

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 039**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61K 31/423** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/JP2013/005756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14050134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13842381 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2902025**

54 Título: **Agente terapéutico para la dislipidemia**

30 Prioridad:

**27.09.2012 JP 2012214635**

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

**02.04.2020**

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY LTD. (100.0%)  
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi  
Aichi 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**TAKIZAWA, TOSHIAKI y  
YOSHINAKA, YASUNOBU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 752 039 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

Agente terapéutico para la dislipidemia

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición que contiene un compuesto de fórmula (1), como se define en las reivindicaciones, activando selectivamente un  $\alpha$ -tipo (PPAR $\alpha$ ) de receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), y un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, que están destinadas a prevenir y/o tratar enfermedades como se reivindica en el presente documento; y una combinación de los mismos.

**Técnica antecedente**

10 En los últimos años, debido a la occidentalización de la dieta, los pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipo colesterolemia -HDL y similares, que están en la categoría de las así llamadas enfermedades relacionadas con el estilo de vida, están en una tendencia creciente. Además, recientemente, los pacientes con dislipidemia mixta o combinada, que tiene tanto hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, han aumentado. Especialmente en pacientes con dislipidemia mixta, el colesterol LDL (LDLC) y los triglicéridos (TG) aumentan y el colesterol HDL (HDL-C) disminuye. Dicha condición de TG alta y de HDL-C baja también se observa  
15 en pacientes con síndrome metabólico o diabetes. Se ha probado que la colesterolemia por hiper-LDL, la colesterolemia por hipo-HDL y la hipertrigliceridemia son factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (CAD) o trastorno vascular cerebral y similares. La importancia de la gestión de la dislipidemia se describe en "Guidelines for Preventing Arteriosclerotic Diseases, 2012 edition" publicado por Japan Atherosclerosis Society.

20 La dislipidemia, en particular, la hipercolesterolemia ya ha caído en un área de enfermedad de alta satisfacción médica con el advenimiento de las estatinas. Sin embargo, a partir de los resultados de una gran cantidad de ensayos clínicos a gran escala, se ha encontrado que la disminución adicional del nivel de colesterol LDL en la sangre conduce a la prevención de la enfermedad de las arterias coronarias (cuanto más bajo, mejor) y el control más estricto de los lípidos es recomendado. Hay un gran número de pacientes que no pueden alcanzar el nivel deseado de LDL-C en sangre solo con las estatinas, y se ha requerido un tratamiento con una combinación de  
25 múltiples agentes. Por otro lado, para la hipertrigliceridemia, se ha indicado que los agentes basados en fibrato reducen más eficazmente el nivel, y para la colesterolemia por hipo-HDL, la investigación y el desarrollo de inhibidores CETP, agentes que aumentan la apo A-I y similares se han llevado fuera. En particular, se ha esperado que los fármacos que aumentan el HDL-C en sangre sean cada vez más importantes en el futuro desde el punto de vista de la transferencia inversa de colesterol y la supresión de la evolución y la regresión de la arteriosclerosis (Documento no de Patente 1).

30 El PPAR es uno de los receptores que pertenecen a una familia de receptores nucleares. Se ha sabido de la presencia de tres subtipos ( $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) en el receptor (Documento no de Patente 2). Entre ellos, PPAR $\alpha$  se expresa principalmente en el hígado, y cuando PPAR $\alpha$  se activa, se suprime la producción de apo C-III, y luego se activa la lipoproteína lipasa (LPL), como resultado, la grasa se descompone. Como el agonista PPAR $\alpha$ , los ácidos grasos insaturados; agentes basados en fibratos tales como fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo; y similares han sido conocidos (Documento no de Patente 3). Además, en los últimos años, se ha informado de un compuesto que tiene un efecto de activación de PPAR $\alpha$  más fuerte y selectivamente que el agente basado en fibrato convencional (Documentos de patentes 1 a 10).

40 Un inhibidor de la absorción de colesterol es un agente que suprime la absorción de colesterol en la dieta desde el intestino delgado. En cuanto a los factores para determinar el nivel de colesterol en la sangre, se considera que la contribución del colesterol sintetizado de novo en el hígado es del 70%, y la contribución del colesterol en la dieta es del 30%, por lo tanto, los niveles de colesterol en la sangre pueden reducirse mediante la supresión de la absorción de colesterol en la dieta del intestino delgado, independientemente de la inhibición de la síntesis de colesterol por las estatinas. Como inhibidor de la absorción de colesterol, por ejemplo, se conoce ezetimiba (Zetia (marca registrada)).  
45 El mecanismo de su acción fue desconocido durante mucho tiempo, sin embargo, recientemente el mecanismo que suprime la absorción de colesterol mediante la inhibición de un transportador de colesterol (Niemann-Pick C1-similar 1, NPC1-L1) expresado en las células del epitelio del intestino delgado han sido aclaradas. Además de ezetimiba, se han informado múltiples compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre el transportador de colesterol (Documentos de patentes 11 a 14).

50 Se han investigado tratamientos con una combinación del agente a base de fibrato descrito anteriormente con ezetimiba para pacientes con dislipidemia mixta que tienen la característica de que el nivel de LDL-C en sangre y el nivel de TG en sangre aumentan, y el nivel de HDL-C en sangre se disminuye (Documento de Patente 15 y Documentos no de patentes 4 y 5). Mientras tanto, no se sabe qué tipo de efecto se ejerce sobre la dislipidemia si se usa un compuesto (1) de la presente invención en combinación con ezetimiba.

**Lista de citas**

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO 2005/023777

Documento de Patente 2: WO 2009/080248

Documento de Patente 3: WO 2009/047240

Documento de Patente 4: WO 2008/006043

5 Documento de Patente 5: WO 2006/049232

Documento de Patente 6: WO 2006/033891

Documento de Patente 7: WO 2005/009942

Documento de Patente 8: WO 2004/103997

Documento de Patente 9: WO 2005/097784

10 Documento de Patente 10: WO 2003/043997

Documento de Patente 11: WO 2007/008541

Documento de Patente 12: WO 2007/008529

Documento de Patente 13: WO 2008/033464

Documento de Patente 14: WO 2008/104875

15 Documento de Patente 15: WO 2002/058732

#### Documentos no de Patente

Documento no de Patente 1: Folia Pharmacol. Jpn., 129, 267-270 (2007)

Documento no de Patente 2: J. Lipid Research 37, 907-925 (1996)

Documento no de Patente 3: Trends in Endocrinology and Metabolism, 15(7), 324-330 (2004)

20 Documento no de Patente 4: European Heart Journal, 26, 897-905 (2005)

Documento no de Patente 5: Clinical Medicine: Therapeutics, 1, 1703-1713 (2009)

#### **Sumario de la invención**

##### Problemas para resolver en la invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de combinación farmacéutica y una combinación de fármacos para la prevención y/o el tratamiento de la aterosclerosis, o una afección dislipidémica tal como hipercolesterolemia y colesterolemia por hipo-HDL, y otras enfermedades actualmente reivindicadas.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias que no están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

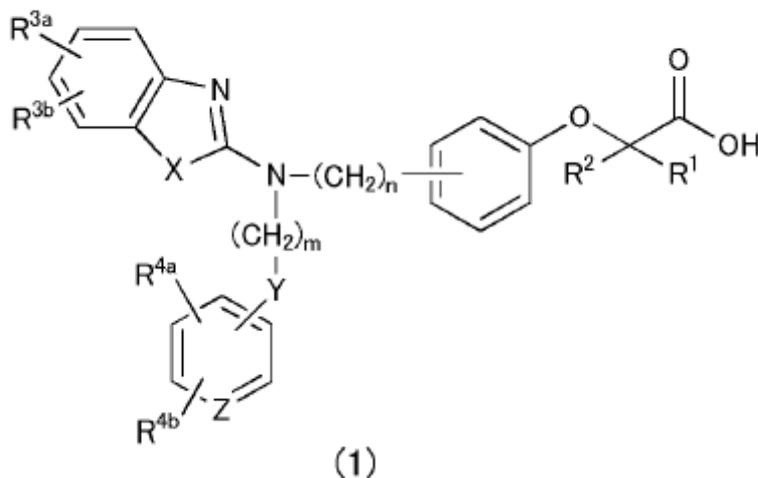
##### Medios para resolver los problemas

30 Como resultado de un estudio intensivo, en vista de las circunstancias anteriores, los presentes inventores encontraron el hecho de que un fuerte efecto de aumento del colesterol HDL en la sangre se ejerce mediante una combinación de un derivado de ácido fenoxiacético representado por la fórmula general (1), como se reivindica actualmente, o una sal del mismo, con ezetimiba que es un inhibidor de la absorción de colesterol, en donde el derivado de ácido fenoxiacético representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, se divulga en el Documento de Patente 1 que tiene un efecto activador de PPAR $\alpha$  selectivo, que no va acompañado de aumento de peso u obesidad en mamíferos, incluidos los seres humanos, y que es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para dislipidemia, arteriosclerosis, diabetes, complicación diabética (nefropatía diabética), inflamación, enfermedad cardíaca, y de este modo han completado la presente invención.

También se divulga una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la dislipidemia, que incluye:

40 a) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

## [Fórmula química 1]



en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo di-alquilamino C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, o un grupo alquiltio C<sub>1-4</sub>, o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen para representar un grupo alquilendioxi; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R<sup>5</sup> (en el que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>); Y representa un átomo de oxígeno, un grupo S(O)<sub>1</sub> (en el que 1 representa 0, 1 o 2), un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo o un grupo NH; Z representa CH o N; n representa un número del 1 al 6; y m representa un número desde 2 a 6, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y

b) un inhibidor de la absorción de colesterol.

Con más detalle, la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL o hipertrigliceridemia, que incluye: a) un compuesto representado por el fórmula general (1), como se reivindica actualmente, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y b) un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba.

La descripción más detallada de la presente invención es la siguiente.

(1) Una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar la dislipidemia, que incluye: un compuesto representado por la fórmula general (1), como se reivindica actualmente, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba.

(2) La composición farmacéutica según (1), en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico.

(3) La composición farmacéutica según (1) o (2), en la que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.

(4) La composición farmacéutica según uno cualquiera de (1) a (3), en la que la dislipidemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia), e hipertrigliceridemia (hiper TG-emia).

(5) La composición farmacéutica según uno cualquiera de (1) a (4), en la que una proporción de la masa del compuesto representado por la fórmula general (1) al inhibidor de la absorción de colesterol es 1: 200 a 3: 1.

(6) Una composición farmacéutica para aumentar el colesterol HDL (HDL-C), que incluye: un compuesto representado por la fórmula general (1), como se reivindica actualmente, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba.

(7) La composición farmacéutica según (6), en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico.

(8) La composición farmacéutica según (6) o (7), en la que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.

- (9) La composición farmacéutica según uno cualquiera de (6) a (8), en la que una enfermedad que requiere un aumento del colesterol HDL (HDL-C) es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia) e hipertrigliceridemia (hiper TG-emia).
- 5 (10) La composición farmacéutica según uno cualquiera de (6) a (9), en la que una proporción de la masa del compuesto representado por la fórmula general (1) al inhibidor de la absorción de colesterol es 1:200 a 3:1.
- (21) Un compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto, para su uso como una composición de combinación farmacéutica para prevención y/o tratamiento de la dislipidemia en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba.
- 10 (22) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para uso según (21), en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico.
- (23) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para uso según (21) o (22), en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.
- 15 (24) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para uso según uno cualquiera de (21) a (23), en el que la dislipidemia se selecciona del grupo que consiste de dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia) e hipertrigliceridemia (hiper-TG-emia).
- (25) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para su uso según uno cualquiera de (21) a (24), en el que una proporción de la masa del compuesto representado por La fórmula general (1) para el inhibidor de la absorción de colesterol en la composición farmacéutica es 1:200 a 3:1.
- 20 (26) Un compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto, para su uso como una composición de combinación farmacéutica para aumento del colesterol HDL (HDL-C) en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba.
- 25 (27) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para uso según (26), en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico.
- 30 (28) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para uso según (26) o (27), en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.
- (29) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para su uso según uno cualquiera de (26) a (28), en el que una enfermedad en un sujeto que requiere un aumento del colesterol HDL (HDL-C) se selecciona del grupo que consiste en dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia) e hipertrigliceridemia (hiper TG-emia).
- 35 (30) El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto para su uso según uno cualquiera de (26) a (29), en el que una proporción de la masa del compuesto representada por la fórmula general (1) para el inhibidor de la absorción de colesterol en la composición farmacéutica es 1:200 a 3:1.
- 40

#### Efectos de la invención

El agente y la composición farmacéutica de la presente invención tienen un excelente efecto de aumento de colesterol HDL en sangre, y son útiles en la prevención y/o tratamiento de dislipidemia, particularmente dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL o hipertrigliceridemia.

45

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra los niveles en plasma de HDL-C cuando el compuesto A y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación.

La figura 2 ilustra los niveles en plasma de TC cuando el compuesto A y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación.

50 La figura 3 ilustra los niveles en plasma de VLDL-C cuando el compuesto A y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación.

La figura 4 ilustra los niveles en plasma de LDL-C cuando el compuesto A y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación.

La figura 5 ilustra los niveles en plasma de HDL-C cuando el compuesto A y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación. Referencia

- 5 La figura 6 ilustra los niveles en plasma de HDL-C cuando el fenofibrato y la ezetimiba se administran cada uno solo o en combinación.

#### Modos para llevar a cabo la invención

- 10 Los ejemplos del átomo de halógeno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> en la fórmula general (1) incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. Entre ellos, un átomo de flúor y un átomo de cloro son particularmente preferibles.

Los ejemplos del grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>5</sup> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo butilo. Entre ellos, un grupo metilo se prefiere particularmente.

Los ejemplos del grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi. Entre ellos, un grupo metoxi se prefiere particularmente.

- 15 Los ejemplos del grupo alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo y un grupo butilcarbonilo. Entre ellos, un grupo metilcarbonilo se prefiere particularmente.

Los ejemplos del grupo di-alquilamino C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo diisopropilamino. Entre ellos, un grupo dimetilamino se prefiere particularmente.

- 20 Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo metilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo. Entre ellos, un grupo metilsulfonilo se prefiere particularmente.

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>5</sup> incluyen un grupo metilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo. Entre ellos, un grupo metilsulfonilo se prefiere particularmente.

- 25 Los ejemplos del grupo alquilsulfino C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo metilsulfino y un grupo etilsulfino. Entre ellos, un grupo metilsulfino se prefiere particularmente.

Los ejemplos del grupo alquiltio C<sub>1-4</sub> de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> incluyen un grupo metiltio y un grupo etiltio. Entre ellos, un grupo metiltio se prefiere particularmente.

Los ejemplos del grupo alquilendioxi en el que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, o R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> están unidos entre sí incluyen un grupo metilendioxi y un grupo etilendioxi. Entre ellos, un grupo metilendioxi se prefiere particularmente.

- 30 Los ejemplos del grupo alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>5</sup> incluyen un grupo metiloxicarbonilo y un grupo etiloxicarbonilo. Entre ellos, un grupo metiloxicarbonilo se prefiere particularmente.

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se prefieren particularmente átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o grupos metilo al mismo tiempo; o un grupo metilo y un átomo de hidrógeno, o un grupo etilo y un átomo de hidrógeno.

- 35 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R<sup>5</sup>, y es preferiblemente un átomo de oxígeno. Además, Y representa un átomo de oxígeno, un grupo S(O)<sub>1</sub>, un grupo carbonilo, un grupo carbonilamino, un grupo aminocarbonilo, un grupo sulfonilamino, un grupo aminosulfonilo o un grupo NH, y es preferiblemente un átomo de oxígeno. Z representa CH o N, y es preferiblemente CH. 1 representa 0, 1 o 2, y es preferiblemente 2. n representa un número desde 1 a 6, y es preferiblemente desde 1 a 3. M representa un número desde 2 a 6, es preferiblemente de 2 a 4, y se prefiere particularmente 2 o 3.

- 40 Los ejemplos preferibles del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención incluyen un compuesto en el que X e Y son átomos de oxígeno, Z es CH, n es 1 y m es 3. Ejemplos más preferibles del compuesto incluye un compuesto en el que X e Y son átomos de oxígeno; Z es CH; n es 1; m es 3; R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno de los cuales es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno de los cuales es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos más preferibles del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención incluyen
- 45

ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (en lo que sigue, se puede denominar "compuesto A").

Por lo general, en una cantidad de alrededor de 400 a 500 mg de colesterol de la dieta, y en una cantidad de alrededor de 800 a 2.000 mg de colesterol de la bilis se arrastran al intestino delgado por día, y se absorbe alrededor del 50% del colesterol arrastrado al intestino delgado. En la presente invención, el inhibidor de la absorción de colesterol no está particularmente limitado siempre que pueda inhibir la absorción del colesterol arrastrado al intestino delgado, y los ejemplos del inhibidor de la absorción de colesterol incluyen, por ejemplo, una resina de intercambio aniónico tal como la colestiramina y colestiramida, y un agente que suprime la absorción de colesterol mediante la inhibición de un transportador de colesterol (NPC1-L1), tal como ezetimiba, y un compuesto descrito en los Documentos de patentes 11 a 14. Ejemplos preferibles del inhibidor de absorción de colesterol de la presente invención incluye, por ejemplo, un agente que suprime la absorción de colesterol mediante la inhibición de un transportador de colesterol (NPC1-L1), y entre ellos, es más preferible la ezetimiba.

Se puede producir un compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, de la presente invención, por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento descrito en el Documento de Patente 1.

Además, en la presente invención, se puede usar una sal o solvato del compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones. La sal y el solvato se pueden producir mediante procedimientos de rutina.

La sal del compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, de la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de la sal incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de base orgánica tal como una sal de amonio y una sal de trialquilamina; una sal de ácido mineral tal como un hidrocloreto y un sulfato; y una sal de ácido orgánico tal como un acetato.

Los ejemplos del solvato del compuesto representado por la fórmula general (1) o la sal del mismo de la presente invención incluyen un hidrato y un solvato de alcohol (por ejemplo, un solvato de etanol).

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, tiene isómeros ópticos de un isómero R y un isómero S, y todos los isómeros ópticos están incluidos en la presente invención.

Ezetimiba (nombre químico:

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-((3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(4-hidroxifenil)azetidina-2-ona (IUPAC)) se puede producir mediante un procedimiento descrito en J. Org. Chem., 64 (10), 3714-3718 (1999), Tetrahedron Lett., 44(4), 801-804 (2003), y similares. Además, se puede usar un producto farmacéutico disponible en el mercado.

Como se indica en los ejemplos a continuación, cuando se usa un compuesto representado por la fórmula general (1) en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, se mejora cada parámetro de lípidos en plasma y se ejerce particularmente un fuerte efecto de aumento de HDL-C en un sistema de evaluación que usa una rata cargada con una dieta rica en colesterol. Por lo tanto, un agente de la presente invención es útil en la prevención y/o tratamiento de dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL o hipertrigliceridemia.

La dislipidemia en la presente invención significa que uno cualquiera o dos o más del nivel total de triglicéridos (TG), el nivel de colesterol total (TC), el nivel de colesterol VLDL (VLDL-C), el nivel de colesterol LDL (LDL-C), o el nivel de colesterol HDL (HDL-C), en la sangre se desvía de un intervalo del nivel normal.

Además, la enfermedad en un sujeto que requiere un aumento del colesterol HDL (HDL-C) en la presente invención significa el caso en que el nivel de HDL-C en la sangre es inferior que el nivel normal.

El compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto de la presente invención se puede preparar solo o en combinación con otros portadores farmacéuticamente aceptables, en una forma de dosificación de un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos, lociones, ungüentos, una inyección y un supositorio. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden producir por un procedimiento conocido. Por ejemplo, se puede producir una preparación para administración oral mediante la formulación de un solubilizante tal como goma de tragacanto, goma arábica, éster de ácido graso de sacarosa, lecitina, aceite de oliva, aceite de soja y PEG 400; un excipiente tal como almidón, manitol y lactosa; un aglutinante tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; un desintegrante tal como celulosa cristalina y carboximetilcelulosa cálcica; un lubricante tal como talco y estearato de magnesio; un agente que mejora la fluidez tal como anhídrido silícico ligero; en combinación apropiada

En cuanto a la forma de uso de la composición farmacéutica de la presente invención, a) un compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto se usa en combinación con b) un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, y la composición farmacéutica se puede usar en una forma en la que un efecto

profiláctico y/o terapéutico para la dislipidemia, tal como la dislipidemia mixta, el síndrome metabólico, la dislipidemia complicada por diabetes, la colesterolemia por hipo-HDL y la hipertrigliceridemia se ejercen con el uso del efecto sinérgico de aumento de HDL-C en sangre mediante la administración de ambos agentes además de cada efecto de los agentes. El compuesto representado por la fórmula general (1) y el inhibidor de la absorción de colesterol se pueden administrar al mismo tiempo, o se pueden administrar por separado a intervalos.

El compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, y el inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, se pueden preparar juntos en una sola preparación, o se pueden preparar por separado en cada preparación y usarse como un kit. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser un kit compuesto por un agente que contiene como componente activo al menos un tipo seleccionado de un compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto, y un agente que contiene un inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, en combinación.

Cuando ambos agentes se administran como una preparación única en la presente invención, la proporción de mezcla del compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, al inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, puede ser apropiadamente seleccionada en el intervalo de dosis eficaz de cada componente activo, sin embargo, la proporción de mezcla generalmente está preferiblemente en el intervalo de 5: 1 a 1: 30.000 en proporción de la masa, y más preferiblemente en el intervalo de 5:1 a 1:1.000 en proporción de la masa. En particular, en un caso en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es un agente como la ezetimiba, que suprime la absorción de colesterol mediante la inhibición de un transportador de colesterol (NPC1-L1), la proporción de mezcla está preferiblemente en el intervalo de 5: 1 a 1: 300, y más preferiblemente 3: 1 a 1: 200 en proporción de la masa desde el punto de vista de que se obtiene el efecto sinérgico particularmente excelente.

En un caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, y el inhibidor de la absorción de colesterol, esto es, ezetimiba, se preparan por separado, las formas de dosificación de ambas preparaciones pueden ser iguales o diferentes de cada uno. Además, el número de administraciones de cada componente puede variar.

El compuesto representado por la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto de la presente invención se administra por vía oral o parenteral. La dosificación del producto farmacéutico de la presente invención varía dependiendo del peso corporal, edad, sexo, síntomas y similares de un sujeto, sin embargo, generalmente en el caso de un humano adulto, la dosis de 0,001 a 100 mg, y preferiblemente 0,01 a 10 mg se administra preferiblemente mientras se divide en 1 a 3 veces por día como para el compuesto de la fórmula general (1), como se define en las reivindicaciones. Además, el inhibidor de la absorción de colesterol se administra preferiblemente en una dosis de 0,01 a 1.000 mg, y preferiblemente de 1 a 100 mg mientras se divide en 1 a 3 veces por día como la ezetimiba.

### Ejemplos

En lo que sigue, la presente invención se explicará más específicamente por medio de ejemplos, ejemplo comparativo y ejemplo de preparación.

#### **Ejemplo 1 Efecto combinado del compuesto A y la ezetimiba para ratas alimentadas con dieta rica en colesterol**

##### 1. Procedimiento

Se usaron ratas SD (6 semanas de edad, machos, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) en los experimentos. Se recogió sangre de la vena yugular de la rata alimentada con comida, y se dividió en 4 grupos (N = 8) en base a los niveles de TG y TC en el plasma y el peso corporal. Desde el día siguiente, se abasteció a las ratas una comida sólida que contenía 2% de colesterol y 0,5% de colato de sodio (a base de MF, Oriental Yeast Co., Ltd.) durante una semana. Paralelamente a la carga con la dieta rica en colesterol, un vehículo (una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%: MC) o ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (compuesto A) y/o ezetimiba se administraron por vía oral una vez al día. En la tarde del último día de la administración, se recogió sangre bajo anestesia con pentobarbital después del período de ayuno de 4 horas, y se midieron los niveles de HDL-C en plasma. El efecto sinérgico se determinó usando la fórmula de Bürgi (si el nivel relativo en el grupo combinado es mayor que el valor del producto del nivel relativo del agente único A y el nivel relativo del agente único B, el efecto sinérgico es positivo).

##### 2. Configuración del grupo

Grupo 1: Control

Grupo 2: Compuesto A 0,1 mg/kg

Grupo 3: Ezetimiba 0,003 mg/kg

Grupo 4: Compuesto A 0,1 mg/kg y ezetimiba 0,003 mg/kg

### 3. Análisis estadístico y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se mostraron como la media  $\pm$  desviación estándar. La comparación entre el grupo control y el grupo de administración de fármacos se realizó mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett, y se determinó que la tasa de riesgo de menos del 5% tenía una diferencia significativa.

### 4. Resultados

Los resultados se muestran en la figura 1 y la Tabla 1. Además, el nivel promedio de cada grupo de HDL-C se muestra en la Tabla 1. En el grupo de administración única del compuesto A o ezetimiba, no se reconocieron los efectos aparentes para el nivel de HDL-C. Sin embargo, en el grupo de administración combinada de 0,1 mg/kg del compuesto A y 0,003 mg/kg de ezetimiba, significativo (\*:  $p < 0,05$ , para el control) y sinérgico (el nivel relativo (1,167) en el grupo combinado es mayor que el valor del producto (1,010 X 1,022 = 1,032) del nivel relativo en el grupo de administración de agente único A al grupo de control y el nivel relativo en el grupo de administración de agente único B al grupo de control) se reconoció el aumento del nivel de HDL-C (figura 1 y Tabla 1).

[Tabla 1]

	Control	Compuesto A 0,1mg/kg	Ezetimiba 0,003mg/kg	Compuesto A 0,1mg/kg + Ezetimiba 0,003mg/kg
Ave.	24,1	24,3	24,6	28,1
SD	1,6	3,0	2,4	2,9
Tasa de cambio HDL-C	-	1,0%	2,2%	16,7%

## Ejemplo 2 Efecto combinado del compuesto A y ezetimiba sobre ratas alimentadas con una dieta rica en colesterol

### 1. Procedimiento

Se usaron ratas SD (6 semanas de edad, machos, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) en los experimentos. Se recogió sangre de la vena yugular de rata alimentada con comida, y se dividieron en 6 grupos (N = 6, 8) en base a los niveles de TG y TC en el plasma y el peso corporal. Desde el día siguiente, un alimento sólido que contenía 2% de colesterol y 0,5% de colato de sodio (basado en MF, Oriental Yeast Co., Ltd.) se abasteció a las ratas durante una semana. Paralelamente a la carga con la dieta rica en colesterol, se administró por vía oral un vehículo (MC al 0,5%) o compuesto A y/o ezetimiba una vez al día. En la tarde del último día de la administración, se recogió sangre bajo anestesia con pentobarbital después del período de ayuno de 4 horas, y los niveles de TG y TC en el plasma, y se midieron los niveles de lípidos en la lipoproteína (VLDL-C, LDL-C y HLDLC). El efecto sinérgico se determinó mediante el uso de la fórmula de Bürgi (en un caso en el que se indica un nivel inferior al del grupo de control en un grupo de administración de fármacos, esto es, cuando la evaluación de un agente para TC, VLDL-C o LDL -C se realiza, si el nivel relativo en el grupo combinado es menor que el valor del producto del nivel relativo del agente único A y el nivel relativo del agente único B, existe el efecto sinérgico. En un caso donde un nivel más alto que en el grupo de control se indica en un grupo de administración de fármacos, esto es, cuando se realiza la evaluación de un agente para el HDL-C, si el nivel relativo en el grupo combinado es mayor que el valor del producto del relativo nivel de agente único A y el nivel relativo de agente único B, existe el efecto sinérgico).

### 2. Configuración del grupo

Grupo 1: Control

Grupo 2: Compuesto A 0,1 mg/kg

Grupo 3: Ezetimiba 0,01 mg/kg

Grupo 4: Combinación del compuesto A 0,1 mg/kg y ezetimiba 0,01 mg/kg

Grupo 5: Ezetimiba 0,1 mg/kg

Grupo 6: Combinación del compuesto A 0,1 mg/kg y ezetimiba 0,1 mg/kg

3. Análisis estadístico y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se mostraron como la media ± desviación estándar. La comparación entre el grupo control y el grupo de administración de fármacos se realizó mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett, y se determinó que la tasa de riesgo de menos del 5% tenía una diferencia significativa.

5 4. Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 2 y las figuras 2 a 5. La figura 2 muestra los resultados de los niveles de colesterol total (TC), la figura 3 muestra los niveles de colesterol VLDL (VLDL-C), la figura 4 muestra los niveles de colesterol LDL (LDL-C), y la figura 5 muestra los niveles de colesterol HDL (HDL-C). El símbolo en las figuras significa lo siguiente: \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, y \*\*\*: p<0,001.

10 Efectos sinérgicos por la combinación del compuesto A con ezetimiba en las ratas alimentadas con dieta rica en colesterol

[Tabla 2]

Compuesto A (mg/kg)		0,1	-	0,1	-	0,1
Ezetimiba (mg/kg)		-	0,01	0,01	0,1	0,1
TC	Nivel relativo (para control)	0,956	0,898	<b>0,635</b>	0,555	<b>0,462</b>
	Fórmula de Bürgi			0,859		0,530
VLDL-C	Nivel relativo (para control)	0,827	0,719	<b>0,374</b>	0,262	<b>0,179</b>
	Fórmula de Bürgi			0,595		0,217
LDL-C	Nivel relativo (para control)	0,971	0,955	<b>0,713</b>	0,720	<b>0,529</b>
	Fórmula de Bürgi			0,927		0,698
HDL-C	Nivel relativo (para control)	1,021	0,910	<b>1.204</b>	1,100	<b>1.326</b>
	Fórmula de Bürgi			0,929		1,123

15 En cuanto a cada valor numérico, el valor en la parte superior muestra un nivel relativo al grupo de control, y el valor en la parte inferior muestra el producto de los niveles relativos en el grupo de administración único del compuesto A y el grupo de administración única de ezetimiba mediante el uso de la fórmula de Bürgi. Los valores en la parte subrayada muestran que se reconoce el efecto sinérgico.

20 En primer lugar, cuando la atención se centró en TC (Tabla 2 y Figura 2), el nivel relativo del grupo de administración único del compuesto A fue de 0,956, el nivel relativo del grupo de administración única de 0,01 mg/kg de ezetimiba fue de 0,898, y el producto de ambos niveles relativos fue 0,859. Por otro lado, el nivel relativo del grupo de administración combinada del compuesto A y 0,01 mg/kg de ezetimiba fue 0,635, y disminuyó significativamente en comparación con el producto de los niveles en los grupos de administración única, por lo tanto, el efecto sinérgico de reducción de TC fue confirmado.

25 Además, el nivel relativo de 0,1 mg/kg del grupo de administración única de ezetimiba fue de 0,555, y el producto del nivel relativo de 0,555 y el nivel relativo de 0,956 del grupo de administración del compuesto A fue de 0,530, mientras que el nivel relativo de 0,1 mg/kg del grupo de administración combinada del compuesto A y la ezetimiba fue de 0,462, por lo tanto, se reveló que el efecto sinérgico de reducción de TC también se reconoció en el grupo de dosis altas de ezetimiba.

30 De la misma manera, mediante la administración combinada del compuesto A y la ezetimiba, se reconocieron el efecto de disminución sinérgica para el nivel de VLDL-C y el nivel de LDL-C, y el efecto de aumento sinérgico para el nivel de HDL-C.

**Ejemplo comparativo** Efecto combinado de fenofibrato y ezetimiba en ratas alimentadas con dieta rica en colesterol

1. Procedimiento

35 Se usaron ratas SD (6 semanas de edad, machos, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) en los experimentos. Se recogió sangre de la vena yugular de la rata alimentada con comida, y se dividió en 4 grupos (N = 8) en base a los niveles de TG y TC en el plasma y el peso corporal. Desde el día siguiente, se abasteció a las ratas una comida sólida que contenía 2% de colesterol y 0,5% de colato de sodio (a base de MF, Oriental Yeast Co., Ltd.)

durante una semana. Paralelamente a la carga con la dieta rica en colesterol, se administró por vía oral un vehículo (0,5% MC) o fenofibrato (FF) y/o ezetimiba (Ezeti) una vez al día. En la tarde del último día de la administración, se recogió sangre bajo anestesia con pentobarbital después del período de ayuno de 4 horas. Se midieron los niveles de HDL-C en el plasma.

## 5 2. Configuración del grupo

Grupo 1: Control

Grupo 2: fenofibrato 10 mg/kg

Grupo 3: Ezetimiba 0,1 mg/kg

Grupo 4: Combinación de fenofibrato 10 mg/kg y ezetimiba 0,1 mg/kg

## 10 3. Análisis estadístico y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se mostraron como el nivel promedio  $\pm$  desviación estándar. La comparación entre el grupo control y el grupo de administración de fármacos se realizó mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett, y se determinó que la tasa de riesgo de menos del 5% tenía una diferencia significativa.

## 4. Resultados

15 Los resultados se muestran en la figura 6. El fenofibrato también se conoce como un agonista PPAR $\alpha$ , sin embargo, el efecto sinérgico creciente para el nivel de HDL-C no se reconoció en la combinación de fenofibrato con ezetimiba.

Ejemplo de preparación de comprimidos para administración que contienen el compuesto A y ezetimiba

Los comprimidos para administración, en los que están contenidos el compuesto A y ezetimiba, se pueden producir como se indica a continuación.

20

[Tabla 3]

Componente	Dosificación
Compuesto A	0,05mg
Ezetimiba	10mg
Celulosa microcristalina	37,25mg
Almidón de maíz calidad alimenticia modificado	37,25mg
Estearato de magnesio	0,5mg

25

Se mezclaron todos los compuestos A y ezetimiba (proporción de la masa 1: 200) y parte de la celulosa y el almidón de maíz, y la mezcla se granuló, como resultado, se obtuvo una pasta al 10% del almidón de maíz. Los gránulos obtenidos se tamizaron y se secaron, y los gránulos secos se mezclaron con la parte restante del almidón de maíz y el estearato de magnesio. A continuación, los gránulos obtenidos se comprimieron en un comprimido que contenía 0,05 mg del compuesto A y 10 mg de ezetimiba por comprimido.

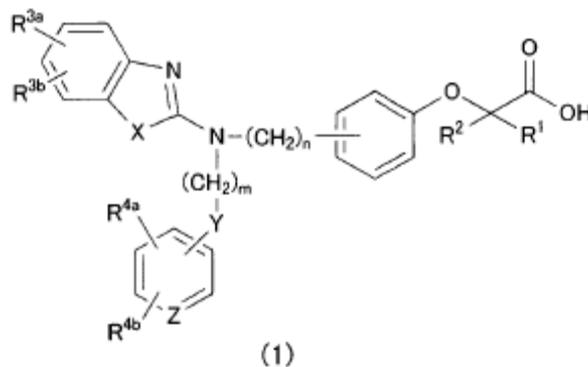
## **Aplicabilidad industrial**

30 El agente y la composición farmacéutica de la presente invención tienen un excelente efecto de aumento de colesterol HDL en sangre, y son útiles en la prevención y/o tratamiento de dislipidemia, particularmente dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL o hipertrigliceridemia, por lo tanto tienen aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

a) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



5 en la que  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , que pueden ser idéntico o diferente, cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ; X representa un átomo de oxígeno; Y representa un átomo de oxígeno; Z representa CH; n es 1; y m es 3, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y

b) ezetimiba.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1,

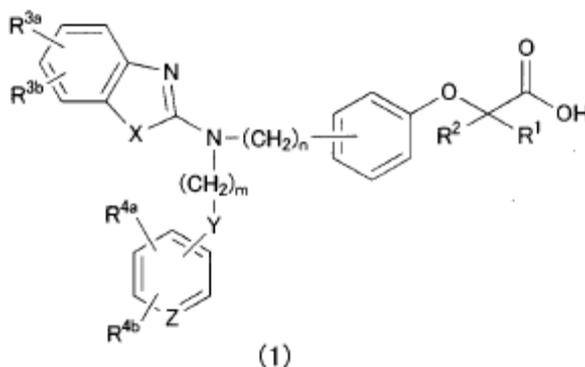
15 en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi) propil]aminometil]fenoxi]butírico.

3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2,

en la que una proporción de la masa del compuesto representado por la fórmula general (1) para ezetimiba es 1:200 a 3:1.

4. Una combinación de compuestos, que comprende:

20 a) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



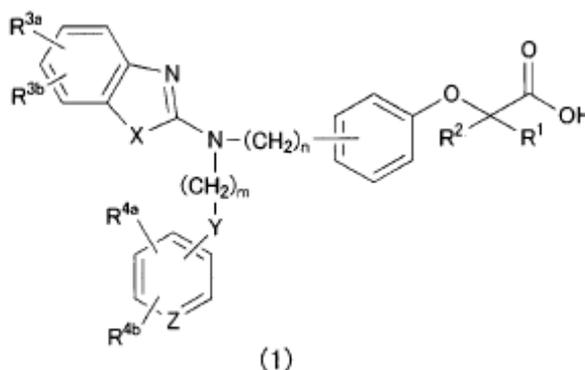
25 en la que  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$ , que puede ser idéntico o diferente, cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ; X representa un átomo de oxígeno; Y representa un átomo de oxígeno; Z representa CH; n es 1; y m es 3, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y

b) ezetimiba,

para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad que requiere un aumento del colesterol HDL, en el que la enfermedad que requiere un aumento del colesterol HDL es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia) e hipertrigliceridemia (hiper TG-emia).

- 5 5. La combinación de compuestos para su uso según la reivindicación 4, en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi) propil]aminometil]fenoxi]butírico.
6. La combinación de compuestos para su uso según la reivindicación 4 o 5,
- 10 en la que una proporción de la masa del compuesto representado por la fórmula general (1) para ezetimiba es 1:200 a 3:1.
7. Una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de dislipidemia, que comprende:

a) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



- 15 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, que pueden ser idéntico o diferente, cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>; X representa un átomo de oxígeno; Y representa un átomo de oxígeno; Z representa CH; n es 1; y m es 3, o una sal del mismo, o un solvato del compuesto, o un solvato de la sal del compuesto; y
- 20

b) ezetimiba.

8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7,
- 25 en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es el ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi) propil]aminometil]fenoxi]butírico.
9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 u 8,
- en la que la dislipidemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dislipidemia mixta, síndrome metabólico, dislipidemia complicada por diabetes, colesterolemia por hipo-HDL (hipo HDL-C-emia) e hipertrigliceridemia (hiper TG-emia).
- 30 10. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que una proporción de la masa del compuesto representado por la fórmula general (1) para ezetimiba es 1: 200 a 3: 1.

Fig. 1

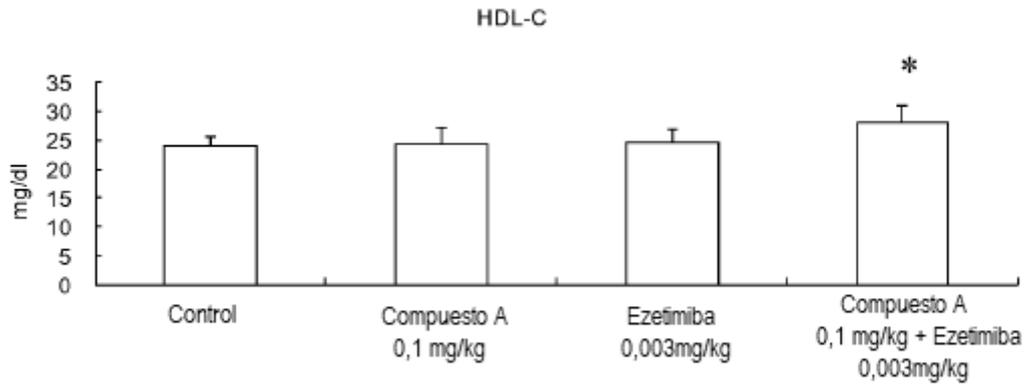


Fig. 2

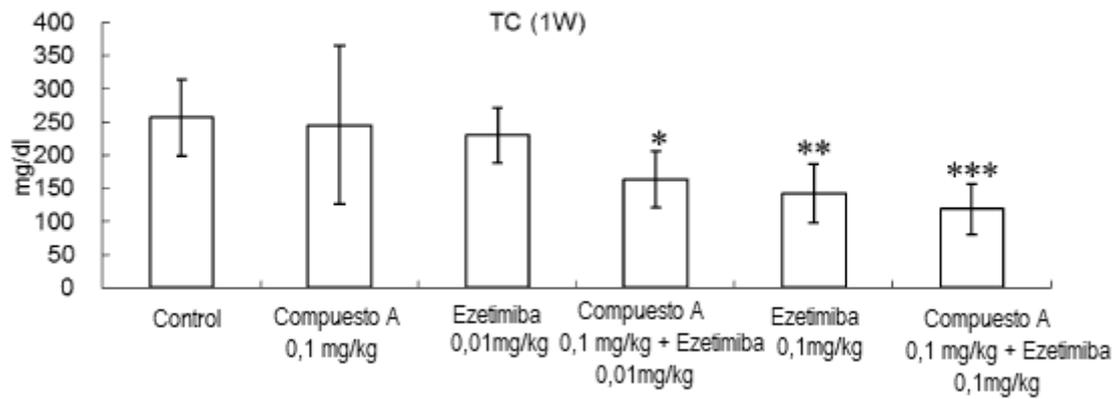


Fig. 3

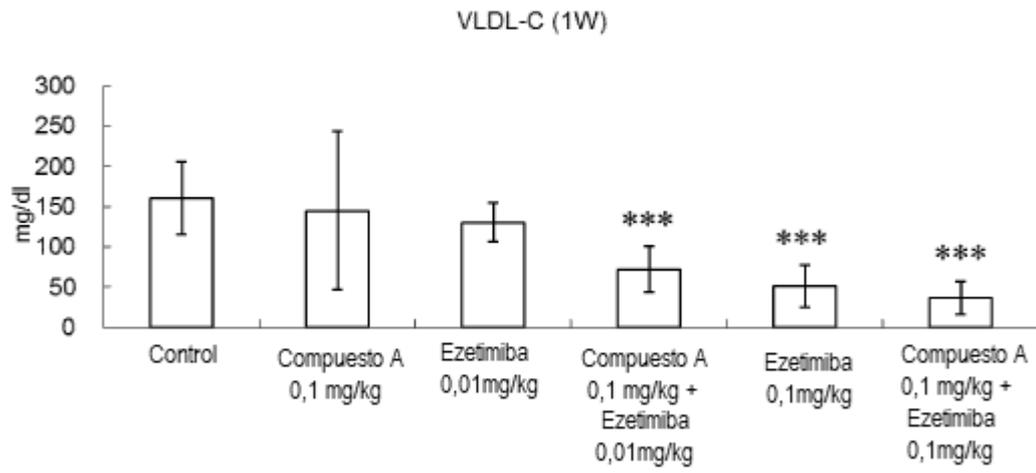


Fig. 4

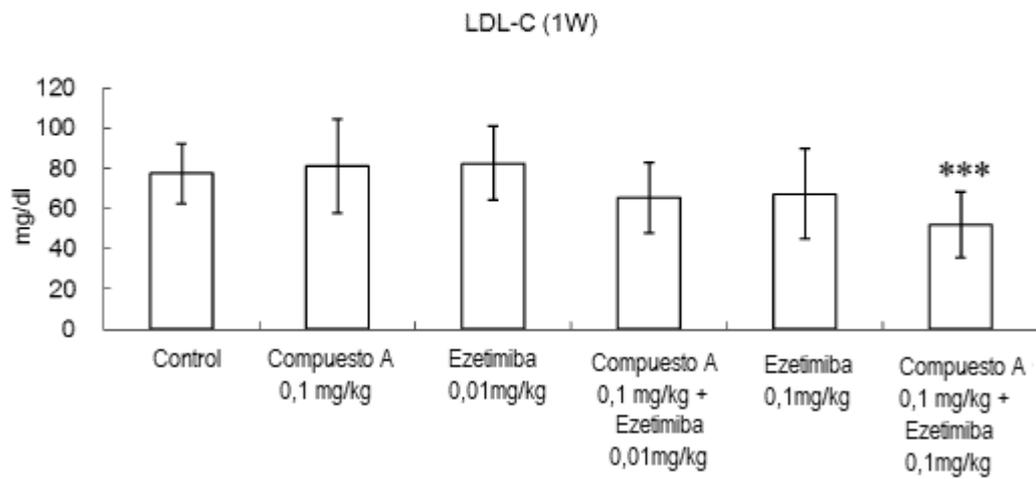


Fig. 5

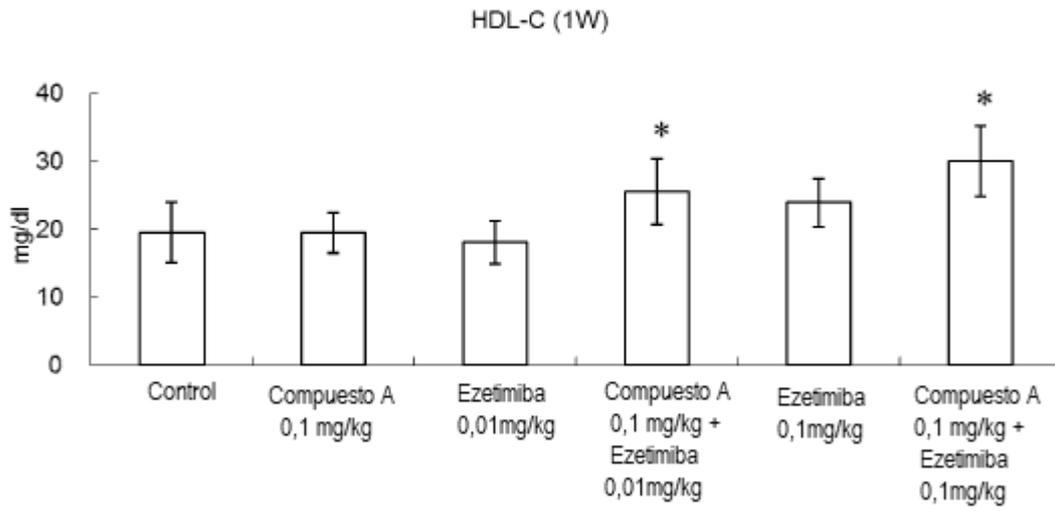


Fig. 6

