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL. El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólicos en una persona. Incluyen: (a) obesidad abdominal (tejido graso excesivo dentro y alrededor del abdomen); (b) dislipidemia aterogénica (trastornos de grasa en la sangre - triglicéridos altos, bajo colesterol HDL y alto colesterol LDL - que fomentan las acumulaciones de placas en las paredes arteriales); (c) presión arterial elevada; (d) resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa (el cuerpo no puede utilizar adecuadamente la insulina o el azúcar de la sangre); (e) estado protrombótico (por ejemplo, fibrinógeno alto o inhibidor 1 activador de plasminógeno en la sangre); y (f) estado proinflamatorio (por ejemplo, proteína C reactiva elevada en la sangre).
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene diabetes o que es resistente a la insulina, opcionalmente teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL, y/o un nivel de colesterol no HDL superior o igual a 130 mg/dl.
- En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que tiene aterosclerosis, opcionalmente teniendo también un patrón B o I del tamaño de partículas de LDL. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se administra a un individuo que no tiene aterosclerosis, pero que tiene opcionalmente el patrón B o I del tamaño de partículas de LDL.
- En algunas realizaciones, se evalúa a un individuo (por ejemplo, un ser humano) para el tamaño de partículas de LDL, nivel de Apolipoproteína B-100, nivel de colesterol LDL, nivel de triglicéridos, resistencia a la insulina, y/o tolerancia a la glucosa antes de, durante un tratamiento, y/o después de la administración de un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención. Dichas pruebas son útiles, por ejemplo, para identificar inicialmente individuos que obtendrán un beneficio máximo de los compuestos, así como para controlar la eficacia del tratamiento y opcionalmente, para determinar que el tratamiento puede mejorarse por un tratamiento modificado o alternativo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el tratamiento del individuo se cambia después de la determinación del tamaño de partículas

de LDL, nivel de Apolipoproteína B-100, nivel de colesterol LDL, nivel de triglicéridos, resistencia a la insulina, y/o tolerancia a la glucosa.

5 La medición de los niveles en sangre de Apolipoproteína B-100, colesterol LDL, nivel de triglicéridos, tamaño de partículas de LDL u otros factores sanguíneos se determinan generalmente a partir de una muestra de sangre de un individuo en ayunas.

10 Dos métodos ejemplares para determinar el tamaño de partículas de LDL incluyen los métodos de electroforesis en gel de gradiente (GGE) y movilidad iónica en el aire (AIM). Mientras que se cree que dos métodos producen sustancialmente los mismos resultados, hasta el punto de que haya una diferencia en los dos métodos, AIM se debería utilizar para determinar el tamaño de partículas de LDL a menos que se indique lo contrario. GGE se describe en Krauss y Burke, J Lipid Res. 23:97-104 (1982) y La Belle, et al., J. Lipid Res.38 690-700 (1997). AIM se describe en Caulfield, et al., Clin. Chem. 54:1307-1316 (2008).

15 **IV. Formulaciones y administración**

De acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de PPAR delta (es decir, un compuesto de Fórmula II) puede utilizarse, por ejemplo, para disminuir la cantidad de partículas de LDL pequeñas, reducir los niveles de Apolipoproteína B- 100 en la sangre, reducir los niveles de colesterol LDL en la sangre, reducir los niveles de triglicéridos, aumentar los niveles de HDL colesterol y/o reducir la síntesis y/o absorción de colesterol según se describe en el presente documento.

25 Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir los compuestos de Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o un precursor hidrolizable de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto se mezcla con transportadores o excipiente(s) aceptables en una cantidad terapéuticamente eficaz.

30 El compuesto de Fórmula (II) que es para el uso de acuerdo con la presente invención puede incorporarse en una variedad de formulaciones para la administración terapéutica. De manera más particular, los agonistas de PPAR delta, que incluyen el compuesto de Fórmula (II), pueden formularse en composiciones farmacéuticas por combinación con transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, pastas, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles. Como tal, la administración de los compuestos se puede lograr de varias maneras, incluyendo la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intratraqueal. Además, el compuesto se puede administrar en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, los compuestos se pueden administrar en un liposoma.

40 El compuesto de Fórmula (II) puede formularse con excipientes, diluyentes o transportadores comunes y comprimirse en comprimidos o formularse como elixires o soluciones para la administración oral conveniente o administrarse por las vías intramuscular o intravenosa. Los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica y se pueden formular como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. El compuesto de Fórmula (II) se puede administrar solo o se puede utilizar en combinación con otros compuestos conocidos.

45 Las formulaciones adecuadas para el uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) Philadelphia, Pa., 17th ed.). Además, para una breve revisión de métodos para la administración de fármacos, véase, Langer, Science (1990) 249:1527-1533. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse de una manera conocida por los expertos en la materia, es decir, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Los siguientes métodos y excipientes son simplemente ilustrativos y no son limitativos en modo alguno.

50 Para la inyección, se puede formular el compuesto en preparaciones disolviéndolas, suspendiéndolas o emulsionándolas en un disolvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otros similares, glicéridos ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, por ejemplo, en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera que va a permearse. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

60 Para la administración oral, el compuesto de Fórmula II se puede formular fácilmente al combinarse con transportadores farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Dichos transportadores permiten que el compuesto se formule como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral pueden obtenerse mezclando el compuesto con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos y núcleos de grageas. Los excipientes adecuados

son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como la polivilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como el alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar combinaciones distintas de dosis de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina así como cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con la carga tal como la lactosa, aglutinantes tales como los almidones y/o lubricantes tales como el talco o el estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar, formuladas de una forma convencional.

Para la administración por inhalación, el compuesto para el uso de acuerdo con la presente invención se administra convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados o de inhaladores sin propelente en polvo seco. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

El compuesto se puede formular para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosa adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. De manera alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

El compuesto también puede formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases tales como manteca de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros glicéridos, todos los cuales se funden a temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto puede formularse también como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga duración pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, el compuesto puede formularse con materiales poliméricos adecuados o hidrófobos (por ejemplo en forma de una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

De manera alternativa, se pueden emplear otros tipos de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportadores de administración para fármacos hidrófobos. En una realización preferida actualmente, se pueden emplear liposomas de larga circulación, es decir, encubiertos. Dichos liposomas se describen generalmente en Woodle, et al., pat. de EE. UU. n.º 5.013.556. El compuesto también puede administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración, tales como los descritos en las patentes de EE. UU. n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123 y 4.008.719.

También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque normalmente

a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, se puede administrar el compuesto utilizando una liberación sostenida, como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos tipos de materiales de liberación sostenida han quedado establecidos y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas horas hasta más de 100 días.

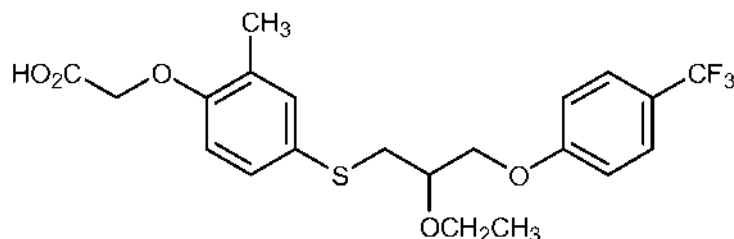
Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender transportadores o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Los ejemplos de dichos transportadores o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, la manera de administración y el criterio del médico que prescribe. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra claramente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Para el compuesto para el uso de acuerdo con la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares o modelos animales.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica del compuesto descrito en el presente documento puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población). La relación de la dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren generalmente compuestos que muestren altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificaciones que no es tóxico para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación pueden seleccionarse por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Finigl et al. 1975 En: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Cap. 1).

La cantidad de compuesto activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Las dosificaciones ejemplares dependerán por supuesto del compuesto utilizado. Como guía general, las dosis unitarias adecuadas para el compuesto para el uso de acuerdo con la presente invención pueden, por ejemplo, contener entre 10 mg hasta aproximadamente 3000 mg del compuesto activo, por ejemplo, una dosis unitaria entre 50 mg y aproximadamente 1500 mg, por ejemplo, una dosis unitaria entre 50 y aproximadamente 500 mg. Como se divulga en los ejemplos, 50, 100, y 200 mg de dosis de



son eficaces para mejorar, por ejemplo, el tamaño de partículas de LDL en los pacientes.

Las dosis unitarias (tales como las mencionadas anteriormente) se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero opcionalmente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación diaria para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,1 a aproximadamente 250 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación ejemplar es 5 a aproximadamente 250 mg por kg de peso del sujeto por administración y dicha terapia puede extenderse durante varias semanas o meses y en algunos casos, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud en general, sexo y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y ruta de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se han administrado anteriormente; y la gravedad de la enfermedad particular que se está sometiendo a la terapia, como lo entienden bien los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser una de 10 a aproximadamente 1500 mg de comprimido tomado una vez al día o una cápsula de liberación prolongada múltiples veces al día o una vez o comprimido que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto del principio activo. En algunas realizaciones, se proporciona una

dosificación de 10, 25, 50, 100, 200, o 300 mg al día. El efecto de liberación prolongada puede obtenerse mediante materiales en cápsulas que se disuelven a diferentes valores de pH, por cápsulas que se liberan lentamente por la presión osmótica o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

- 5 Puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que el clínico o médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con una respuesta del paciente individual.

10 El compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos.

Los métodos son conocidos en la técnica para determinar dosis eficaces para fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas divulgadas o las combinaciones de fármacos divulgadas, si se formulan o no en la misma composición. Para fines terapéuticos, los términos "cantidad conjuntamente eficaz" como se utiliza en el presente documento, significa esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca una respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (es decir, inhibiendo la aparición o progresión de un trastorno), los términos "cantidad conjuntamente eficaz" se refiere a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o la progresión de un trastorno según lo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Por lo tanto, las combinaciones de dos o más fármacos se puede emplear en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente, terapéutica o profilácticamente eficaz; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutico o profiláctico cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica cuando se administran juntos.

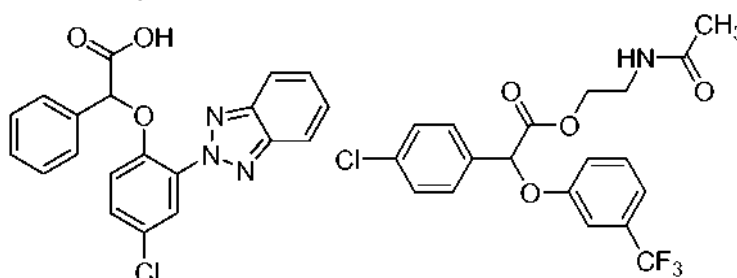
30 Agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina de tiazolidinadiona y sin tiazolidinadiona, que reducen la resistencia a la insulina periférica aumentando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana, así como sulfonilureas (por ejemplo, gliburida), biguanidas (por ejemplo metformina), inhibidores de DPP-4 (por ejemplo, sitagliptina), análogos de incretina (por ejemplo, exenatida), meglitinidas (por ejemplo, Nateglinida), e inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa).

Algunos de los siguientes agentes se conocen por unirse y activar el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas del receptor nuclear (PPAR γ) que aumenta la transcripción de los genes específicos sensibles a la insulina. Ejemplos de agonistas de PPAR-gamma son las tiazolidinadionas tales como: (1) rosiglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piudinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodioato(1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piudinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocido como AVANDIA[™]; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona); (2) pioglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piudinil) etoxi)fenil)metil)-, monohidrocloruro, (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piudinil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocido como AC- TOS[™], ZACTOS[™], o GLUSTIN[™]; también conocido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, hidrocloruro de pioglitazona (USAN[™])); (3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocido como NOSCAL[™], REZULIN[™], ROMOZIN[™], o PRELAY[™]; también conocido como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132x); (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona o 5-((6-((2-fluorofenil)metoxi)-2-naftalenil) metil)-2,4-tiazolidinadiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona, también conocido como MCC-555 o neoglitazona); y (5) 5-BTZD.

Además, las no tiazolidinadionas que actúan como agentes sensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716; isoxazolidina-3,5-diona, 4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4) metil-); (2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi --N-(4-trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil), metil)-2-metoxi-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil) benzamida); y (3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoil- fenil)-O-(2-(5-metil -2-fenil-4-oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

Otros agentes se conocen también por tener actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonista de PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o PPAR delta/gamma. Los ejemplos se enumeran a continuación: (1) AD 5075; (2) R 119702 (hidrocloruro de (+)-5-(4-(5-Metoxi- 1H-benzimidazol-2-ilmetoxi) bencil)tiazolin-2,4-diona, o CI 1037 o CS 011); (3) CLX-0940 (agonista alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas/agonista del receptor gamma activado por el receptor del proliferador de peroxisomas); (4) LR- 90 (ácido 2,5,5-tris (4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico, agonista de PPARdelta/y); (5) Tularik (agonista de PPAPy); (6) CLX-0921 (agonista de PPAPy); (7) CGP-52608 (agonista de PPAR); (8) GW-409890 (agonista de PPAR); (9) GW-7845 (agonista de PPAR); (10) L-764406 (agonista de PPAR); (11) LG-101280 (agonista de PPAR); (12) LM-4156 (agonista de PPAR); (13) Risarestat (CT-112); (14) YM 440 (agonista de PPAR); (15) AR-H049020 (agonista de PPAR); (16) GW 0072 (ácido 4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis (fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil)butil)benzoico); (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544); (18) NN 2344 (DRF 2593); (19) NN 622 (DRF 2725); (20) AR-H039242 (AZ-242); (21) GW 9820 (fibrato);

- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino) etil)-L-tirosina, conocido como GW 2331, agonista de PPAR α/γ); (23) SB 219994 (ácido (S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2 (S)-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfaS)-, agonista de PPAR α/γ); (24) L-796449 (agonista de PPAR α/γ); (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, 1-metiletil éster, conocido como TRICOR™, LIPCOR™, LIPANTIL™, LIPIDIL™ MICRO agonista de PPAR alfa); (26) GW- 9578 (agonista de PPAR alfa); (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/ γ); (28) GW-0207 (agonista de PPAR γ); (29) LG-100641 (agonista de PPAR γ); (30) LY-300512 (agonista de PPAR γ); (31) NID525-209 (NID-525); (32) VDO-52 (VDO-52); (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas); (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas); (35) bexaroteno (ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN™, TARGRETYN™, TARGREXIN™; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y (36) GW-1536 (agonista PPAR alfa/ γ).
- 15 En algunas realizaciones, el agonista de PPAR delta para su uso de acuerdo con la presente invención se combina con un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



- 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de acuerdo con la fórmula correcta anterior puede ser el racemato, el isómero (+) isómero o el isómero (-). Los métodos para hacer tales compuestos se enseñan en la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. n. 20030220399. Los métodos para resolver los derivados del ácido alfa-(fenoxi)fenilacético se enseñan en la publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. n.º 20050033084.

- (B) Otros agentes sensibilizadores de la insulina incluyen, pero sin limitación: (1) INS-1 (D-quirositol o D-1, 2, 3, 4, 5, 6- hexahidroxociclohexano); (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1B); (3) inhibidores de glucógeno sintasa quinasa- 3 (GSK3); (4) agonistas del adrenoceptor beta 3 adrenoceptor tales como ZD 2079 (cloruro de (R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenil) amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140; (5) inhibidores de glucógeno fosforilasa; (6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa; (7) picolinato crómico, sulfato de vanadilo (oxisulfato de vanadio); (8) KP 102 (compuesto de órgano-vanadio); (9) polinicotinato crómico; (10) agonista del canal de potasio NN 414; (11) YM 268 (5,5'-metileno-bis (1,4-fenileno)bismetilfenobis (tiazolidina-2,4-diona); (12) TS 971; (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol-); (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol (2,1-b)oxazol-5 (6H)-ona); (15) S 15261 (éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etilico del ácido (-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)benzoico); (16) AZM 134 (Alizyme); (17) ARIAD; (18) R 102380; (19) PNU 140975 ácido (1-(hidracinoiminometil)hidracino)acético; (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidracinoiminometil)hidracino)acético; (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidinadiona); (22) MXC 3255; (23) MBX 102; (24) ALT 4037; (25) AM 454; (26) JTP 20993 (diéster dimetilico del ácido 2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi) bencil-malónico); (27) Dexlipotam (ácido 5 (R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa lipoico o ácido (R)-tióctico; (28) BM 170744 (ácido 2,2-Dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico); (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi) benzotien-7-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona); (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2- feniloxazol-4-il)etoxi) benzotien-7-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona); (31) CRE 16336 (EML 16336); (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil) -2 (S)-(propilamino)propiónico); (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)fenil)metil)tiazolidina-2, 4-diona); (34) DRF 554158; (35) DRF-NPCC; (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, o CLX 0901; (37) inhibidores de IkkappaB Quinasa (IKK B) (38) estimuladores de p38 MAPK inhibidores de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (39) fosfatidil-inositida trifosfato (40) inhibidores del receptor de reciclaje de la insulina (41) moduladores del transportador 4 de glucosa (42) antagonistas de TNF- α (43) antagonistas del antígeno 1 de diferenciación de células plasmáticas (PC-1) (44) inhibidores de proteína de unión a lípidos de adipocitos (ALBP/aP2) (45) fosfoglicanos (46) Galparan; (47) Receptron; (48) factor de maduración de las células insulares; (49) factor de potenciación de insulina (IPF o factor 1 de potenciación de insulina); (50) somatomedina C acoplada con la proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine); (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanin, producido por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical; (52) inhibidores de la glucosa- 6 fosfatasa; (53) proteína de transporte de glucosa en ácidos grasos; (54) antagonistas del receptor de glucocorticoides; y (55) moduladores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

- (C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la absorción de glucosa. Ejemplos incluyen metfomina tales como: (1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformin-DepoMed, Metformin-

Biovail Corporation, o METFORMIN™ GR (polímero de retención gástrica de metformina)); y (2) hidrocloreto de metformina (monohidrocloreto de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE™, o GLUCOPHAGE XR™).

5 (D) Los inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando de este modo la digestión de los hidratos de carbono. Los hidratos de carbono no digeridos se descomponen posteriormente en el intestino, lo que reduce el pico de glucosa postprandial. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: (1) acarbosa (D-glucosa, O-4,6-didesoxi-4-(((1S-(1alfa,4alfa,5beta,6alfa))-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-, también conocido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY™, PRECOSE™, GLUCOR™, PRANDASE™, GLUMIDA™, o ASCAROSE™); (2) Miglitol (3,4,5- piperidinatriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- o (2R,3R,4R,5S)-1-(2- hidroxietil)-2-(hidroximetil-3,4,5-piperidinatriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAY- GLITOL™, DIASTABOL™, GLYSET™, MIGLIBAY™, MITOLBAY™, PLUMAROL™); (3) CKD-711 (O-4-desoxi- 4-((2,3-epoxi-3-hidroximetil-4,5,6-trihidroxiciclohexano-1-il)-amino)-alfa-b-glucopiranosil-(1-4)-alfa -D- glucopiranosil (1-4)-D-glucopiranosil); (4) emiglitato (éster etílico del ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1- piperidinil)etoxi)benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542); (5) MOR 14 (3,4,5-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-1-metil-, (2R-(2alfa,3beta,4alfa,5beta))- , también conocido como N-metildeoxinojirimicina o N- metilmoranolina); y(6) Voglibose (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil) amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol,3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2--C-(hidroximetil)-, también conocido como A 71100, AO 128, BASEN™, GLUSTAT™, VOGLISTAT™.

(E) Las insulinas incluyen insulinas regulares o de corta actuación, de actuación intermedia y de larga duración, insulina no inyectable o insulina inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfokinina (D-quirositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores de la secuencia de aminoácidos naturales y moléculas imitadoras pequeñas de insulina (miméticas de insulina), y moduladores de endosoma. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: (1) Biotá; (2) LP 100; (3) (SP-5-21)-oxobis (1- pirrolidinacarbonitioato-S,S') vanadio, (4) insulina aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID™, NOVOMIX™, o NOVOLOG™); (5) insulina detemir (29B-(N-6-(1-oxotetradecil)-L-lisina humana)-(1A-21A), (1B-29B)-Insulina o NN 304); (6) insulina lispro ("insulina humana 28B-L-lisina-29B- L-prolina", o Lys(B28), análogo de insulina humana Pro(B29), también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG™, HUMALOG™ MIX 75/25, o HUMALOG™ MIX 50/50); (7) insulina glargina ((A21-glicina, B31-arginina, B32-arginina) insulina HOE 901 humana, también conocida como LANTUS™, OPTISULIN™); (8) suspensión de insulina zinc, extendida (Ultralente), también conocida como HUMULIN™ U o ULTRALENTE™; (9) suspensión Insulina Zinc (Lente), una suspensión de insulina 70 % cristalina y 30 % amorfa, también conocida comoLENTE ILETIN™ II, HUMULIN™ L, o NOVOLIN™ L; (10) HUMULIN™ 50/50 (50 % isofano insulina y 50 % inyección de insulina); (11) HUMULIN™ 70/30 (70 % de insulina NPH isofana y 30 % de inyección de insulina), también conocida como NOVOLIN™ 70/30, NOVOLIN™ 70/30 PenFill, NOVOLIN™ 70/30 Precargada; (12) suspensión de insulina isofano tal como NPHILETIN™ II, NOVOLIN™ N, NOVOLIN™ N PenFill, NOVOLIN™ N Precargada, HUMULIN™ N; (13) inyección de insulina regular tal como ILETIN™ II Regular, NOVOLIN™ R, VELOSULIN™ BR, NOVOLIN™ R PenFill, NOVOLIN™ R Precargada, HUMULIN™ R, o Regular U-500 (Concentrado); (14) ARIAD™; (15) LY 197535; (16) L-783281; y (17) TE-17411.

(F) Moduladores de la secreción de insulina tales como: (1) péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y sus miméticos; (2) péptido glucosa-insulinotrópico (GIP) y sus miméticos; (3) exendina y sus miméticos; (4) inhibidores de dipeptilproteasa (DPP o DPPIV) tales como (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidinacarbonitrilo, 1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetilo), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237); (4b) P 3298 o P32/98 (di-(3N-((2S, 3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina)fumarato); (4c) TSL 225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico); (4d) Valina pirrolidida (valpyr); (4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y análogos de los mismos; (4f), SDZ, 272 070 (1 -(L-Valil)pirrolidina); (4 g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C; (4h) Nitrilos de dipéptido (2-cianopirrolodidas); (4i) inhibidores de CD26; y (4j) SDZ 274-444; (5) antagonistas de glucagón tales como AY-279955; y (6) agonistas de amilina que incluyen, pero sin limitación, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

55 El presente compuesto también puede aumentar la sensibilidad a la insulina con poco o ningún aumento en el peso corporal que el que se encuentra con el uso de los agonistas existentes de PPAR gamma. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas duales de PPAR alfa/gamma.

60 El presente compuesto también puede aumentar el metabolismo de grasas y/o lípidos, proporcionando un método para la pérdida de peso, pérdida de peso graso, reducción del índice de masa corporal, reducción de lípidos (tal como reducción de triglicéridos), o tratamiento de la obesidad o el estado de estar con sobrepeso. Ejemplos de agentes reductores de lípidos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados de ácidos fibrícos, ácido nicotínico, e inhibidores de HMGCoA reductasa. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR™, ZOCOR™, PRAVACHOL™, LESCOL™, y MEVACOR™, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y formas de liberación prolongada de los mismos, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así

como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid, y Tricor.

- Ejemplos de agentes de reducción de la presión arterial incluyen agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzyliline, Hilorel, Hytrin, Minipress, y Minizide) bloqueadores adrenérgicos alfa/beta (tales como Coreg, Normodyne, y Trandate), bloqueadores del canal de calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de angiotensina 11 (tales como Atacand, Avapro, Cozaar, y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, y Zebeta), vasodiladores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat, y Sorbitrato), y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).
- 15 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración crónica de un compuesto para el uso de acuerdo con la invención.

Ejemplos

20 **Ejemplo 1: Compuesto II afecta a las concentraciones de subclases de partículas de LDL**

Las concentraciones en el plasma elevadas de lipoproteína de baja densidad (LDL) aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, los perfiles de lipoproteínas relativamente ricos en partículas de LDL pequeñas y densas (subclase patrón B) según se determinan por Movilidad iónica en el aire, se asocian con un mayor riesgo que aquellos que consisten principalmente en partículas de LDL grandes y flotantes (subclase patrón A). Se ha demostrado que el compuesto de Fórmula II, un activador de PPAR delta, aumento de manera eficaz el tamaño de partícula de LDL predominante, en parte al disminuir la cantidad de partículas de LDL más pequeñas.

Treinta y seis sujetos masculinos sanos fueron tratados con el compuesto de Fórmula II a 50, 100, y 200 mg durante 21 días. Para determinar los tamaños de partícula de lipoproteínas en los sujetos antes y después de la administración del compuesto, se utilizaron los métodos de electroforesis en gel de gradiente (GGE) y movilidad iónica en el aire (AIM).

La GGE se realizó esencialmente como se describe en Krauss y Burke, J Lipid Res. 23:97-104 (1982) y La Belle, et al., J. Lipid Res.38 690-700 (1997) como sigue:

los diámetros de partículas de LDL se determinaron mediante electroforesis en gel de gradiente de poliacrilamida al 2- 14 % no desnaturizante en tampón Tris 0,09 M/borato 0,08 M (pH 8,3), EDTA 3 mM a 8-10 °C. Las muestras (plasma entero) se sometieron a electroforesis a 40 V durante 15 min, después 80 V durante 15 min, y después a 125 V durante 24 h para permitir que todas las partículas alcanzaran sus límites de exclusión. Los geles se tiñeron para la proteína con Sudan Black y se escanearon a 555 nm con un densitómetro Transidyne RFT. Los tamaños de partículas se calcularon a partir de una curva de calibración utilizando una mezcla de protylin de referencia de alto peso molecular (Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), perlas de látex de 380 A (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA) y calibradores de lipoproteínas que se congelan a -80 °C y se incluyeron en cada ensayo de gel. Las muestras de plasma, almacenadas a -80 °C y utilizadas como controles para los procedimientos de análisis en gel de gradiente, se analizaron por duplicado en cada gel. El tamaño de partícula de picos de LDL en los controles se midieron dentro de ± 2 A (coeficiente de variación, ± 1 %).

AIM se realizó esencialmente como se describe en Caulfield, et al., Clin. Chem. 54:1307-1316 (2008), generalmente de la siguiente manera:

Preparación de muestras:

Las muestras o controles de suero se mezclaron brevemente mediante la mezcla en vórtice, luego 5 μ l de muestra o control se mezclaron con 20 μ l de un agente de eliminación de albúmina [7,5 g/l de dextrano verde reactivo 19 (RGD), Sigma-Aldrich; 2,5 g/l de sulfato de dextrano, Sigma-Aldrich; y 0,5 g/l de EDTA, Spectrum Chemicals] y se incubaron en hielo durante 15 minutos. Después de la incubación, la mezcla de muestra se cubrió con 200 μ l óxido de deuterio (Medical Isotopes) en un tubo de ultracentrifuga 42.2 (Beckman Coulter). Las muestras se ultracentrifugaron a 10 °C durante 135 min a 223 000 g (42 000 rpm), y después se eliminó la parte superior de 85 μ l (es decir, la fracción lipídica) de la muestra. Las muestras se diluyeron 1:800 para el análisis de HDL utilizando 25 mmol/l de acetato de amonio, 0,5 mmol/l de hidróxido de amonio, pH 7,4. Para el análisis de LDL, las muestras se diluyeron 1:200 con el mismo diluyente que contiene 5 μ g/ml de sulfato de dextrano para ayudar a prevenir que las partículas de LDL se adhieran a las superficies capilares. Las diluciones finales se realizaron en placas de 96 pocillos profundos y se colocaron en un automuestreador Leap HTLC Pal (Eksigent) con la pila enfriada mantenida a 6 °C.

Análisis de lipoproteínas:

El automuestreador se conectó al generador de electropulverización (Model 3480; TSI) por medio de capilar de sílice desactivado por metilo (50 µm i.d.; SGE). Se introdujo el flujo mediante bombas nano-LC (Eksigent) que ejecutan una fase móvil de 25 mmol/l de acetato de amonio, 0,5 mmol/l de hidróxido de amonio, pH 7,4. Por medio de una unión metálica capilar (Upchurch Scientific), un automuestreador inyectó 10 µl de muestra a 6 µl /min en un capilar de transferencia (desactivado con metilo, SGE, 50 µm, 33 cm de largo). Se aplicó alto voltaje (2,1 kV) a la unión capilar metálica situada 33 cm aguas arriba de la unidad de electropulverización. El cono Taylor de electropulverización se monitorizó visualmente y amperométricamente para asegurar la estabilidad. Después de que la muestra rellenara el capilar y alcanzara la cámara de electropulverización, el flujo se redujo a 200 nL/min y el proceso de registro de datos comenzó. El gas (que contenía aproximadamente 5 % de CO₂) que fluía en la cámara de electropulverización se reguló a 1,6 L/min. Las partículas electropulverizadas pasaron a través de una cámara de carga de partículas y después se introdujeron en el analizador de movilidad diferencial (DMA por sus siglas en inglés). Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 7.259.018. El tiempo de escaneo fue 2 min y cubrió un intervalo de partícula de 17,2 a 542,0 Å. Después de completar un escaneo, los datos para los intervalos específicos de las partículas que corresponden a las subclases de lipoproteínas se agruparon mediante la suma de las partículas en un conjunto predeterminado de tramos de 0,1-s que correspondió a subclases particulares, y se determinó el tamaño de partículas de LDL predominante (diámetro modal).

Resultados

El análisis de los lípidos de las muestras de dosis ascendentes múltiples (MAD por sus siglas en inglés) en fase I indicó que MBX-8025 redujo significativamente el colesterol LDL y la Apolipoproteína B (Figura 1).

Para comprender mejor el mecanismo de acción del compuesto de Fórmula II ("Compuesto II"), las muestras de plasma del pretratamiento (día 1) y post-tratamiento (día 21) se analizaron para determinar el tamaño de partículas de LDL mediante electroforesis en gel de gradiente. El patrón A, B, o I de la subclase de LDL se asignó a cada muestra de sujeto de acuerdo con el tamaño del diámetro de partículas de LDL (Patrón A: >263,4 Å, patrón I: 257,5-263,4 Å, patrón B: <257,5 Å).

Se observó una relación inversa entre la concentración de triglicéridos en el plasma y el diámetro de LDL pico (es decir, predominante) en las muestras del día 21. Como se muestra en las figuras 2, 3, y 4, el tratamiento con el compuesto II aumentó el tamaño de partículas de LDL predominante, redujo la proporción de partículas de LDL pequeñas y por lo tanto cambió el patrón B o I del tamaño de partículas de LDL predominante de LDL al patrón A de LDL en la dosificación de 50, 100 y 200 mg. El compuesto II no afectó al tamaño de partículas de VLDL pero afectó a las distribuciones de partículas de LDL en forma dependiente de la dosis. La figura 5 ilustra el efecto del Compuesto II después de 21 días en subclases de partículas de LDL.

Se realizó un segundo estudio clínico para determinar el efecto del compuesto de Fórmula II sobre el tamaño de partículas de LDL en sujetos con sobrepeso. Los sujetos en este estudio tenían los siguientes criterios: no diabéticos; no tratados o tratados con dieta, con lípidos en ayunas en un cribado inicial y visita 2 (después de 4 semanas de inicio): TG ≥ 150 pero ≤ 550 mg/dl; LDL ≥ 130 pero ≤ 280 mg/dl; HDL ≤ 60 mg/dl;. Los sujetos fueron varones con una circunferencia de cintura mayor de 95,5 cm (38") o mujeres con una circunferencia de cintura mayor de 83,8 cm (33"). Los datos se generaron en este segundo estudio a partir de 181 sujetos.

La tabla I muestra el número de sujetos que tienen el patrón de LDL indicado antes o después del período de tiempo indicado después del principio del tratamiento. Por ejemplo, en el grupo de placebo, al principio del estudio, 10 sujetos tuvieron patrón A de LDL, 3 sujetos tuvieron patrón I de LDL y 16 sujetos tuvieron patrón B de LDL. Después de 8 semanas con placebo, solo hubo 6 sujetos con patrón A de LDL y 13 sujetos con patrón B de LDL. De los 28 sujetos que permanecieron en el estudio en el grupo de placebo, hubo una pérdida neta de sujetos con patrón A de LDL. En contraste, en la cohorte tratada con 50 mg de Compuesto II, a las 4 semanas y 8 semanas de tratamiento, el número de sujetos con el patrón A menos atrogénico aumentó de 8 a 24 y 25, respectivamente, con una caída similar en el número del patrón B. El tratamiento con 100 mg de Compuesto II tuvo resultados similares con una gran reducción en los sujetos con el patrón B y un aumento en el número de sujetos con el patrón A. Estos resultados fueron superiores a un grupo de control tratado con la estatina, Atorvastatina (LIPITOR).

	Tiempo	Patrón A	Patrón I	Patrón B
Placebo	Semana 0	10	3	16
	Semana 4	11	4	13
	Semana 8	6	8	13
MBX-8025 50 mg	Semana 0	8	7	13
	Semana 4	24	0	3
	Semana 8	25	2	2
MBX-8025 100 mg	Semana 0	6	7	20

	Tiempo	Patrón A	Patrón I	Patrón B
	Semana 4	25	4	1
	Semana 8	25	2	2
Atorvastatina (ATV) 20 mg	Semana 0	9	5	15
	Semana 4	12	6	10
	Semana 8	13	3	13
MBX-8025 50 mg/20 mg ATV	Semana 0	13	0	16
	Semana 4	26	3	0
	Semana 8	24	3	0
MBX-8025 100 mg/ 20 mg ATV	Semana 0	9	1	17
	Semana 4	25	1	1
	Semana 8	23	2	2

Los datos anteriores también se resumen en las figuras 7-8. La figura 7 muestra que el porcentaje de individuos con patrón A de LDL se redujo con el tiempo cuando se trataron con un placebo pero aumentó drásticamente cuando se administró el Compuesto II. La figura 8 muestra que el porcentaje de individuos con el patrón B de LDL aumentó con el tiempo cuando se trataron con un placebo pero se redujo drásticamente cuando se administró el Compuesto II.

Los resultados de varios marcadores de química sanguínea de este estudio se muestran en la figura 6. Entre otras cosas, estos datos muestran que Apo B-100, LDL, colesterol total y triglicéridos se redujeron después de la administración con el Compuesto II mientras que los niveles de HDL aumentaron. Esta última observación es interesante ya que la Atorvastatina no tuvo efecto en los niveles de HDL. Estos datos muestran que el Compuesto II sería particularmente beneficioso para individuos que requieren o que por el contrario se beneficiarían de un aumento de los niveles de HDL.

Ejemplo 2: El Compuesto II afecta a la síntesis del colesterol

Una serie de experimentos se realizó para determinar el efecto del Compuesto II en la síntesis del colesterol. El Compuesto II se administró a sujetos humanos y el efecto en el éster de colesterol, acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT) y Lecitina-colesterol aciltransferasa (LACAT) se determinó después de 21 días. El tratamiento redujo las concentraciones de colesterol de una forma dependiente de la dosis. El efecto del tratamiento pareció similar entre los ésteres de colesterol derivados de ACAT y LCAT, indicando una reducción en el sustrato de colesterol.

Como se muestra en la figura 9, Lanosterol, desmosterol y latosterol son los productos intermedios de la síntesis de colesterol más importantes y todos disminuyeron de una manera dependiente de la dosis lo que indica una disminución de la síntesis del colesterol con el tratamiento.

Ejemplo 3: El Compuesto II afecta a la absorción del colesterol

Este estudio se diseñó para examinar el efecto del Compuesto II en la absorción del colesterol intestinal en ratones utilizando el método de proporción de isótopos fecales duales. Ratones C57BL/6 machos de ocho semanas de edad se alimentaron con alimento estándar para ratones (control) sin colesterol añadido (dieta Harlan Teklad T.8604) ad libitum. Los ratones se asignaron al azar en grupos de cinco: 1) control, agua introducida por sonda a diario; 2) compuesto II introducido por sonda a diario (en agua) con una dosis de 3 mg/kg; 3) compuesto II introducido por sonda a diario (en agua) a una dosis de 10 mg/kg; 4) ezetimiba introducida por sonda a diario (en aceite de maíz) a una dosis de 5 mg/kg; 5) compuesto II alimentado a diario como aditivo de dieta a una dosis de aproximadamente 15 mg/kg. Los ratones se alojaron individualmente y se controlaron a diario para el consumo de alimentos y el peso corporal. Después de ocho días de alimentación/administración de fármaco, (y 1 hora después de la introducción del fármaco por sonda), los animales sin ayunar y sin anestésiar se hicieron sangrar y se aisló el plasma y se congeló instantáneamente a -80 °C para el envío y medición de las concentraciones de Compuesto II y sus metabolitos. Al día siguiente (día 9), se introdujo fármaco o control por sonda a los ratones. Una hora después, se introdujo por sonda a cada ratón aceite de MCT que contenía [¹⁴C]colesterol y [³H]sitostanol. Los ratones se alojaron individualmente en jaulas metabólicas y se alimentaron ad libitum y se continuó la introducción por sonda cada fármaco a diario. Se recogieron heces a diario de cada animal durante un periodo de 4 días. Para cada ratón individual, las heces de 4 días se agruparon, secaron, saponificaron, extrajeron y contaron.

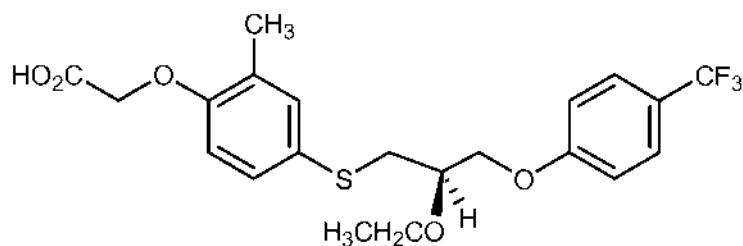
Se determinó la absorción de colesterol intestinal en ratones C57BL/6 pareados por edad y género mediante el método de proporción de isótopos duales fecales. Se encontró que los ratones C57BL/6 de control absorbieron 33,9 % del [¹⁴C]colesterol. Véase, Figura 10. El tratamiento con el compuesto II introducido por sonda a una dosis de 3 mg/kg/d dio como resultado un cambio no significativo (-8 %) en la absorción del colesterol en comparación con el control. En contraste, el tratamiento con el compuesto II mediante la introducción por sonda de una dosis de 10 mg/kg/d dio como resultado una reducción significativa del 29,4 % en la absorción del colesterol en comparación con el control. El tratamiento con el compuesto II como un aditivo de la dieta a una dosis aproximada de 15 mg/kg/d dio como resultado

una reducción incluso mayor en la absorción del colesterol en comparación con el control (-45 %, $p < 0,0006$). Este cambio no fue significativamente diferente de la dosis de 10 mg/kg/d. Como un control positivo, ezetimiba a una dosis de 5 mg/kg/d dio como resultado una reducción significativa del 56,4 % en la absorción del colesterol ($p < 0,0000005$). El análisis estadístico entre los grupos se evaluó mediante la prueba t de Student no pareada. La pertinencia estadística se definió como una probabilidad de dos colas de menos de 0,05.

En otro experimento, los sujetos humanos recibieron una dosis oral de Compuesto II en el día 1 y a diario después, y se evaluó el efecto del fármaco en día 21. Los fitoesteroles se absorben poco de la dieta, pero se absorben proporcionalmente con el colesterol de la dieta y por lo tanto sirven como buenos marcadores de la absorción del colesterol. Como se muestra en la figura 11, β -sitosterol y campesterol disminuyeron significativamente de una manera dependiente de la dosis lo que indica una reducción en la absorción del colesterol con el tratamiento. El estigmasterol no se vio afectado significativamente por el tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es



5

o una de sus sales,

para su uso en un método para disminuir la cantidad de partículas de LDL pequeñas y densas en un ser humano que tiene diabetes, resistencia a la insulina, aterosclerosis, síndrome metabólico o dislipidemia, y un patrón I o B del tamaño de partículas de LDL, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto al ser humano, en donde el patrón del tamaño de partículas de LDL cambia después de la administración:

10

del patrón I al patrón A; o

del patrón B al patrón I o A;

15

en donde

el patrón B del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de menos de 25,75 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente;

el patrón I del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de 25,75 nm a 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente; y

20

el patrón A del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de más de 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente.

25

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde el ser humano tiene un nivel inferior de partículas de LDL-III o partículas de LDL-IV después de la administración en comparación con la administración anterior, en donde las partículas de LDL-III son partículas de LDL que tienen un diámetro de 20,17 nm a 21,10 nm según se mide por movilidad iónica en el aire, y en donde las partículas de LDL-IV son partículas de LDL que tienen un diámetro de 18,00 nm a 20,17 nm según se mide por movilidad iónica en el aire.

30

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el ser humano tiene un patrón A del tamaño de partículas de LDL después de 10 días de administración.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el ser humano tiene el patrón I del tamaño de partículas de LDL después de 10 días de administración;

35

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el ser humano tiene un patrón B del tamaño de partículas de LDL antes de la administración; o

6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el ser humano tiene un patrón I del tamaño de partículas de LDL antes de la administración.

40

7. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los niveles en sangre de Apolipoproteína B-100 se reducen al menos un 10 % después de 10 días de administración.

45

8. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la absorción del colesterol se reduce al menos un 5 %, al menos un 10 % o al menos un 20 % después de 10 días de administración.

9. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la síntesis del colesterol se reduce al menos un 5 %, al menos un 10 % o al menos un 20 % después de 10 días de administración.

50

10. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los niveles en sangre de colesterol LDL se reducen al menos un 15 % después de 10 días de administración.

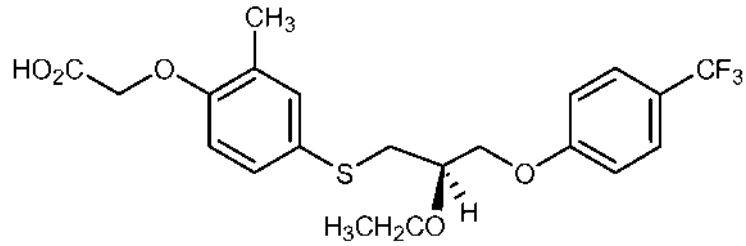
55

11. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los niveles en sangre de triglicéridos se reducen al menos un 20 % después de 10 días de administración.

12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los niveles en sangre

de colesterol HDL aumentan al menos un 5 % después de 10 días de administración.

13. Un compuesto que es



5 o una de sus sales,
 para su uso en un método para disminuir los triglicéridos y los niveles en sangre de LDL en un ser humano que tiene diabetes, resistencia a la insulina, aterosclerosis, síndrome metabólico o dislipidemia, y un patrón I o B del tamaño de partículas de LDL, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho
 10 compuesto al ser humano, en donde el patrón del tamaño de partículas de LDL cambia después de la administración:

del patrón I al patrón A;
 o del patrón B al patrón I o A

15 en donde

el patrón B del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de menos de 25,75 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente;
 el patrón I del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de 25,75 nm a 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente; y
 20 el patrón A del tamaño de partículas de LDL es un tamaño de partículas de LDL predominante de más de 26,34 nm según se mide por electroforesis en gel de gradiente.

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, que comprende además la administración de una estatina al ser humano, opcionalmente en donde la estatina es atorvastatina.
 25

FIG. 1

Efecto del Compuesto II en colesterol LDL y Apolipoproteína B

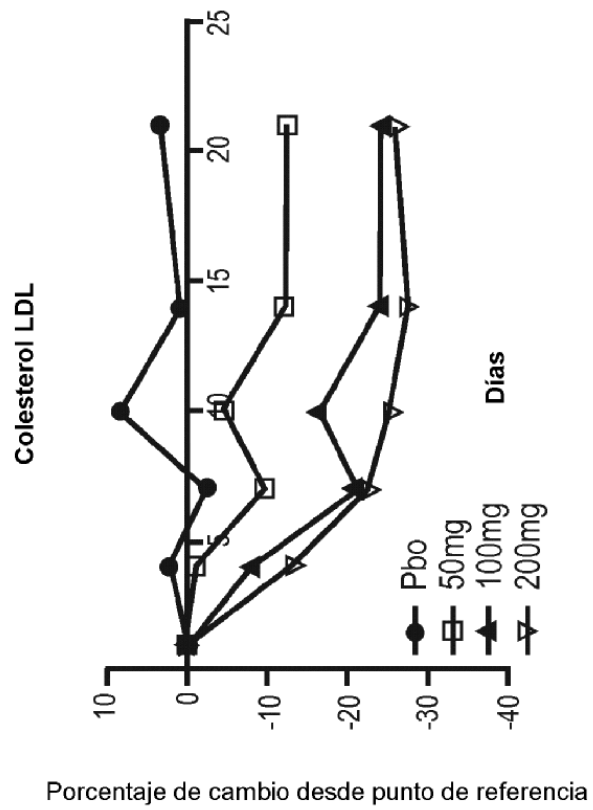
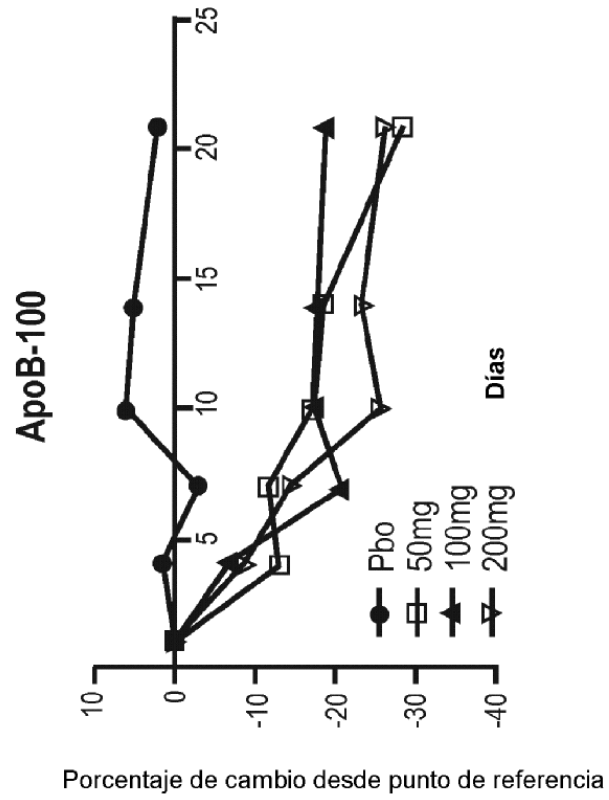


FIG. 2

Cambios en el diámetro de LDL pico en el día 1 y día 21 después del tratamiento con el Compuesto II

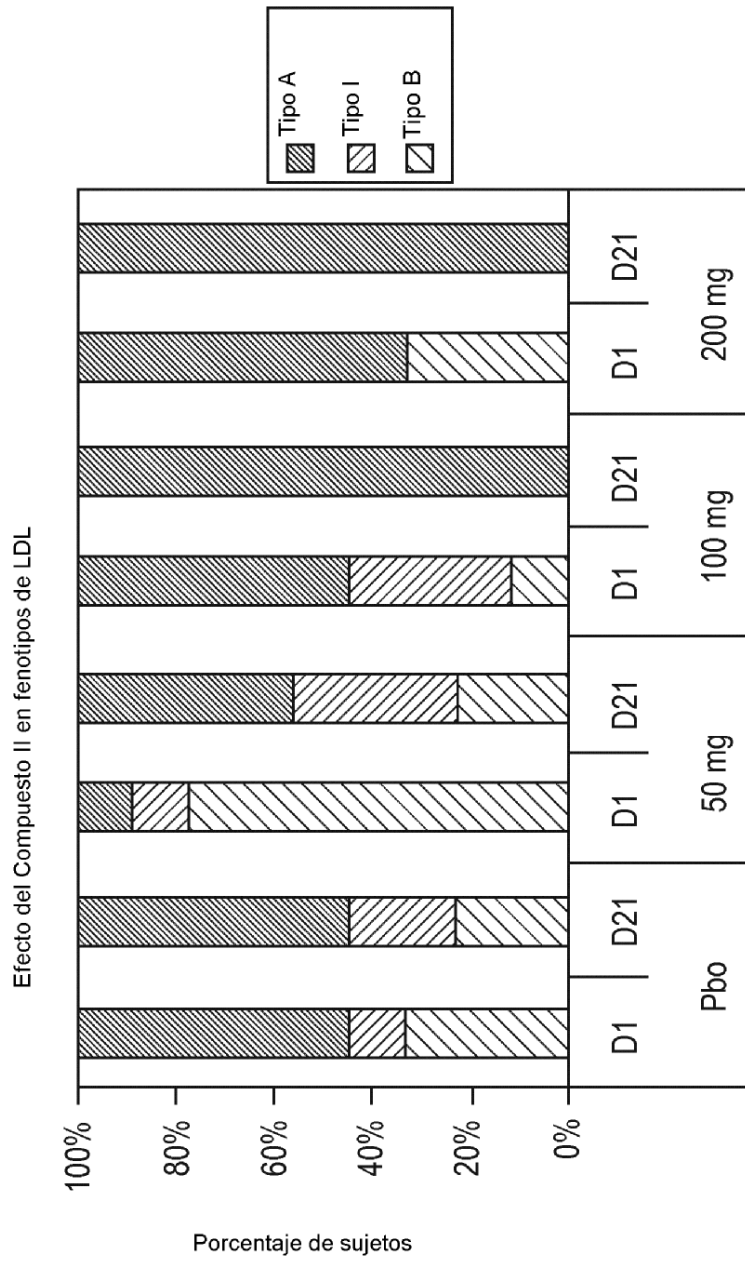


FIG. 3
 El tratamiento con el Compuesto II cambió la distribución de partículas de LDL de una manera dependiente de la dosis la distribución de partículas de LDL determinada por AIM.

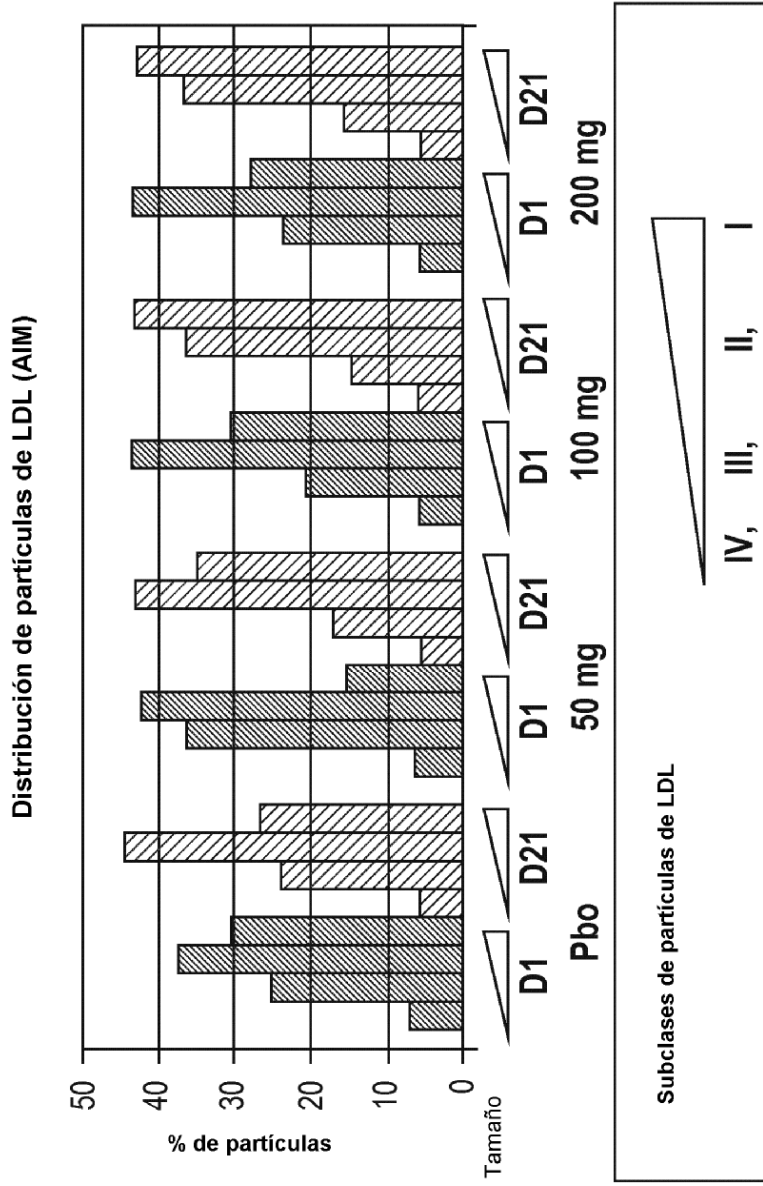


FIG. 4

Efecto del Compuesto II en los cambios del fenotipo de LDL en 21 días.

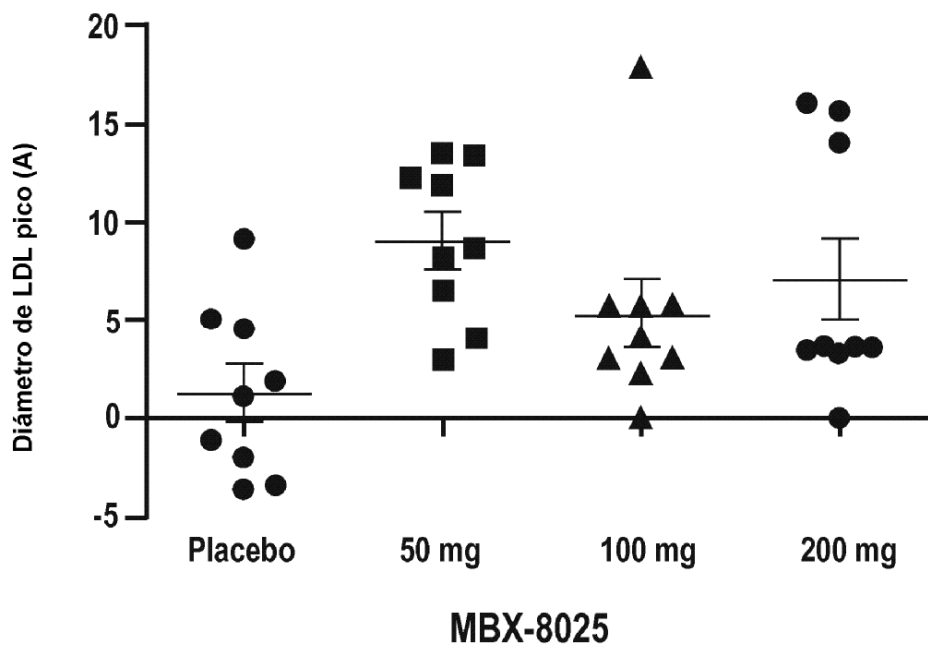
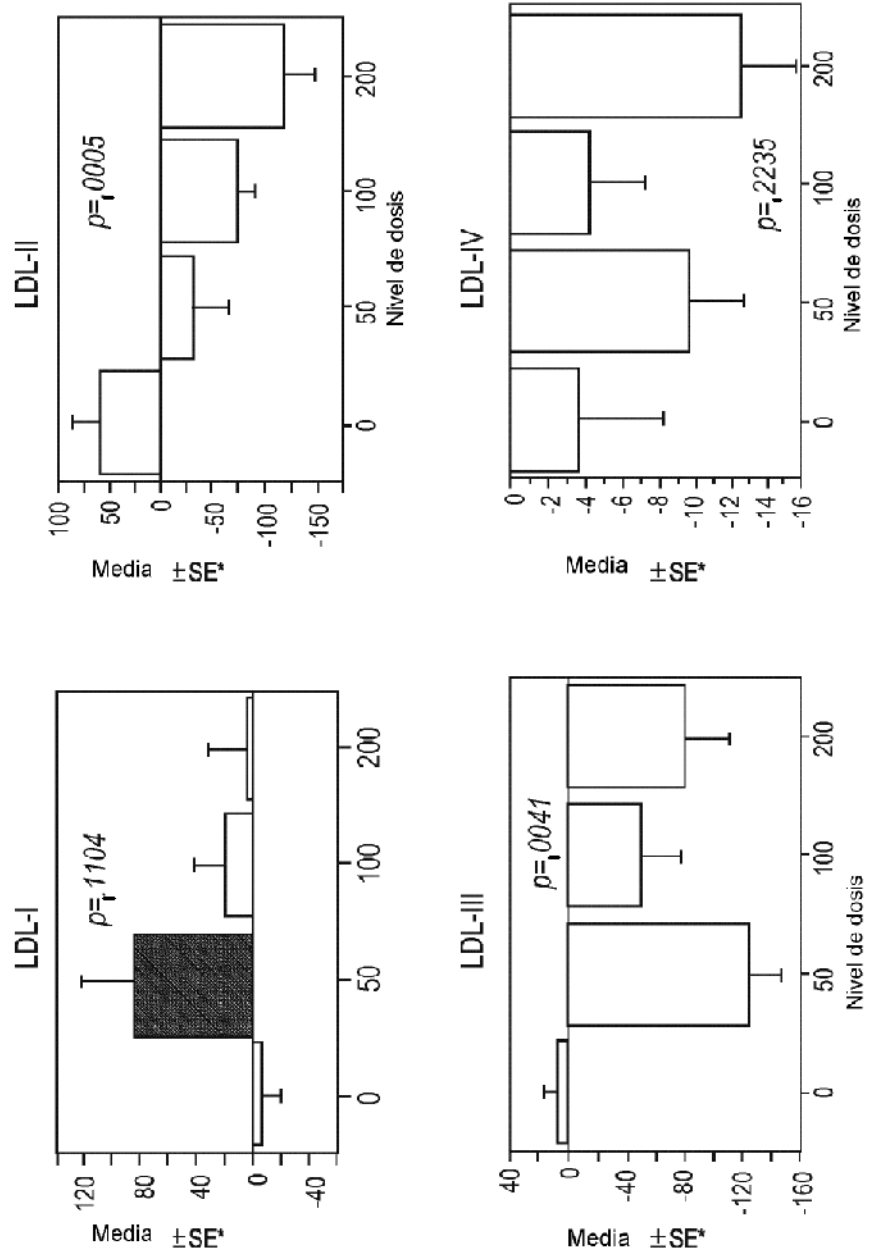


FIG. 5
Efectos en las concentraciones de las subclases de LDL (nmol/l)



*Diferencia: Día 21 menos Día 1

FIG. 6

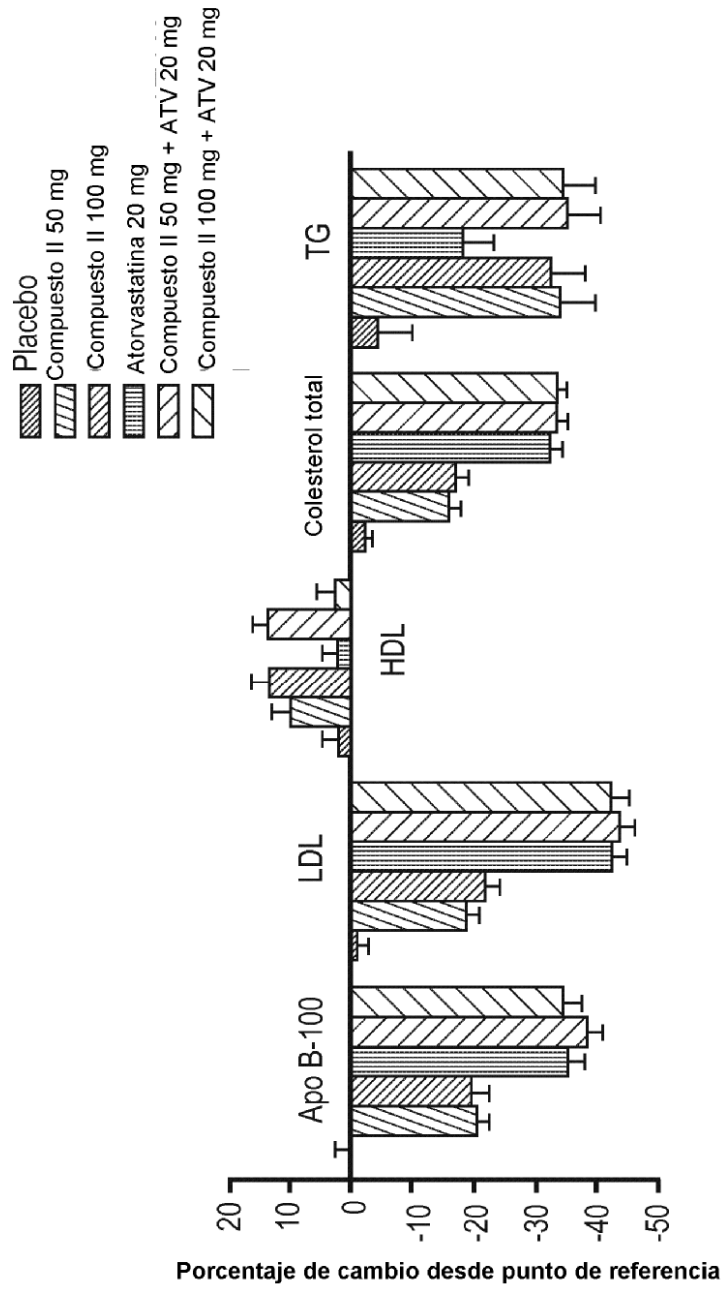


FIG. 7

Efecto del Compuesto II ("C-II") en el fenotipo de LDL

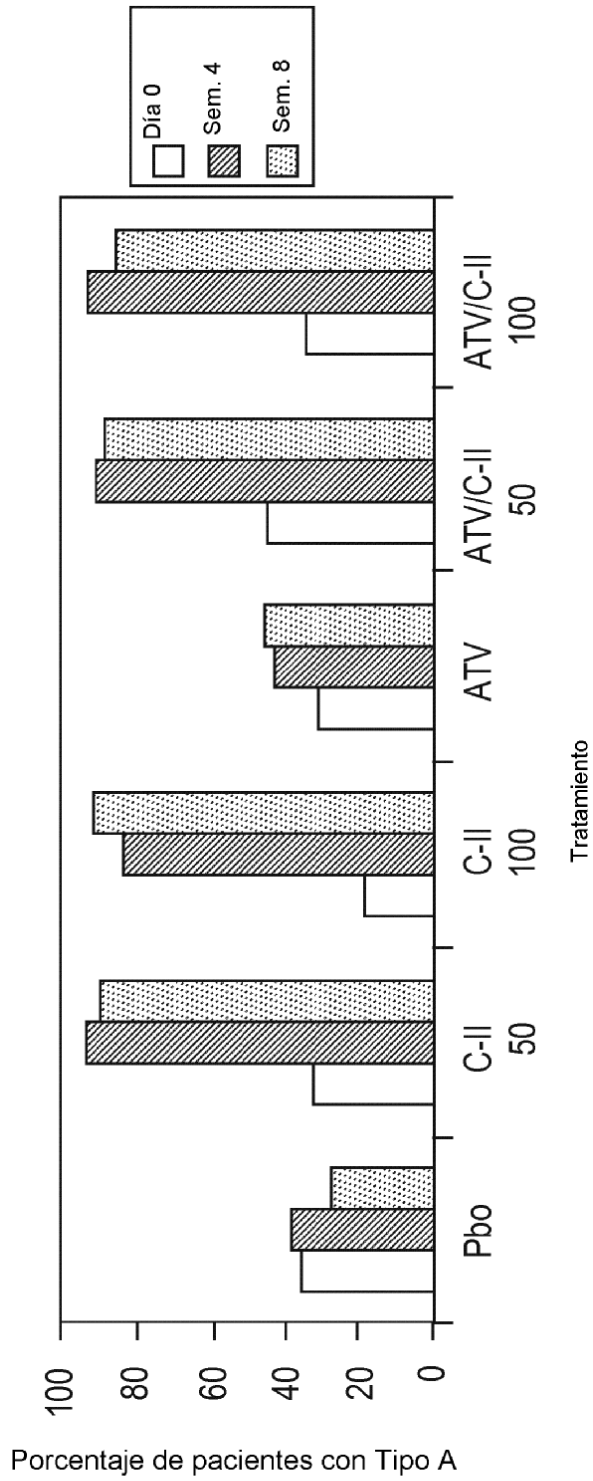


FIG. 8

Efecto del Compuesto II ("C-II") en el fenotipo de LDL

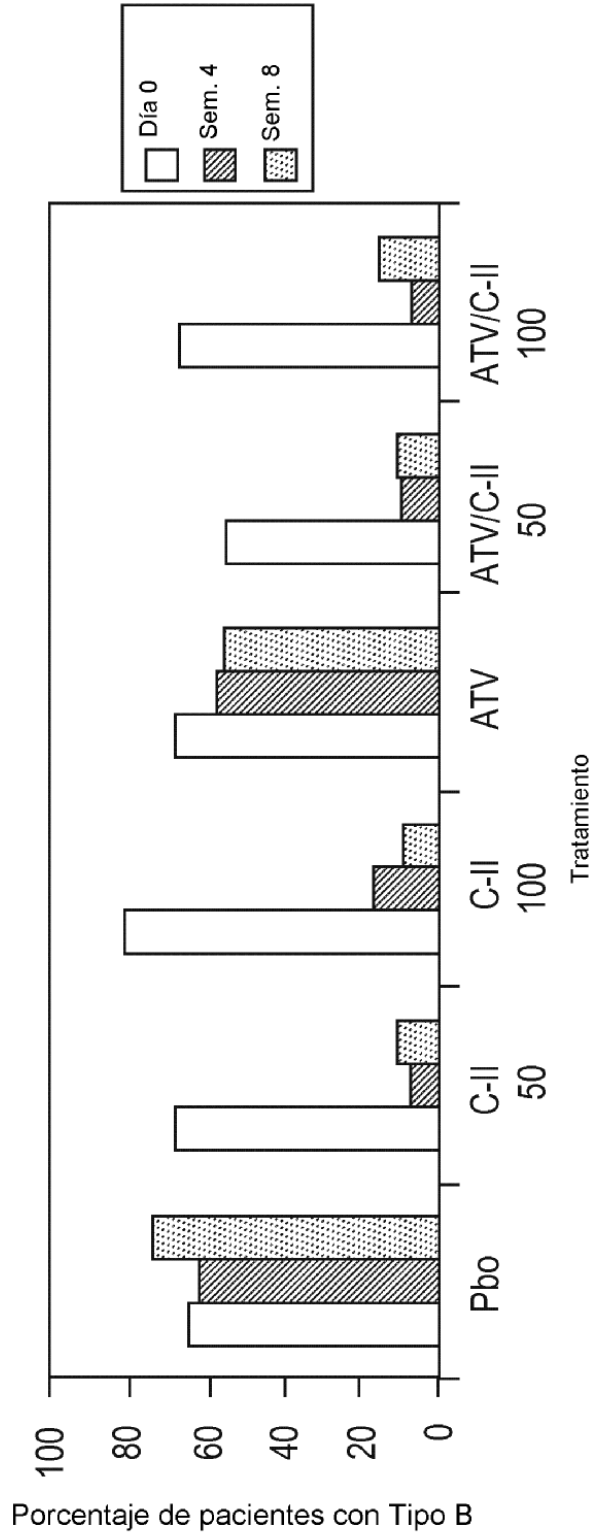


FIG. 9

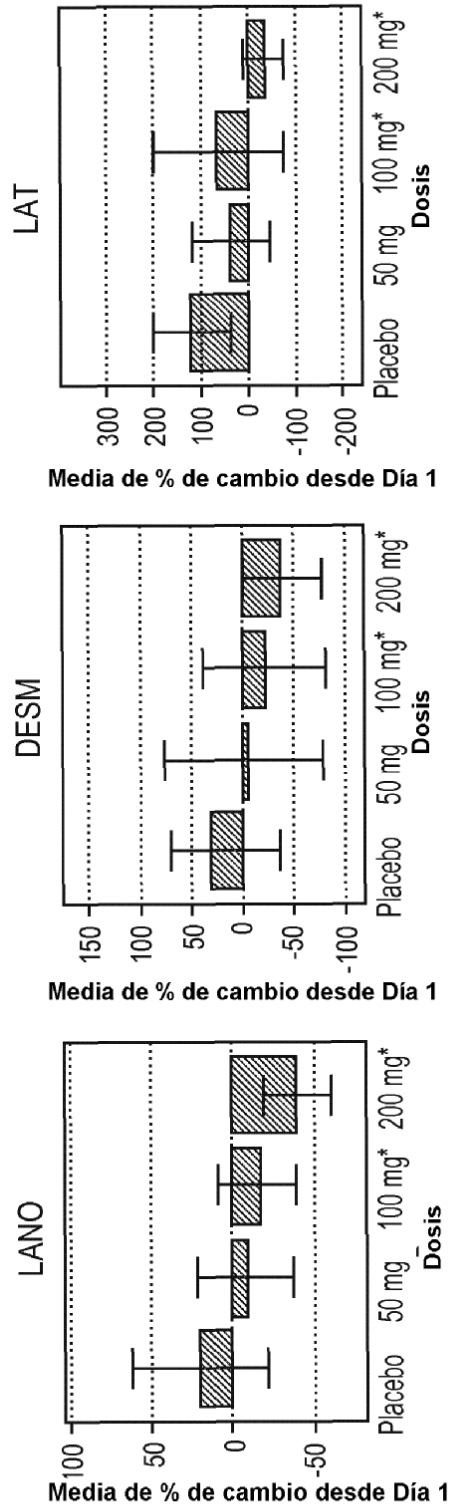


FIG. 10

Efecto del Compuesto II en la absorción del colesterol en ratones

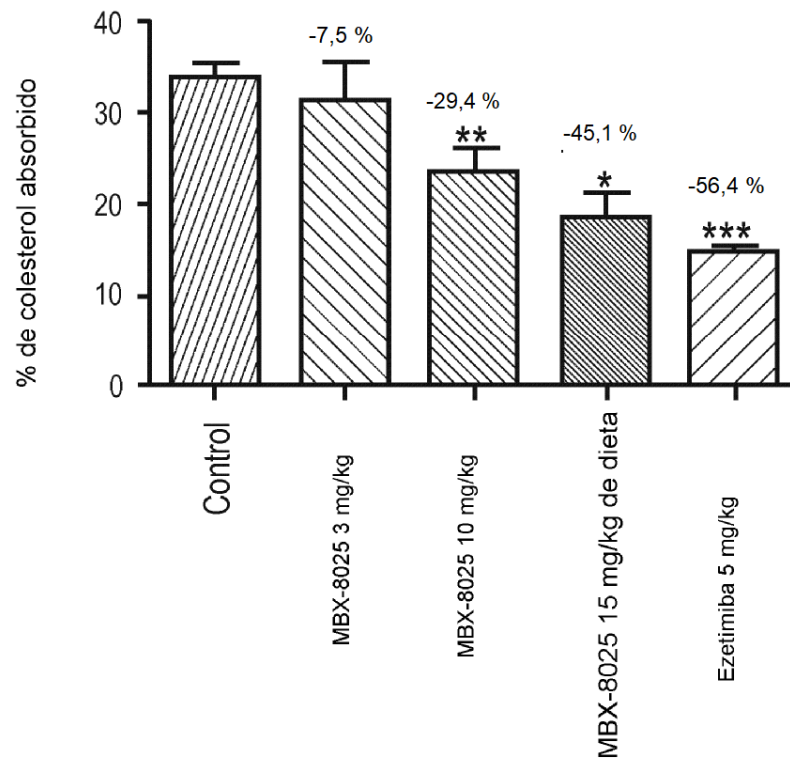


FIG. 11

