

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 216**

51 Int. Cl.:

C07C 31/22	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07C 31/20	(2006.01)		
C07C 59/105	(2006.01)		
C07C 59/245	(2006.01)		
C07C 261/04	(2006.01)		
C07C 311/24	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61K 31/047	(2006.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/23	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2003** **E 11005303 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2404890**

54 Título: **Compuestos de hidroxilo y composiciones para el control del colesterol y utilizaciones correspondientes**

30 Prioridad:

23.01.2003 US 441795 P

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

15.11.2017

73 Titular/es:

**ESPERION THERAPEUTICS INC. (100.0%)
3891 Rancho Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108, US**

72 Inventor/es:

**DASSEUX, JEAN-LOUIS, HENRI y
ONICIU, DANIELA, CARMEN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 642 216 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

Compuestos de hidroxilo y composiciones para el control del colesterol y utilizaciones correspondientes.

5 **1. Campo de la invención**

La invención se refiere a los compuestos de hidroxilo y sales, hidratos, solvatos, y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; las composiciones que comprenden un compuesto hidroxilo o una sal, solvato, hidrato, o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables; y su utilización en métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno tal como, pero no limitado a, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, mejoramiento de la producción de la bilis, mejoramiento del transporte inverso de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a insulina, eliminación del lípido en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisterol en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado al receptor activado proliferador de peroxisoma, eliminación de fosfolípidos en la bilis, padecimiento renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), y un trastorno trombotico, cuyos métodos comprenden la administración de un compuesto o composición de hidróxilo de la invención. Los compuestos de la invención pueden además tratar o prevenir procesos inflamatorios y padecimientos como el padecimiento gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), padecimiento inflamatorio del intestino (por ejemplo, el padecimiento de Crohn, colitis ulcerativa), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), escleroderma, espondilitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia fibrositis/reumática; infección y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otros reumatismos de tejido blando.

25 **2. Antecedentes de la invención**

La obesidad, la hiperlipidemia, y la diabetes han mostrado jugar un papel causal en enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas, que actualmente responden a una proporción considerable de morbosidad en la sociedad occidental. Además, una enfermedad humana, denominada "Síndrome X" o "Síndrome Metabólico", se manifiesta por un metabolismo de glucosa defectuoso (resistencia a la insulina), tensión arterial elevada (hipertensión), y desequilibrio de lípidos en la sangre (dislipidemia). Véase por ejemplo, Reaven, 1993, Annu. Rev. Med. 44: 121-131.

La evidencia que une el colesterol elevado en suero con la enfermedad coronaria del corazón es abrumante. El colesterol circulante es transportado por lipoproteínas del plasma, que son partículas de lípido complejo y composición de proteína que transporta lípidos en la sangre. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son las principales proteínas portadoras de colesterol. Se cree que la LDL es la responsable del suministro del colesterol desde el hígado, donde se sintetiza o se obtiene de fuentes dietéticas, a tejidos extrahepáticos en el cuerpo. El término "transporte de colesterol inverso" describe el transporte de colesterol de tejidos extrahepáticos al hígado, donde es catabolizado y eliminado. Se cree que las partículas del plasma HDL juegan un papel principal en el proceso de transporte inverso, actuando como depuradores de colesterol del tejido. La HDL es también responsable de remoción del lípido sin colesterol, colesterol productos oxidados del torrente sanguíneo.

La arteriosclerosis, por ejemplo, es una enfermedad progresiva lentamente caracterizada por la acumulación de colesterol dentro de la pared, arterial. La evidencia convincente apoya la creencia de que los lípidos depositados en lesiones arterioscleróticas son derivados esencialmente de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apo B) del plasma, las cuales incluyen quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y LDL. La lipoproteína que contiene apo B, y en particular la LDL, se ha vuelto popularmente conocida como el colesterol "malo". En contraste, los niveles de suero de HDL se correlacionan inversamente con el padecimiento coronario del corazón. De hecho, altos niveles de HDL en el suero son considerados como un factor de riesgo negativo. Se supone que los altos niveles de HDL en plasma no son sólo protectores contra el padecimiento de la arteria coronaria, pero puede inducir realmente la regresión de la placa arteriosclerótica (por ejemplo, véase Badimon *et al.*, 1992, *Circulation* 86: (Supl. III), 86-94; Dansky y Fisher, 1999, *Circulation* 100:1762 3.). Así, la HDL ha resultado popularmente conocida como el colesterol "bueno".

2.1 Transporte de colesterol

El sistema de transporte de grasa se puede dividir en dos vías: una exógena para el colesterol y los triglicéridos absorbidos del intestino y una endógena para el colesterol y los triglicéridos que penetran en el torrente sanguíneo del hígado y otro tejido no hepático.

En la vía exógena, se empaquetan las grasas alimenticias en las partículas de lipoproteínas llamadas quilomicrones que penetran en el torrente sanguíneo y entregan sus triglicéridos al tejido adiposo para el almacenamiento y al músculo para la oxidación para proporcionar la energía. El remanente del quilomacrón que

contiene los ésteres de colesterol es retirado de la circulación por un receptor específico sólo encontrado en las células del hígado. Este colesterol resulta de nuevo disponible para el metabolismo celular o para reciclarse a los tejidos extrahepáticos como lipoproteínas del plasma.

- 5 En la vía endógena, el hígado secreta una partícula de lipoproteína grande, de muy baja densidad (VLDL) en el torrente sanguíneo. El núcleo de la VLDL consiste principalmente en triglicéridos sintetizados en el hígado, con una cantidad menor de ésteres de colesterol sintetizada en el hígado o reciclada de los quilomicrones. Se despliegan dos proteínas predominantes en la superficie de la VLDL, la apolipoproteína B-100 (apo B-100) y la apolipoproteína E (apo E), aunque otras apolipoproteínas están presentes, tal como la apolipoproteína CIII (apo CIII) y la apolipoproteína CII (apo CII). Cuando la VLDL alcanza los capilares del tejido adiposo o del músculo, se extrae su triglicérido. Esto produce la formación de un nuevo tipo de partícula llamada lipoproteína de densidad intermedia (IDL) o remanente de VLDL, disminuida en tamaño y enriquecida en ésteres de colesterol relativo a una VLDL, pero reteniendo sus dos apoproteínas.
- 10
- 15 En los seres humanos, aproximadamente la mitad de las partículas de IDL son retiradas de la circulación rápidamente, generalmente dentro de dos a seis horas de su formación. Esto es debido a que las partículas de IDL se enlazan herméticamente a las células del hígado, las cuales extraen el colesterol del IDL para realizar nuevos VLDL y ácidos biliares. La IDL que no es absorbida por el hígado es catabolizada por la lipasa hepática, una enzima que enlaza al proteoglicano en las células del hígado. La Apo E se disocia de IDL conforme se transforma a LDL. La Apo B-100 es la única proteína de LDL.
- 20

Principalmente, el hígado absorbe y degrada el colesterol circulante a ácidos biliares que son los productos finales del metabolismo del colesterol. La captación de las partículas que contienen colesterol es mediada por receptores de LDL que están presentes en concentraciones altas en los hepatocitos. El receptor de LDL se enlaza a ambos apo E y apo B-100 y es responsable de enlazar y retirar ambos IDL y LDL de la circulación. Además, los receptores del remanente son responsables de eliminar los quilomicrones y remanentes de VLDL (es decir, IDL). Sin embargo, la afinidad de la apo E para el receptor de LDL es mayor que la de la apo B-100. Como resultado, las partículas de LDL tienen una vida circulante mucho más larga que las partículas de IDL; La LDL circula en un promedio de dos y medio días antes de ligar a los receptores de LDL en el hígado y otros tejidos. Altos niveles de LDL en el suero, el colesterol "malo", son positivamente asociados con el padecimiento coronario del corazón. Por ejemplo, en la arteriosclerosis, el colesterol derivado de la LDL circulante se acumula en las paredes de arterias. Esta acumulación forma placas voluminosas que inhiben el flujo de sangre hasta que eventualmente se forma un coágulo, obstruyendo una arteria y causando un ataque cardíaco o apoplejía.

25

30

Finalmente, la cantidad de colesterol intracelular liberado de la LDL controla el metabolismo de colesterol celular. La acumulación de colesterol celular derivado de la VLDL y la LDL controla tres procesos. Primero, reduce la habilidad de la célula de realizar su propio colesterol apagando la síntesis de reductasa de HMGCoA, una enzima clave en el camino de colesterol biosintético. Segundo, el colesterol LDL-derivado entrante promueve el almacenamiento de colesterol por la acción de aciltransferasa de colesterol ("ACAT"), la enzima celular que convierte el colesterol en ésteres de colesterol que se depositan en gotitas de almacenamiento. Tercero, la acumulación de colesterol dentro de las células acciona un mecanismo de retroalimentación que inhibe la síntesis celular de nuevos receptores de LDL. Por consiguiente, las células ajustan su complemento de receptores de LDL para que se traiga bastante colesterol para satisfacer sus necesidades metabólicas, sin sobrecargarse (para una revisión, véase Brown & Goldstein, en *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 8ª Ed., Goodman & Gilman, Pergamon Press, New York, 1990, Ch. 36, pp. 874-896).

35

40

45

Los altos niveles de lipoproteínas que contienen apoB pueden ser atrapados en el espacio subendotelial de una arteria y experimentar oxidación. La lipoproteína oxidada es reconocida por los receptores de depuración en los macrófagos. El enlace de la lipoproteína oxidada a los receptores de depuración puede enriquecer los macrófagos con colesterol y ésteres de colesterol independientemente del receptor de LDL. Los macrófagos también pueden producir ésteres de colesterol por la acción de ACAT. La LDL también puede estar formando complejo con una glucoproteína de peso molecular alto llamada apolipoproteína(a), también conocida como apo(a), a través de un puente de disulfuro. El complejo LDL-apo(a) es conocido como lipoproteína(a) o Lp(a). Niveles elevados de Lp(a) son perjudiciales, después de haber sido asociados con la arterioesclerosis, el padecimiento coronario del corazón, el infarto del miocardio, apoplejía, el infarto cerebral, restenosis después de la angioplastia.

50

55

2.2 Transporte inverso de colesterol

Las células periféricas (no hepáticas) obtienen su colesterol predominantemente de una combinación de síntesis local y captación de colesterol preformado de VLDL y LDL. Las células que expresan los receptores de depuración, tales como los macrófagos y las células de los músculos lisos, también pueden obtener el colesterol de las lipoproteínas que contengan el apo B oxidadas. En contraste, el transporte inverso de colesterol (RCT) es el camino por el cual el colesterol celular periférico puede devolverse al hígado para que se recicle a los tejidos extrahepáticos, almacenamiento hepático, o excreción hacia el intestino en la bilis. La vía RCT representa los únicos medios de eliminar el colesterol de la mayoría de los tejidos extrahepáticos y es crucial para el

60

65

mantenimiento de la estructura y función de la mayoría de las células en el cuerpo.

La enzima en la sangre involucrada en el camino o trayectoria RCT, lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), convierte el colesterol derivado de la célula en ésteres de colesterol que se separan en el HDL destinados a retirarse. La LCAT se produce principalmente en el hígado y circula en el plasma asociado con la fracción de HDL. La proteína que transfiere el éster de colesterol (CETP) y otra proteína que transfiere lípido, proteína que transfiere fosfolípido (PLTP), contribuyen a remodelar además la población de HDL circulante (véase por ejemplo Bruce *et al.*, 1998, Annu. Rev. Nutr. 18: 297-330). La PLTP proporciona la lecitina a HDL, y la CETP puede mover los ésteres de colesterol realizados por LCAT a otras lipoproteínas, particularmente lipoproteínas que contienen apo B, tales como VLDL. Los triglicéridos de HDL pueden ser catabolizados por la lipasa triglicérida hepática extracelular, y el colesterol de la lipoproteína es retirada por el hígado por varios mecanismos.

Cada partícula de HDL contiene por lo menos una molécula, y usualmente dos a cuatro moléculas, de apolipoproteína A I (apo A I). La apo A I se sintetiza por el hígado y el intestino delgado como preapoproteína, que se secreta como una proproteína que se escinde rápidamente para generar un polipéptido maduro que tiene 243 residuos de aminoácidos. La apo A I consiste principalmente en un segmento que se repite de 22 aminoácidos, separado con residuos de prolina que rompen el hélice. La apo A I forma tres tipos de estructuras estables con los lípidos: los complejos pequeños, pobres en lípidos, llamados pre-beta-1 HDL; partículas discoidales aplanadas, llamadas pre-beta-2 HDL, que contienen sólo lípidos polares (por ejemplo, fosfolípido y colesterol); y partículas esféricas que contienen ambos lípidos polares y no polares, llamadas HDL esféricas o maduras (HDL3 y HDL2). La mayoría de los HDL en la población circulante contienen ambos apo A I y apo A II, una segunda proteína principal de HDL. Se hace referencia a esta fracción que contiene apo A I y apo A II en la presente memoria como la fracción AI/AII - HDL de HDL. Pero la fracción de HDL que contiene sólo apo A I, a la que se hace referencia en la presente memoria como la fracción AI HDL, parece ser más eficaz en RCT. Ciertos estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de que la fracción AI-HDL es antiarterogénica (Parra *et al.*, 1992, Arterioscler. Thromb. 12: 701-707; Decossin *et al.*, 1997, Eur. J. Clin. Invest. 27:299-307).

Aunque el mecanismo para la transferencia de colesterol de la superficie celular es desconocido, se cree que el complejo pobre en lípidos, pre-beta-1 HDL, es el aceptor preferido para colesterol transferido del tejido periférico involucrado en RCT. El colesterol recientemente transferido a pre-beta-1 HDL de la superficie celular aparece rápidamente en el Pre-beta-2 HDL discoidal. La PLTP puede aumentar la proporción de formación del disco (Lagrost *et al.*, 1996, J. Biol. Chem. 271: 19058-19065), pero carece de los datos que indican un papel para la PLTP en RCT. La LCAT reacciona preferencialmente con el HDL discoidal y esférico, que transfiere el grupo 2-acilo de lecitina o fosfatidiletanolamina al residuo de hidróxido libre de alcoholes grasos, particularmente el colesterol, para generar ésteres de colesterol (retenido en el HDL) y lisolecitina. La reacción de LCAT requiere una apolipoproteína como la apo AI o el apo A-IV como un activador. La apo A-I es uno de los cofactores naturales para LCAT. La conversión de colesterol a su éster secuestrado por HDL previene el reingreso del colesterol en la célula, produciendo el último retiro de colesterol celular. Los ésteres de colesterol en las partículas de HDL maduras de la fracción de AI-HDL son retirados por el hígado y procesados en la bilis más eficazmente que aquellos derivados de la fracción de AI/AII-HDL. Esto puede ser debido, en parte, al enlace más eficaz de AI-HDL a la membrana del hepatocito. Se han identificado varios receptores de HDL, la mayoría bien caracterizados de los cuales es el receptor de depuración clase B, tipo I (SR BI) (Acton *et al.*, 1996, Science 271: 518-520). El SR-BI se expresa más abundantemente en los tejidos esteroideogénicos (por ejemplo, adrenales), y en el hígado (Landshulz *et al.*, 1996, J. Clin. Invest. 98: 984-995; Rigotti *et al.*, 1996, J Biol. Chem. 271: 33545-33549). Otros receptores de HDL propuestos incluyen HB1 y HB2 (Hidaka y Fidge, 1992, Biochem J. 15: 1617; Kurata *et al.*, 1998, J. Atherosclerosis and Thrombosis 4: 112-7).

Aunque existe consenso de que la CETP está implicada en el metabolismo de los lípidos de VLDL y derivados de LDL, su papel en RCT permanece polémico. Sin embargo, cambios en la actividad de la CETP o sus aceptores, VLDL y LDL, juegan un papel en "remodelar" la población de HDL. Por ejemplo, en la ausencia de la CETP, el HDL se convierte en partículas agrandadas que son pobremente retiradas de la circulación (para revisiones en RCT y HDL, Véase Fielding & Fielding, 1995, J. Lipid Res. 36: 211-228; Barrans *et al.*, 1996, Biochem. Biophys. Acta. 1300: 73-85; Hirano *et al.*, 1997, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17: 1053-1059).

2.3 Transporte inverso de otros lípidos

El HDL no sólo está implicado en el transporte inverso de colesterol, sino también juega un papel en el transporte inverso de otros lípidos, es decir, el transporte de lípidos de las células, órganos, y tejidos al hígado para el catabolismo y excreción. Tales lípidos incluyen esfingomielina, lípidos oxidados, y lisofosfatidilcolina. Por ejemplo, Robins y Fasulo (1997, J. Clin. Invest. 99: 380-384) han demostrado que el HDL estimula el transporte de esterol de las plantas por el hígado en las secreciones de la bilis.

2.4 Vía del receptor activado del proliferador de peroxisoma

Los proliferadores de peroxisoma son un grupo estructuralmente diverso de compuestos que, cuando se

administra a los roedores, produce aumentos dramáticos en el tamaño y número de peroxisomas hepáticos y renales, así como aumentos concomitantes en la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos vía la expresión incrementada de las enzimas requeridas para el ciclo de la β -oxidación (Lazarow y Fujiki, 1985, *Ann. Rev. Cell Biol.* 489 530; Vamecq y Draye, 1989, *Essays Biochem.* 24: 1115 225; y Nelali *et al.*, 1988, *Cancer Res.* 48: 5316 5324). Los químicos incluidos en este grupo son la clase fibrato de fármacos hipolipidémicos, herbicidas, y plastificantes de ftalato (Reddy y Lalwani, 1983, *Crit. Rev. Toxicol.* 12:1 58). La proliferación de peroxisoma también puede provocarse por los factores dietéticos o fisiológicos, tales como una dieta alta en grasas y aclimatación al frío.

El conocimiento en el mecanismo por el que los proliferadores de peroxisoma ejercen sus efectos pleiotrópicos se proporcionó por la identificación de un miembro de la superfamilia de receptores de la hormona nuclear activada por estos químicos (Isseman y Green, 1990, *Nature* 347: 645 650). Este receptor, denominado receptor α activado proliferador de peroxisoma (PPAR α), se mostró subsecuentemente como activado por una variedad de ácidos grasos de cadena media y larga. El PPAR α activa la transcripción por la unión a los elementos de secuencia de ADN, denominados elementos de respuesta de proliferación de peroxisoma (PPRE), en la forma de un heterodímero con el receptor del retinoide X (RXR). El RXR es activado por el ácido 9-cis retinoico (véase Kliewer *et al.*, 1992, *Nature* 358: 771 774; Gearing *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 1440 1444, Keller *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2160 2164; Heyman *et al.*, 1992, *Cell* 68:397 406, y Levin *et al.*, 1992, *Nature* 355: 359 361). Desde el descubrimiento del PPAR α se han identificado isoformas adicionales de PPAR, por ejemplo, PPAR β , PPAR γ y PPAR δ tienen funciones similares y se regulan de manera similar.

Se han identificado PPARs en los mejoradores de un número de proteínas que codifican genes que regulan el metabolismo de lípidos. Estas proteínas incluyen las tres enzimas requeridas para la α -oxidación peroxisomal de ácidos grasos; la apolipoproteína A-I; la acil-CoA deshidrogenasa de, cadena media, y una enzima clave en la (β -oxidación mitocondrial; y aP2, una proteína enlazada a un lípido expresada exclusivamente en adipocitos (revisado Keller y Whali, 1993, *TEM*, 4: 291 296; véase también Staels y Auwerx, 1998, *Atherosclerosis* 137 Suppl: S19 23). La naturaleza de los genes diana del PPAR acoplados con la activación de PPARs por los ácidos grasos y los fármacos hipolipidémicos sugieren un papel fisiológico para los PPARs en la homeostasis de lípidos.

Se informa de que la pioglitazona, un compuesto antidiabético de la clase de la tiazolidinadiona, estimula la expresión de un gene quimérico que contiene el promotor/reforzador de la proteína aP2 que se enlaza al lípido corriente arriba del gen indicador de cloranfenicol acetiltransferasa (Harris y Kletzien, 1994, *Mol. Pharmacol.* 45:439 445). El análisis de eliminación condujo a la identificación de una región de aproximadamente 30 bp que se contabiliza para la responsividad de la pioglitazona. En un estudio independiente, se mostró que este fragmento de 30 bp contiene un PPRE (Tontonoz *et al.*, 1994, *Nucleic Acids Res.* 22: 5628 5634). Considerados juntos, estos estudios hicieron pensaren la posibilidad de que las tiazolidinadionas modulan la expresión del gen al nivel transcripcional a través de las interacciones con un PPAR y refuerzan el concepto de la interrelación de los metabolismos de la glucosa y del lípido.

2.5 Terapias actuales de manejo del colesterol

En las últimas dos décadas o aproximadamente, la segregación de compuestos colesterolémicos en los reguladores de HDL y HDL y el reconocimiento del deseo de disminuir los niveles de la sangre del último, ha conducido al desarrollo de un número de fármacos. Sin embargo, muchos de estos fármacos tienen efectos colaterales indeseables y/o se contraindican en ciertos pacientes, particularmente cuando se administran en combinación con otros fármacos.

Las resinas que se unen o enlazan al ácido biliar son una clase de fármaco que interrumpe el reciclado de ácidos biliares del intestino al hígado. Ejemplos de resinas que se unen al ácido biliar son la colestiramina (QUESTRAN LIGHT, Bristol-Myers Squibb), y clorhidrato de colestipol (COLESTID, Pharmacia & Upjohn Company). Cuando se toman oralmente, estas resinas cargadas positivamente se ligan a los ácidos biliares cargados negativamente en el intestino. Debido a que las resinas no pueden absorberse en el intestino, son excretadas, llevando los ácidos biliares con ellas. El uso de tales resinas, sin embargo, a lo sumo únicamente baja los niveles de colesterol en el suero aproximadamente 20%. Además, su uso está asociado con efectos colaterales gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y ciertas deficiencias vitamínicas. Además, debido a que las resinas se ligan a los fármacos, deben tomarse otras medicaciones orales por lo menos una hora antes o cuatro a seis horas subsiguientes a la ingestión de la resina, complicando los regímenes de fármacos de los pacientes que padecen del corazón.

Las estatinas son inhibidores de síntesis de colesterol. A veces, las estatinas se usan en terapia de combinación con resinas que se unen al ácido biliar. La lovastatina (MEVACOR, Merck & Co., Inc.), un producto natural derivado de una cepa de *Aspergillus*; la pravastatina (PRAVACHOL, Bristol-Myers Squibb Co.); y la atorvastatina (LIPITOR, Warner Lambert) bloquean la síntesis de colesterol por la inhibición de la reductasa HMGCoA, la enzima principal involucrada en la vía o camino biosintético de colesterol. La lovastatina reduce significativamente los niveles de colesterol y LDL en suero. Sin embargo, los niveles, de HDL en suero sólo aumentan ligeramente siguiendo la administración de lovastatina. El mecanismo del efecto de reducir la LDL

puede involucrar tanto la reducción de concentración de VLDL como la inducción de la expresión celular del receptor de LDL, llevando a la producción reducida y/o el catabolismo aumentado de LDL. Los efectos colaterales, incluyendo la disfunción del hígado y del riñón están asociados con el uso de estos fármacos.

5 El ácido nicotínico, también conocido como la niacina, es un complejo de vitamina B soluble en agua, usado como un suplemento dietético y agente antihiperlipidémico. La niacina disminuye la producción de VLDL y resulta eficaz para reducir la LDL. Se usa en la combinación con resinas que se unen al ácido biliar. La niacina puede aumentar los HDL cuando se administra en dosis terapéuticamente eficaces; sin embargo, su utilidad está limitada por serios efectos colaterales.

10 Los fibratos son una clase de fármacos que reducen los lípidos utilizados para el tratamiento de varias formas de hiperlipidemia, triglicéridos elevados en suero, el cual también puede ser asociado con la hipercolesterolemia. Los fibratos parecen reducir las fracciones de VLDL e incrementar modestamente el HDL; sin embargo, los efectos de estos fármacos en el colesterol del suero son variables. En los Estados Unidos, los fibratos han sido
15 aprobados para el uso como fármacos antilipidémicos, pero no han recibido la aprobación como agentes de hipercolesterolemia. Por ejemplo, el clofibrato (ATROMID-S, Wyeth-Ayerst Laboratories) es un agente antilipidémico que actúa para disminuir los triglicéridos del suero por la reducción de la fracción de VLDL. Aunque ATROMID-S puede reducir los niveles de suero de colesterol en ciertas subpoblaciones de pacientes, la respuesta bioquímica al fármaco es variable, y no siempre es posible predecir qué pacientes obtendrán
20 resultados favorables. ATROMID-S no ha mostrado ser eficaz para la prevención del padecimiento coronario del corazón. El fármaco relacionado químicamente y farmacológicamente, gemfibrozil (LOPID, Parke-Davis), es un agente que regula los lípidos, que disminuye moderadamente el suero de triglicéridos y el colesterol VLDL. LOPID también aumenta el colesterol HDL, particularmente las subfracciones HLD2 y HDL3, así como ambas fracciones de AI/AII-HDL. Sin embargo, la respuesta del lípido al LOPID es heterogénea, especialmente entre
25 diferentes poblaciones de pacientes. Es más, mientras la prevención del padecimiento coronario del corazón se observó en pacientes masculinos entre las edades de 40 y 55 años sin historia o síntomas de un padecimiento coronario del corazón existente, no está claro hasta qué punto estos resultados pueden extrapolarse a otras poblaciones de pacientes (por ejemplo, mujeres, varones más viejos y más jóvenes). De hecho, no se observó eficacia alguna en pacientes con el padecimiento coronario del corazón establecido. Los efectos colaterales serios son asociados con el uso de fibratos, incluyendo la toxicidad; la malignidad, particularmente la malignidad de cáncer gastrointestinal; el padecimiento de la vesícula; y una incidencia aumentada en la mortalidad no coronaria. Estos fármacos no se indican para el tratamiento de pacientes con alta LDL o baja HDL como su única
30 anomalía del lípido.

35 La terapia de reemplazo del estrógeno oral puede ser considerada para la hipercolesterolemia moderada en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, los aumentos en los HDL pueden estar acompañados con un aumento en los triglicéridos. El tratamiento del estrógeno está, por supuesto, limitado a una población de pacientes específica, las mujeres postmenopáusicas, y está asociado con serios efectos colaterales, incluyendo la inducción de neoplasmas malignos; el padecimiento de la vesícula; el padecimiento tromboembólico; el adenoma
40 hepática; la presión arterial elevada; la intolerancia a la glucosa; y la hipercalcemia.

Los ácidos carboxílicos de cadena larga, particularmente los ácidos α,ω -dicarboxílicos de cadena larga con los modelos de sustitución distintivos, y sus derivados simples y sales, se han descrito para el tratamiento de la arterioesclerosis, obesidad, y diabetes (véase por ejemplo, Bisgaier *et al.*, 1998, J. Lipid Res. 39: 17-30, y referencias citadas en el mismo; publicación internacional de patente WO 98/30530; patente US nº 4.689.344; publicación de patente internacional WO 99/00116; y patente US nº 5.756.344). Sin embargo, algunos de estos compuestos, por ejemplo, los ácidos α,ω -dicarboxílicos sustituidos en sus carbonos- α,α' (patente US nº 3.773.946), mientras tengan actividad de disminuir los triglicéridos del suero y el colesterol del suero, no tienen
45 valor para el tratamiento de la obesidad y la hipercolesterolemia (patente US nº 4.689.344).

50 La patente US nº 4.689.344 describe los ácidos β,β,β,β -tetrasustituido- α,ω -alcanodioicos que se sustituyen opcionalmente a sus posiciones $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$, y alega que son útiles para tratar la obesidad, la hiperlipidemia, y la diabetes. Según esta referencia, ambos; los triglicéridos y el colesterol disminuyen significativamente por los compuestos tales como el ácido 3,3,14,14-tetrametilhexadecano-1,16-dioico. La patente US nº 4.689.344 describe además que los β,β,β,β -tetrametil-alcanodioles de la patente US nº 3.930.024 tampoco son útiles para
55 tratar la hipercolesterolemia o la obesidad.

Se divulgan otros compuestos en la patente US nº 4.711.896. En la patente US nº 5.756.544, se describe que los éteres de dialcanos terminados en ácido α,ω -dicarboxílicos tienen actividad de reducir ciertos lípidos del plasma, incluyendo Lp(a), triglicéridos, VLDL-colesterol, y LDL-colesterol, en los animales, y elevando otros, tales como el HDL-colesterol. Se indica también que los compuestos aumentan la sensibilidad a la insulina. Se indica en la patente US nº 4.613.593, que los fosfatos de dolicol, un poliprenol aislado del hígado del cerdo, son útiles en la regeneración del tejido del hígado, y en el tratamiento de la hiperuricemia, hiperlipemia, diabetes, padecimientos
60 hepáticos en general.

65 En la patente US nº 4.287.200 se divulgan los derivados de la azolidinadiona con propiedades antidiabéticas,

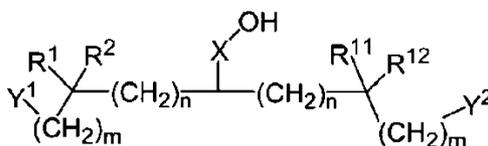
hipolipidémicas, y antihipertensivas. Sin embargo, la administración de estos compuestos a los pacientes puede producir efectos colaterales tales como la depresión de la médula ósea, y ambas citotoxicidades; del hígado y cardiaca. Además, los compuestos descritos por la patente US nº 4.287.200 estimulan la ganancia de peso en los pacientes obesos.

5 Está claro que ninguno, de los fármacos de gestión del colesterol disponibles comercialmente tiene una utilidad general regulando los niveles del lípido, de la lipoproteína, de la insulina y de la glucosa en la sangre. Así, se necesitan claramente los compuestos que tienen una o más de estas utilidades. Además, existe una clara necesidad de desarrollar fármacos más seguros que sean eficaces en bajar el colesterol del suero, incrementando los niveles de HDL en suero, previniendo el padecimiento coronario del corazón, y/o tratando las enfermedades existentes tal como la arterioesclerosis, obesidad, diabetes, y otras enfermedades que son afectadas por el metabolismo del lípido y/o niveles del lípido. Existe también una clara necesidad de desarrollar fármacos que puedan usarse con otros regímenes del tratamiento de lípidos alterados de una manera sinérgica. Existe todavía una gran necesidad de proporcionar agentes terapéuticos útiles cuya solubilidad y balance hidrófilo/lipófilo (HLB) pueda variarse fácilmente.

3. Sumario de la invención

La invención comprende los compuestos de hidroxilo útiles en el tratamiento de varios trastornos.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:

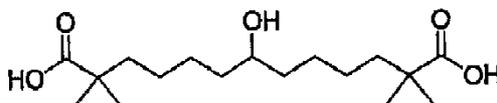


I

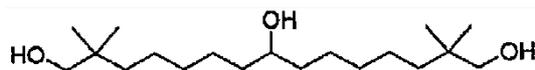
o una sal, hidrato, solvato o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables, en el que:

- (a) cada vez que se presenta m es independientemente un número entero comprendido entre 0 y 5;
- (b) cada vez que se presenta n es independientemente un número comprendido entre 3 y 7;
- (c) X es (CH₂), en la que z es O;
- (d) cada vez que se presenta R¹, R², R¹¹ y R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), fenilo, o bencilo, en el que R¹, R², R¹¹ y R¹² no son cada uno simultáneamente H; y
- (e) cada vez que se presenta Y¹ y Y² es independientemente OH o COOH.

En una forma de realización del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según el primer aspecto de la invención, m es 0 o 1. En una forma de realización del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según el primer aspecto de la invención, n es 4 o 5. En una forma de realización, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según el primer aspecto de la invención es seleccionado/a de entre un grupo que consiste en compuesto 331, compuesto 332, compuesto 333, compuesto 334, compuesto 335, compuesto 336, compuesto 337, compuesto 338, compuesto 339, compuesto 340, compuesto 341, compuesto 342, compuesto 343, compuesto 344, compuesto 345, compuesto 346, compuesto 347, compuesto 348, compuesto 367, compuesto 368, compuesto 369, compuesto 370, compuesto 371, compuesto 372, compuesto 373, compuesto 374, compuesto 375, compuesto 376, compuesto 377, compuesto 378, compuesto 379, compuesto 380, compuesto 381, compuesto 382, compuesto 383, compuesto 384, compuesto 385, compuesto 386, compuesto 387, compuesto 388, compuesto 389, compuesto 390, compuesto 391, compuesto 392, compuesto 393, compuesto 394, compuesto 395, compuesto 396, compuesto 397, compuesto 398, compuesto 399, compuesto 400, compuesto 401, compuesto 402, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una forma de realización, el compuesto según el primer aspecto de la invención es

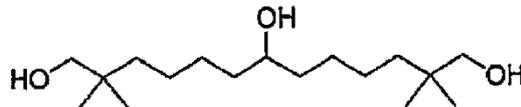


En una forma de realización, el compuesto según el primer aspecto de la invención es



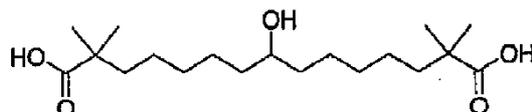
En una forma de realización, el compuesto según el primer aspecto de la invención es

5



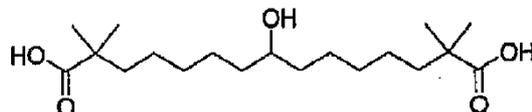
En una forma de realización, el compuesto según el primer aspecto de la invención es

10



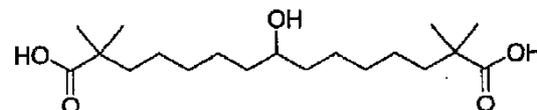
En una forma de realización, la sal farmacéuticamente aceptable según el primer aspecto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

15



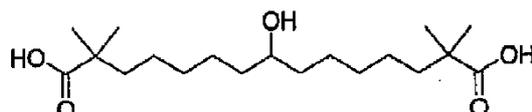
En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, la composición farmacéutica según el segundo aspecto de la invención comprende el compuesto

20



En una forma de realización, la composición farmacéutica según el segundo aspecto de la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

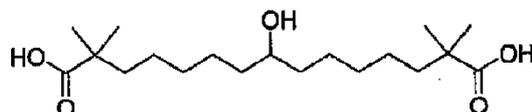
25



30

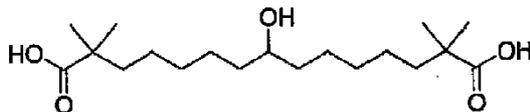
En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto según el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica según el segundo aspecto, para la utilización en el tratamiento o la prevención del envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, la hipertensión, la impotencia, la inflamación, la resistencia de insulina, la eliminación de lípidos en la bilis, la obesidad, la eliminación del oxisterol en la bilis, la pancreatitis, la pancreatitius, la enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado al receptor activado de proliferador de peroxisoma, la eliminación de fosfolípidos en la bilis, la enfermedad renal, la septicemia, el Síndrome X, un trastorno trombotico, una enfermedad o un trastorno neurodegenerativa/o, trastorno de síndrome metabólico, o una enfermedad o un trastorno que puede ser tratada/o o prevenida/o mediante el incremento de los niveles de HDL, la reducción de los niveles de LDL, la modulación de la proteína C reactiva, el aumento de la producción de bilis, la inhibición de la síntesis de ácidos grasos saponificados o no saponificados, o la inhibición de la síntesis de esterol en un paciente, preferentemente para la utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular o para la utilización en el tratamiento o la prevención de la dislipidemia. En una forma de realización del tercer aspecto de la invención, el compuesto es

40



preferentemente para la utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular o para la utilización en el tratamiento o la prevención de la dislipidemia. En una forma de realización del tercer aspecto de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

5



preferentemente para la utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables para la utilización en combinación con una estatina.

15 Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un portador, excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos.

20 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en un procedimiento para tratar o prevenir el envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, refuerzo de la producción de la bilis, refuerzo del transporte inverso de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia de insulina, eliminación del lípido en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación del oxisterol en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado al receptor activado proliferador de peroxisoma, eliminación del fosfolípido en la bilis, enfermedad renal, septicemia, trastorno de síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), y un trastorno trombotico, comprendiendo la administración a un paciente

25 que necesite dichos tratamiento o prevención de una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son asimismo útiles en un método para inhibir la síntesis de ácido graso hepático y esteroles comprendiendo la administración a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son asimismo útiles en un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno que puede ser tratado o prevenido aumentando los niveles de HDL, que comprende la administración a un paciente que necesite dichos tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son asimismo útiles en un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno que puede ser tratado o prevenido bajando los niveles de LDL, que comprende la administrando a tal paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de la invención alteran favorablemente al menos en parte el metabolismo del lípido en modelos animales de dislipidemia reforzando la oxidación de los ácidos grasos a través del eje regulador ACC/malonil-CoA/CPT-I. Por lo tanto los compuestos de la invención son asimismo útiles en métodos de tratamiento o prevención de trastornos del síndrome metabólico.

50 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en un método para reducir el contenido de grasa de la carne en el ganado comprendiendo la administración al ganado que necesite tal reducción del contenido de grasa, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

55 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en un método para reducir el contenido de colesterol de un huevo de ave comprendiendo la administración a unas especies de aves de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la invención y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptables.

60

La presente invención puede entenderse más claramente haciendo referencia a la descripción detallada y los ejemplos, destinados a ejemplificar las formas de realización de la invención.

4. Definiciones y abreviaciones

- 5
 Apo(a): apolipoproteína(a)
 Apo A-I: apolipoproteína A-I
 Apo B: apolipoproteína B
 Apo E: apolipoproteína E
 10
 FH: Hipercolesterolemia familiar
 FCH: Hiperlipidemia combinada familiar
 GDM: Diabetes mellitus gestacional
 HDL: Lipoproteína de alta densidad
 IDL: Lipoproteína de densidad intermedia
 15
 IDDM: Diabetes mellitus dependiente de insulina
 LDH: Lactato deshidrogenasa
 LDL: Lipoproteína de baja densidad
 Lp(a): Lipoproteína (a)
 MODY: Madurez inicial de la diabetes en los jóvenes
 20
 MIDAN: Diabetes mellitus no dependiente de insulina
 PPAR: Receptor activado proliferador de peroxisoma
 RXR: Receptor retinoide X
 VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

25
 Como se utiliza en la presente memoria, la frase "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de fórmula I y sales, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros de estos farmacéuticamente aceptables. Así, "compuesto de la invención" colectivamente significa compuesto de fórmula I y sales, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención son identificados en la presente memoria por su estructura química y/o su nombre químico. Cuando un compuesto se identifica por ambos; una estructura química y un nombre químico, y la estructura química y nombre químico entran en conflicto, la estructura química será de acuerdo al más pesado.

35
 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por consiguiente, existen como estereoisómeros, tales como los isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. De acuerdo con la invención, las estructuras químicas representadas en la presente memoria, y por consiguiente los compuestos de la invención, comprenden todos los compuestos enantiómeros y estereoisómeros correspondientes, es decir, ambos; la forma pura estereoméricamente (por ejemplo, geométricamente puro, enantioméricamente puro, o diastereoméricamente puro) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas.

40
 Como se utiliza en la presente memoria, una composición que "sustancialmente" comprende un compuesto se refiere a que la composición contiene más de aproximadamente 80% en peso, más preferentemente más de aproximadamente 90% en peso, aún más preferentemente más de aproximadamente 95% en peso, y todavía más preferentemente aproximadamente 97% en peso del compuesto.

45
 Como se utiliza en la presente memoria, una reacción que es "sustancialmente completa" se refiere a que la reacción contiene más de aproximadamente 80% en peso del producto deseado, más preferentemente más de aproximadamente 90% en peso del producto deseado, más aun preferentemente más de aproximadamente 95% en peso del producto deseado, y todavía más preferentemente aproximadamente 97% en peso del producto deseado.

50
 Un compuesto de la invención es considerado ópticamente activo o enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral cuando el compuesto es aproximadamente 90% ee (exceso enantiomérico) o mayor, preferentemente, mayor o igual que 95% ee con respecto a un centro quiral particular. Se considera que un compuesto de la invención está en la forma enantioméricamente enriquecida cuando el compuesto tiene un exceso enantiomérico mayor a aproximadamente 1% ee, preferentemente mayor que aproximadamente 5% ee, más preferentemente mayor que aproximadamente 10% ee con respecto a un centro quiral particular. Un compuesto de la invención es considerado diastereoméricamente puro con respecto a los centros quirales múltiples cuando el compuesto es aproximadamente 90% de (exceso diastereomérico) o mayor, preferentemente, mayor o igual que 95% de con respecto a un centro quiral particular. Se considera que un compuesto de la invención está en la forma diastereoméricamente enriquecida cuando el compuesto tiene un exceso diastereomérico mayor que aproximadamente 1%, preferentemente mayor que aproximadamente 5%, más preferentemente mayor que aproximadamente 10% de con respecto a un centro quiral particular. Como se utiliza en la presente memoria, una mezcla racémica significa aproximadamente 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% de su

correspondiente enantiómero relativo a todos los centros quirales en la molécula. Así, la invención comprende todas las mezclas de compuestos enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos, y mezclas racémicas de compuestos de Fórmula I.

5 Pueden resolverse las mezclas enantioméricas y diastereoméricas en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros por los métodos bien conocidos, tales como la cromatografía gaseosa de fase quiral, la cromatografía líquida de alto funcionamiento, de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también
10 pueden obtenerse de productos intermedios diastereoméricamente o enantioméricamente puros, reactivos, y catalizadores por métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Los compuestos de la invención son definidos en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o los nombres químicos. Cuando un compuesto se indica por ambos; una estructura química y un nombre químico, y
15 la estructura química y nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto.

Cuando se administra a un paciente, por ejemplo, a un animal para uso veterinario o para la mejora de ganado, o a un humano para uso clínico, se administran los compuestos de la invención en forma aislada o como forma
20 aislada en una composición farmacéutica. Como se utiliza en la presente memoria, "aislado" significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes o de cualquier(a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferentemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferentemente, vía técnicas convencionales, los compuestos de la invención son purificados. Como se utiliza en la presente memoria, "purificado" se refiere a que cuando se aísla, el aislado contiene por lo menos
25 95%, preferentemente por lo menos 98%, de un solo compuesto hidroxilo de la invención en peso del aislado.

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", Como se utiliza en la presente memoria incluye, pero no se limita a, las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Los compuestos que son básicos de naturaleza pueden formar una amplia variedad de sales con los varios
30 ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales ácidas de adición no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo pero no limitado a sales sulfúricas, cítricas, maléicas, acéticas, oxálicas, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato,
35 tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos de la invención que incluyen un radical amino también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos expresados anteriormente. Los compuestos de la invención que son ácidos de naturaleza pueden
40 formar las sales base con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales alcalinometálicas o de metales alcalinotérreos y, particularmente, calcio, magnesio, sodio litio, cinc, potasio, y sales férricas.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "hidrato" significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que además incluye una cantidad de agua estequiométrica o no estequiométrica unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. El término hidrato incluye solvatos, que son cantidades estequiométricas o no
45 estequiométricas de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a los humanos en cantidades mínimas.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alteración en el metabolismo del lípido" indica un cambio notable (medible) en por lo menos un aspecto del metabolismo del lípido, incluyendo pero no limitado a, el contenido total de lípido en la sangre, colesterol HDL en la sangre, colesterol LDL en la sangre, colesterol VLDL en la sangre, triglicéridos en la sangre, Lp(a) en la sangre, apo A-I en la sangre, apo E en la sangre Y ácidos grasos no esterificados en la sangre.
50

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alteración del metabolismo de la glucosa" indica un cambio notable (medible) en por lo menos un aspecto del metabolismo de glucosa, incluyendo pero no limitado a, el contenido total de glucosa en la sangre, insulina en la sangre, la insulina de la sangre a la proporción de glucosa en la sangre, sensibilidad de insulina, y consumo de oxígeno.
55

Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquilo" se refiere a la cadena de hidrocarburos saturada, monovalente ramificada o no ramificada. Ejemplos de grupos alquil incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo (C₁-C₆), tales como, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil 2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2 dimetil 1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil 2-pentilo, 2,2-dimetilo 1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como, heptilo, y
60

octilo. Un grupo alquil puede ser sustituido o insustituido con un o dos sustituyentes convenientes.

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término un "grupo alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente ramificada o no ramificada que tienen uno o más enlaces dobles en los mismos. El enlace doble de un grupo alquenilo puede ser conjugado o no conjugado a otro grupo no saturado. Los grupos alquenilo convenientes incluyen, pero no se limitan a grupos alquenilo (C₂-C₆), tales como el vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenilo. Un grupo alquenal puede ser sustituido o insustituido con un o dos sustituyentes convenientes.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término un "grupo alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos monovalente ramificada o no ramificada que tienen uno o más enlaces triples en estos. El triple enlace de un grupo alquinilo puede ser conjugado o no conjugado a otro grupo no saturado. Los grupos alquinilo convenientes incluyen, pero no se limitan a, grupos alquinilo (C₂-C₆), tales como el etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo. Un grupo alquiniel puede ser sustituido o insustituido con un o dos sustituyentes convenientes.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término un "grupo arilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y de hidrógeno. Los ejemplos del grupos aril convenientes incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toliilo, antacenoilo, fluorenilo, indenilo, azulenoilo, y naftilo, así como radicales carbocíclicos benzo-fusionados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente memoria como "(C₆)arilo".

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferentemente 1 a 3 heteroátomos, independientemente seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo, y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido con un o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, un grupo heteroaril es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, a los que se hace referencia en la presente memoria como "(C₂-C₅) heteroarilo".

25 Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monocíclico o policíclico comprendiendo átomos de carbono y de hidrógeno y que no tiene enlaces múltiples carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo (C₃-C₇), tales como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y terpenos saturados cíclicos y bicíclicos. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido por uno o dos sustituyentes convenientes.

30 Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico.

35 Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y de hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferentemente, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y sin presentar ninguna insaturación. Los ejemplos de los grupos heterocicloalquil incluyen pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, y piranilo. Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, el grupo del heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferentemente, un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, haciéndose referencia en la presente memoria como (C₁-C₆) heterocicloalquilo.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término "radical heterocíclico" o "anillo heterocíclico" se refiere a un grupo heterocicloalquilo o a un grupo heteroarilo.

45 Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquil en el que el alquilo es como se definió anteriormente. Un grupo aldoxi puede ser sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, la cadena alquilo de un grupo alquiloxi es de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, a la que se hace referencia en la presente memoria como "(C₁- C₆) alcoxi".

50 Como se utiliza en la presente memoria, el término "grupo ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo, en el que el arilo es como se definió anteriormente. Un grupo ariloxi puede ser sustituido o insustituido con uno o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, el anillo arilo de un grupo ariloxi es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, al que se hace referencia en la presente memoria como "(C₆)ariloxi".

55 Como se utiliza en la presente memoria, el término "bencilo" se refiere al -CH₂-fenilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "fenilo" se refiere al $-C_6H_5$. Un grupo fenilo puede ser sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes convenientes, en el que el sustituyente reemplaza un H del grupo fenilo. Como se utiliza en la presente memoria, el término, "Ph", representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido.

5

Como se utiliza en la presente memoria, el término grupo "hidrocarbilo" se refiere a un grupo monovalente seleccionado de (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alqueno, y (C_2-C_8) alquino, sustituido opcionalmente con un o dos sustituyentes convenientes. Preferentemente, la cadena de hidrocarburos de un grupo hidrocarbilo es de 1 a 6 átomos de carbono de longitud, a la que se hace referencia en la presente memoria como " (C_1-C_6) hidrocarbilo".

10

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo "carbonilo" es un grupo divalente de la fórmula $C(O)$.

Como se utiliza en la presente memoria, el término grupo "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo monovalente de la fórmula $-C(O)$ -alcoxi. Preferentemente, la cadena de hidrocarburos de un grupo alcoxicarbonilo es de 1 a 8 átomos de carbono de longitud, al que se hace referencia en la presente memoria como grupo "alcoxicarbonilo inferior".

15

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo "carbamoilo" se refiere al radical $-C(O)N(R')_2$, en donde R' es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y arilo.

20

Como se utiliza en la presente memoria, "halógeno" se refiere al flúor, cloro, bromo, o yodo. De acuerdo con el significado de los términos "halo" y "Hal" comprende flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente memoria, un "sustituyente conveniente" se refiere a un grupo que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos de la invención o los productos intermedios útiles para prepararlos. Los ejemplos de sustituyentes convenientes incluyen, pero no se limitan a: (C_1-C_8) alquilo; (C_1-C_8) alqueno; (C_1-C_8) alquino; (C_6) arilo; (C_2-C_5) heteroarilo; (C_3-C_7) cicloalquilo; (C_1-C_8) alcoxi; (C_6) ariloxi; $-CN$; $-OH$; oxo; halo, $-CO_2H$; $-NH_2$; $-NH((C_1-C_8)$ alquilo); $-N((C_1-C_8)$ alquilo) $_2$; $-NH((C_6)$ arilo); $-N((C_6)$ arilo) $_2$; $-CHO$; $-CO((C_1-C_8)$ alquilo); $-CO((C_6)$ arilo); $-CO_2((C_1-C_8)$ alquilo); y $-CO_2((C_6)$ arilo). Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente un sustituyente conveniente basado en la estabilidad y la actividad farmacológica y sintética del compuesto de la invención.

25

30

Como se utiliza en la presente memoria, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto se refiere a que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferentemente menos de aproximadamente 10% en peso, más aun preferentemente menos de aproximadamente 5% en peso, y todavía más preferentemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

35

5. Descripción detallada de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en las aplicaciones médicas para el tratamiento o la prevención de una variedad de enfermedades y trastornos tales como, pero no limitados a, enfermedad cardiovascular, apoplejía, y enfermedad periférica vascular; dislipidemia; dislipoproteinemia; un trastorno del metabolismo de la glucosa; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson, nefropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia de insulina, trastorno del síndrome metabólico (por, ejemplo, Síndrome X); un trastorno asociado al receptor activado proliferador de peroxisoma; septicemia; un trastorno trombótico; obesidad; pancreatitis; hipertensión; enfermedad renal; cáncer; inflamación; enfermedades inflamatorias del músculo, tales como polimialgia reumática, polimiositis, y fibrositis; impotencia; enfermedad gastrointestinal; síndrome del intestino irritable; enfermedad inflamatoria del intestino; trastornos inflamatorios, tales como el asma, vasculitis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, (RA), lupus sistémico eritematoso (SLE), esclerosis múltiple (MS), y hepatitis crónicas autoinmunitaria; artritis, tales como la artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, y osteoartritis; osteoporosis, reumatismo del tejido blando, tal como la tendinitis; bursitis; enfermedad autoinmunitaria, tal como lupus sistémico y eritematoso; escleroderma; espondilitis anquilosante; gota; pseudogota; diabetes mellitus no dependiente de insulina; enfermedad ovárica poliquística; hiperlipidemias, tales como la hipercolesterolemia familiar (FH), hiperlipidemia combinada familiar lipoproteína lipasa, tales como la hipoalfalipoproteinemia, anomalidades y la (FCH); deficiencias de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia; anomalidades lipoproteínicas asociadas con la diabetes; anomalidades lipoproteínicas asociadas con la obesidad; y anomalidades lipoproteínicas asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de altos niveles de triglicéridos en la sangre, altos niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad, altos niveles de apolipoproteína B, altos niveles de colesterol de lipoproteína Lp(a), altos niveles de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad, altos niveles de fibrinógeno, altos niveles de insulina, altos niveles de glucosa, y bajos niveles de colesterol lipoproteína de alta densidad. Los compuestos y composiciones de la invención también tienen utilidad para el tratamiento de NIDDM sin la creciente ganancia de peso. También pueden utilizarse los compuestos de la invención para reducir el contenido de grasa de la carne en el ganado y reducir el contenido de colesterol de los huevos.

40

45

50

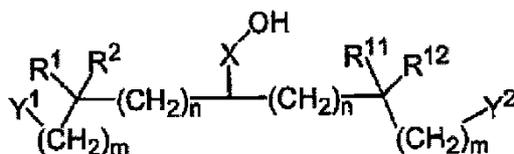
55

60

65

La invención proporciona nuevos compuestos particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de una variedad de enfermedades y afecciones, que incluyen pero no se limitan a, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, reforzar la producción de la bilis, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia de insulina, eliminación del lípido en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación del oxisterol en la bilis, pancreatitis, pancreatitius, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado al receptor activado proliferador de peroxisoma, eliminación del fosfolípido en la bilis, enfermedad renal, septicemia, Síndrome X, y un trastorno trombótico.

La invención comprende compuestos de fórmula I:



I

o una sal, hidrato, solvato o mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable, en donde:

- (a) cada vez que se presenta m es independientemente un número entero comprendido entre 0 y 5;
- (b) cada vez que se presenta n es independientemente un número entero comprendido entre 3 y 7;
- (c) X es $(CH_2)_z$, en la que z es O;
- (d) cada vez que se presenta R^1 , R^2 , R^{11} , y R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_6), alqueno (C_2 - C_6), alquino (C_2 - C_6), fenilo, o bencilo, en el que R^1 , R^2 , R^{11} , y R^{12} no son cada uno simultáneamente H; y
- (e) cada vez que se presenta Y^1 y Y^2 es independientemente, OH, COOH.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que m es 0.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde m es 1.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde n es 4.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde n es 5.

La presente invención proporciona además unas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas particulares además comprenden vehículos aceptables farmacéuticamente, que pueden comprender un portador, excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en un método para tratar o prevenir el envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, neuropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, incremento en la producción de bilis, incremento reversible del transporte de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en bilis, modulación de la proteína reactiva C, obesidad, eliminación de oxisterol en bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno proliferador de peroxisoma activado por un receptor asociado, eliminación de fosfolípidos en bilis, enfermedad renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), y un trastorno trombótico, comprende la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

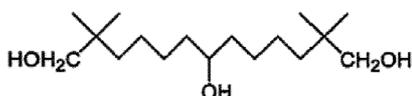
Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en un método para reducir el contenido graso de la carne de ganado que comprende la administración al ganado con necesidad de tal reducción de contenido graso con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o la composición farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención son útiles en método para reducir el contenido de colesterol de un huevo de ave que comprende la administración a unas especies de aves una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles cuando se incorporan en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos. Sin embargo, un compuesto de la invención no necesita administrarse con excipientes o diluyentes y puede suministrarse en una cápsula de gel o un dispositivo de suministro del fármaco.

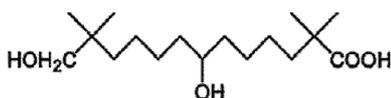
5 En ciertas formas de realización de la invención, un compuesto de la invención se administra en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico proporciona valores relativos aditivos o sinérgicos a la administración de un compuesto solo de la invención. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, una lovastatina; una tiazolidinediona o fibrato; una resina enlazada a un ácido biliar; una niacina; un fármaco antiobesidad; una hormona; una tirofostina; un fármaco a base de sulfonilurea; una biguanida; un inhibidor α -glucosidasa; un agonista apolipoproteína A-I; apolipoproteína E, un fármaco cardiovascular; un fármaco que eleva la HDL; un aumentador de la HDL; o un regulador de la apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-IV y/o genes de apolipoproteína.

15 Ejemplos ilustrativos de compuestos de la invención incluyen aquellos que se muestran a continuación, y sales, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos de los mismos farmacéuticamente aceptables:



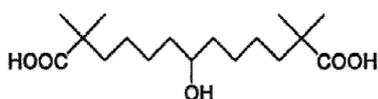
1,7-13-trihidroxi-2,2,12,12-tetrametil-tridecano

Compuesto 331



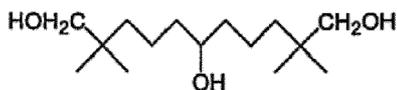
Ácido 13,7-dihidroxi-2,2,12,12-tetrametil-tridecanoico

Compuesto 332



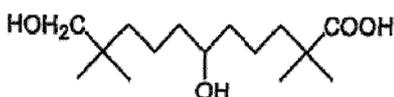
Ácido 2,2,12,12-tetrametil-7-hidroxi-tridecanodioico

Compuesto 333



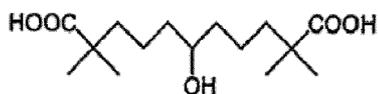
1,7,11-trihidroxi-2,2,10,10-tetrametil-undecano

Compuesto 334



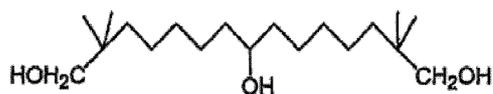
Ácido 6,11-dihidroxi-2,2,10,10-tetrametil-undecanoico

Compuesto 335



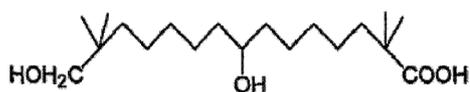
Ácido 2,2,10,10-tetrametil-6-hidroxi-undecanodioico

Compuesto 336



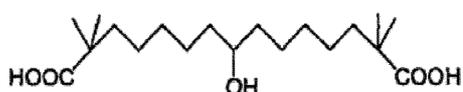
1,8,15-trihidroxi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecano

Compuesto 337



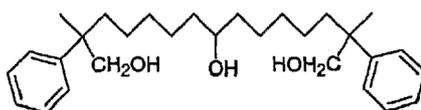
Ácido 8,15-dihidroxi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecanoico

Compuesto 338



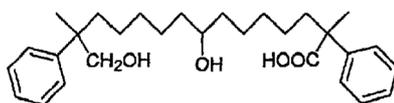
Ácido 2,2,14,14-tetrametil-8-hidroxi-pentadecanodeioico

Compuesto 339



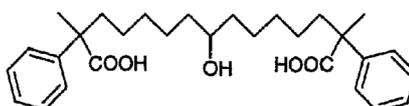
1,8,15-trihidroxi-2,14-dimetil-2,14-difenil-pentadecano

Compuesto 340



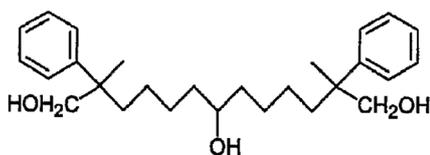
Ácido 8,15-dihidroxi-2,14-dimetil-2,14-difenil-pentadecanoico

Compuesto 341



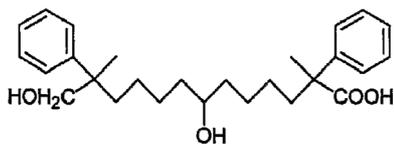
Ácido 2,14-dimetil-8-hidroxi-2,14-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 342



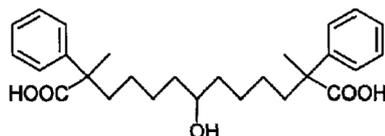
1,7,13-trihidroxi-2,12-dimetil-2,12-difenil-tridecano

Compuesto 343



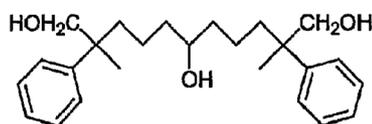
Ácido 7,13-dihidroxi-2,12-dimetil-2,12-difenil-tridecanoico

Compuesto 344



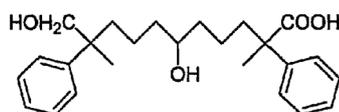
Ácido 2,12-dimetil-7-hidroxi-2,12-difenil-tridecanodioico

Compuesto 345



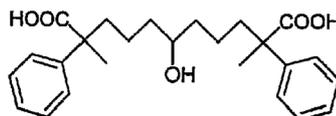
1,6,11-trihidroxi-2,10-dimetil-2,10-difenil-undecano

Compuesto 346



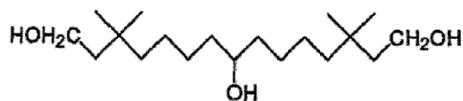
Ácido 6,11-dihidroxi-2,10-dimetil-2,10-difenil-undecanoico

Compuesto 347



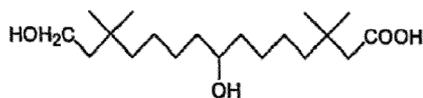
Ácido 2,10-dimetil-6-hidroxi-2,10-difenil-undecanodioico

Compuesto 348



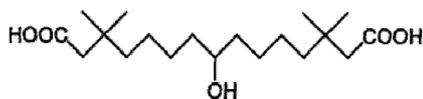
1,8,15-trihidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecano

Compuesto 367



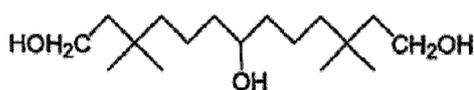
Ácido 8,15-dihidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecanoico

Compuesto 368



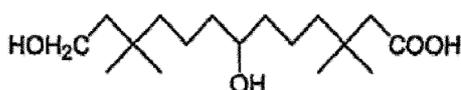
Ácido 8-hidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecanodioico

Compuesto 369



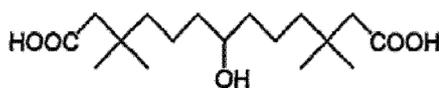
1,7,13-trihidroxi-3,3,11,11-tetrametil-tridecano

Compuesto 370



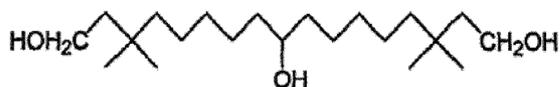
Ácido 7,13-dihidroxi-3,3,11,11-tetrametil-tridecanoico

Compuesto 371



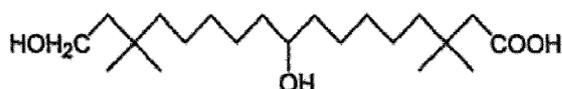
Ácido 3,3,11,11-tetrametil-7-hidroxi-tridecanodioico

Compuesto 372



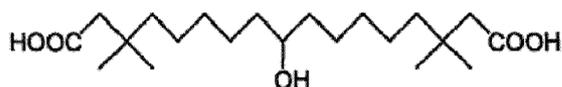
1,9,17-trihidroxi-3,3,15,15-tetrametil-heptadecano

Compuesto 373



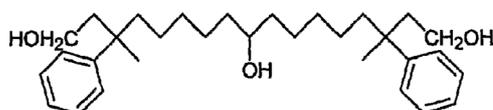
Ácido 9,17-dihidroxi-3,3,15,15-tetrametil-heptadecanoico

Compuesto 374



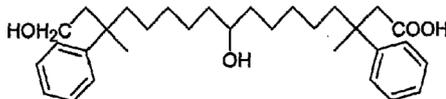
Ácido 3,3,15,15-tetrametil-9-hidroxi-heptadecanodioico

Compuesto 375



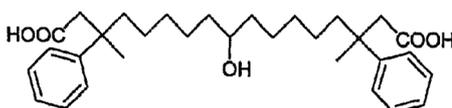
1,9,17-trihidroxi-3,15-dimetil-3,15-difenil-heptadecano

Compuesto 376



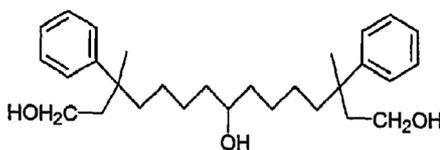
Ácido 9,17-hidroxi-3,15-dimetil-3,15-difenil-heptadecanoico

Compuesto 377



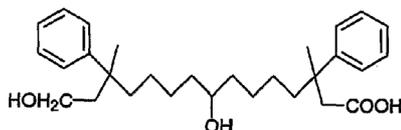
Ácido 3,15-dimetil-9-hidroxi-3,15-difenil-heptadecanodioico

Compuesto 378



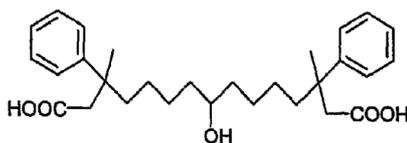
1,8,15-trihidroxi-3,13-dimetil-3,13-difenil-pentadecano

Compuesto 379



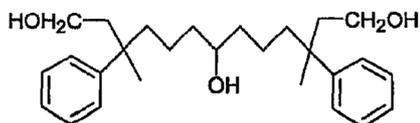
Ácido 8,15-dihidroxi-3,13-dimetil-3,13-difenil-pentadecanoico

Compuesto 380



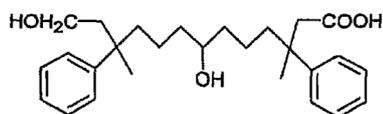
Ácido 3,13-dimetil-8-hidroxi-3,13-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 381



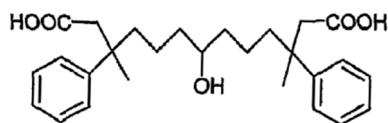
1,7,13-trihidroxi-3,11-dimetil-3,11-difenil-tridecano

Compuesto 382



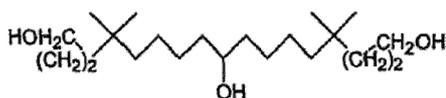
Ácido 7,13-dihidroxi-3,11-dimetil-3,11-difenil-tridecanoico

Compuesto 383



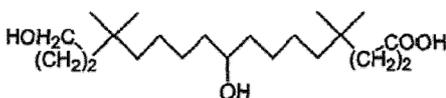
Ácido 3,11-dimetil-7-hidroxi-3,11-difenil-tridecanodioico

Compuesto 384



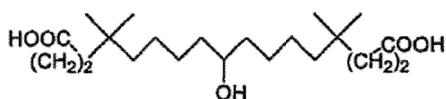
1,9,17-trihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-heptadecano

Compuesto 385



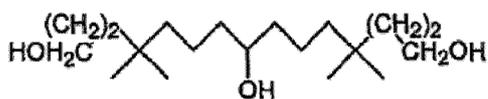
Ácido 9,17-dihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-heptadecanoico

Compuesto 386



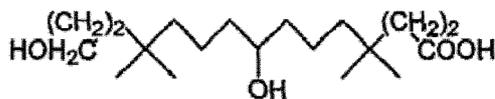
Ácido 4,4,14,14-tetrametil-heptadecan-9-hidroxi-1,17-dicarboxílico

Compuesto 387



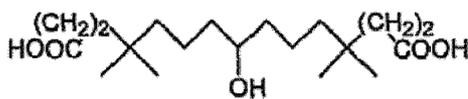
1,8,15-trihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-pentadecano

Compuesto 388



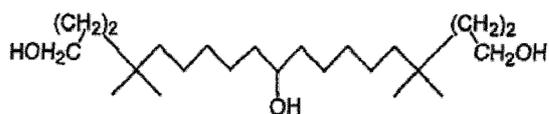
Ácido 8,15-trihidroxi-4,4,12,12-tetrametil-pentadecanoico

Compuesto 389



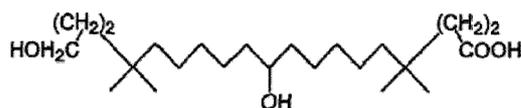
Ácido 4,4,12,12-tetrametil-8-hidroxi-pentadecanodioico

Compuesto 390



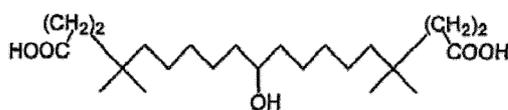
1,10,19-trihidroxi-4,4,16,16-tetrametil-nonadecano

Compuesto 391



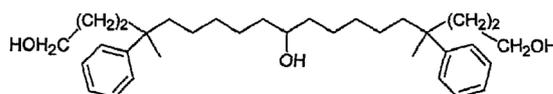
Ácido 10,19-dihidroxi-4,4,16,16-tetrametil-nonadecanoico

Compuesto 392



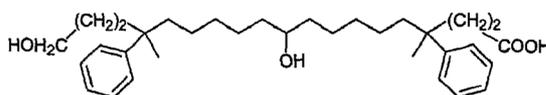
Ácido 4,4,16,16-tetrametil-10-hidroxi-nonadecanodioico

Compuesto 393



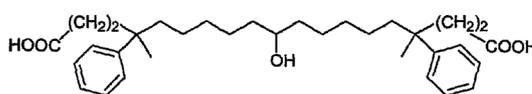
1,10,19-trihidroxi-4,16-dimetil-4,16-difenil-nonadecano

Compuesto 394



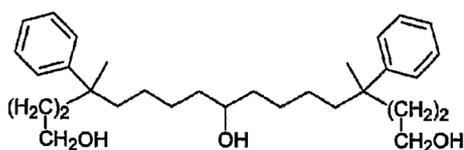
Ácido 10,19-dihidroxi-4,16-dimetil-4,16-difenil-nonadecanoico

Compuesto 395



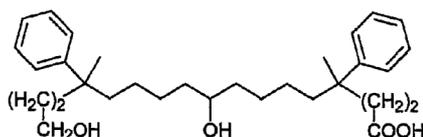
Ácido 4,16-dimetil-10-hidroxi-4,16-difenil-nonadecanodioico

Compuesto 396



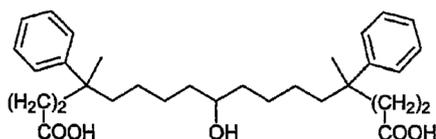
1,9,17-trihidroxi-4,14-dimetil-4,14-difenil-heptadecano

Compuesto 397



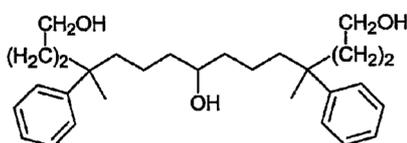
Ácido 9,17-dihidroxi-4,14-dimetil-4,14-difenil-heptadecanoico

Compuesto 398



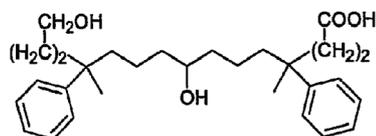
Ácido 4,14-dimetil-4,14-difenil-9-hidroxi-heptadecanodioico

Compuesto 399



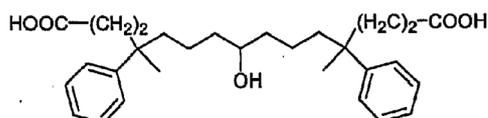
1,8,15-trihidroxi-4,12-dimetil-4,12-difenil-pentadecano

Compuesto 400



Ácido 8,15-dihidroxi-4,12-dimetil-4,12-difenil-pentadecanoico

Compuesto 401



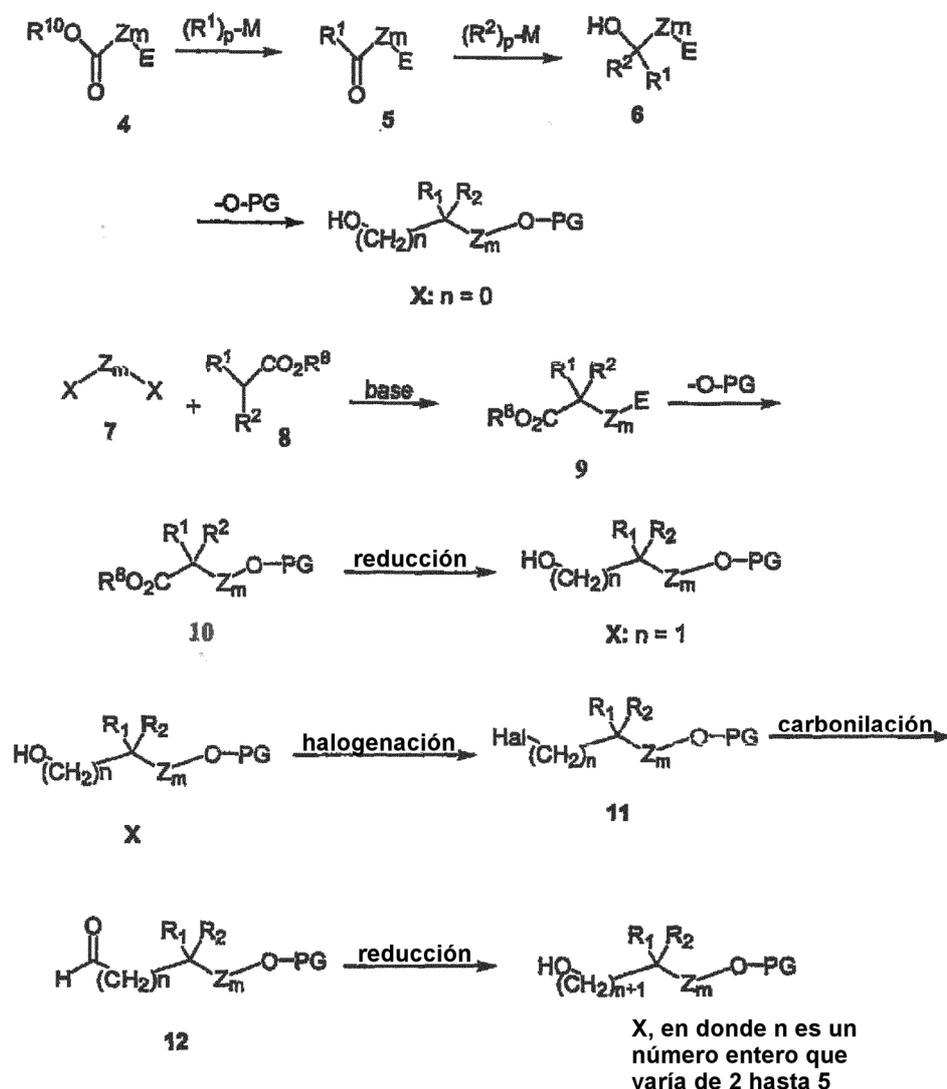
Ácido 4,12-dimetil-8-hidroxi-4,12-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 402

5.1 Síntesis de los compuestos de la invención

- 5 Los compuestos de la invención se pueden obtener por medio de la metodología de síntesis ilustrada en los Esquemas de Reacción 1-7. Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos de la invención y los productos intermedios de los mismos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de materiales disponibles comercialmente usando los métodos de síntesis y los reactivos conocidos.

Esquema 1: Síntesis de los compuestos de fórmula X



- 5 El esquema 1 ilustra la síntesis de los dioles monoprottegidos de la fórmula X, en donde n es un entero que varía desde 0 hasta 4 y R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, y E es un grupo saliente como se define en la presente memoria. El Esquema 1 esboza primero la síntesis de los dioles monoprottegidos X, en donde n es 0, donde los ésteres 4 se hacen reaccionar sucesivamente con un primer reactivo organometálico $((R^1)_p-M)$, después con un segundo reactivo organometálico $((R^2)_p-M)$ proporcionando hidroxilos 5 y alcoholes 6, respectivamente. M es un grupo metálico y p es el valor de valencia del metal (por ejemplo, la valencia del Li es 1 y la del Zn es 2). Los metales adecuados incluyen, pero no se limitan a Zn, Na, Li, y -Mg-Hal, en donde Hal es un haluro seleccionado a partir de yodo, bromo, o cloro. Preferiblemente, M es -Mg-Hal, en cuyo caso los reactivos organometálicos $(R^1)_p-Mg-Hal$ y $(R^2)_p-Mg-Hal$, son conocidos en la técnica como reactivos de Grignard. Los ésteres 4 están disponibles comercialmente (por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) o se pueden preparar mediante los métodos de síntesis bien conocidos, por ejemplo, por medio de esterificación del ácido 5-haloaléxico apropiado (disponible comercialmente, por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin). Tanto el $(R^1)_p-M$ y el $(R^2)_p-M$ están disponibles comercialmente (por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) o se pueden preparar por medio de los métodos bien conocidos, (véase, por ejemplo, Kharasch *et al.*, Grignard Reactions of Non-Metallic Substances; Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, pp. 138-528 (1954) y Hartley; Patai, The Chemistry of the Metal-Carbon Bond, Vol. 4, Wiley: Nueva York, pp. 159-306 y pp. 162-175 (1989). La reacción de un primer reactivo organometálico $((R^1)_p-M)$ y después un segundo $((R^2)_p-M)$ con los ésteres 4 se puede llevar a cabo usando los procedimientos generales mencionados en March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., 1992, pp. 920-929 y Eicher, Patai, The Chemistry of the Carbonyl Group, pt. 1, pp. 621-693; Wiley: Nueva York, (1966).

25 Por ejemplo, se puede usar el procedimiento sintético descrito en Comins *et al.*, 1981, Tetrahedron Lett. 22:1085. Como un ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo agregando una solución orgánica de $(R^1)_p-M$

(aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalentes) a una solución agitada, enfriada (aproximadamente 0°C a aproximadamente -80°C) que comprende los ésteres 4, bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, de nitrógeno) para dar una mezcla de reacción que comprende las cetonas 5. Preferiblemente, $(R^1)_p.M$ se agrega a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanece dentro de aproximadamente uno a dos grados de la temperatura inicial de la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se puede seguir usando un método analítico apropiado, tal como cromatografía de capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución. A continuación, una solución orgánica de $(R^2)_p.M$ (aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalente) se agrega a la mezcla de reacción que comprende las cetonas 5 en la misma manera que la usada para agregar $(R^1)_p.M$. Después que la reacción que proporciona los alcoholes 6 está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se puede refrescar y el producto puede ser aislado mediante tratamiento. Los solventes adecuados para obtener los alcoholes 6 incluyen, pero no se limitan a diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno, solventes (por ejemplo pentano, hexano y heptano) y sus mezclas. Preferiblemente, el solvente orgánico es dietil éter o tetrahidrofurano. A continuación, los alcoholes protegidos 6 se convierten en dioles mono- X, en donde n es O, usando la síntesis de éteres de Williamson bien conocida. Esto implica hacer reaccionar los alcoholes 6 con -O-PG en donde -PG es un hidroxilo. Para una discusión general de la síntesis de éteres de Williamson, Véase March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure* 4^a ed., 1992, pp. 386- 387, y para una lista de procedimientos, y reactivos útiles en la síntesis de éteres de Williamson, véase, por ejemplo, Larock *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: Nueva York, 1989, pp. 446-448.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo que se enlaza reversiblemente a una porción hidroxilo proporciona una porción de hidroxilo no reactiva durante la(s) reacción(es) subsecuentes y que se puede dividir selectivamente para regenerar la porción de hidroxilo una vez que su propósito protector ha sido servido. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se encuentran en Greene, T .W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición 17-237 (1999).

Preferiblemente, el grupo protector de hidroxilo es estable en un medio de reacción básico, pero puede ser dividido por ácidos. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, lábiles a los ácidos, estables a las bases, adecuados para usarse con la invención incluyen, pero no se limitan a éteres, tales como el metílico, metoxi metílico, metiltiomético, metoxietoximetílico, bis(2-clorometoxi)metílico, tetrahidropirranílico, tetrahidrofuranílico, tetrahidrotiofuranílico, 1-etoxietílico, 1-metil-1-metoxietílico, t-butílico, alílico, bencilico, o-nitrobencilico, trifenilmetílico, α -naftildifenilmetílico, p-metoxifenildifenilmetílico, 9-(9-fenil-10-oxo)antranílico, trimetilsilílico, t-butildimetilsilílico, t-butildifenilsilílico, tribencilsilílico, y trisopropilsilílico; y los ésteres tales como de pivaloato, adamantato, y 2,4,6-trimetilbenzoato. Se prefieren los éteres, en particular, los éteres de cadena lineal, tales como el éter metílico, el éter metoximetílico, éter metiltiomético, éter metoxietoximetílico, éter bis(2-cloroetoxi)metílico. Preferiblemente, -PG es metoximetil (CH_3OCH_2). La reacción de los alcoholes 6 con -O-PG bajo las condiciones de la síntesis de éteres de Williamson involucra agregar una base con una solución orgánica que comprende HO-PG (por ejemplo, metoximetanol), mantenida a una temperatura constante dentro del rango de aproximadamente 0°C a hasta aproximadamente 80°C, preferentemente a la temperatura ambiente. Preferiblemente, la base se agrega a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanece dentro de aproximadamente uno a dos grados de la temperatura inicial de la mezcla de reacción. La base se puede agregar como una solución orgánica o en forma no diluida. Preferiblemente, la base tendrá una fuerza básica suficiente para desprotonar un protón, en donde el protón tiene un pK_a , mayor que aproximadamente 15, preferentemente mayor que aproximadamente 20. Como es bien conocido en la técnica, el pK_a es una medida de la acidez de un ácido H-A, de acuerdo con la ecuación $pK_a = -\log K_a$, en donde K_a es la constante de equilibrio para la transferencia del protón. La acidez de un ácido H-A es proporcional a la estabilidad de su base conjugada -A. En cuanto a las tablas que presentan los valores de pK_a para varios ácidos orgánicos y una discusión sobre la medición del pK_a , véase March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reaction Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, pp. 248-272.

Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a las bases de alquilmetálicas tales como metilitio, n-butilitio, terc-butilitio, sec-butilitio, fenilitio, fenil sodio, y fenil potasio; las bases de amidas metálicas tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, tetrametilpiperidato de litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de sodio, y hexametildisilazida de litio; y base de hidruro tales como hidruro de sodio diisopropilamida e hidruro de potasio. La base preferida es la de litio. Los solventes adecuados para preparar alcoholes 6 con -OPG incluyen pero no se limitan a sulfóxido de dimetilo, diclorometano, éteres y de los mismos, preferentemente tetrahidrofurano de la adición de la base, la mezcla de reacción se puede ajustar dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente y los alcoholes 6 se pueden agregar, preferentemente a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanece dentro de aproximadamente uno a dos grados de la temperatura inicial de la mezcla de reacción. Los alcoholes 6 se pueden diluir en un solvente orgánico o se agregan en su forma no diluida. La mezcla de reacción resultante se agita hasta que la reacción esté sustancialmente completa, según se determine usando un método analítico apropiado, preferentemente mediante cromatografía de gases, después, los dioles X monoprottegidos se pueden aislar mediante tratamiento y purificación.

A continuación, el Esquema 1 esboza un método útil para sintetizar los dioles X monoprottegidos, en donde n es

1. Primero, los compuestos 7, en donde E es un grupo saliente adecuado, se hacen reaccionar con los compuestos 8, en donde R¹ y R² son como se definen arriba y R⁸ es H, (alquilo de (C₁-C₆) o arilo de C₆, proporcionando los compuestos 9. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, pero no limitados a haluros, tales como cloruro, bromuro, y yoduro; aril o alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi sustituido (por ejemplo, tosiloxi o mesiloxi), alquilsulfoniloxi sustituido (por ejemplo, haloalquilsulfoniloxi); ariloxi de (C₆) o arilo de (C₆) sustituido; y los grupos ariloxi. Los compuestos 7 están comercialmente disponibles (por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) o se pueden preparar por medio de los métodos bien conocidos tales como la halogenación o sulfonación de butanodiol. Los compuestos 8 también están disponibles comercialmente (por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin) o se pueden preparar por medio de los métodos bien conocidos, tales como aquellos presentados en Larock Comprehensive Organic Transformations; Wiley-VCH: Nueva York, 1999, pp. 1754-1755 y 1765. Una revisión sobre la alquilación de ésteres del tipo 8 se da por J. Mulzer en Comprehensive Organic Functional Transformations, Pergamon, Oxford 1995, pp. 148-151 y los procedimientos de síntesis ejemplares para hacer reaccionar los compuestos 7 con los compuestos 8 se describen en la patente US nº 5.648.387, columna 6 y Ackerly, *et al.*, J. Med. Chem. 1995, pp. 1608.

La reacción requiere la presencia de una base adecuada. Preferiblemente, una base adecuada tendrá un pK_a mayor que aproximadamente 25, más preferentemente mayor que aproximadamente 30. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las bases alquilmetálicas tales como metilitio, n-butilitio, terc-butilitio, sec-butilitio, fenilitio, fenil sodio, y fenil potasio; las bases de amidas metálicas tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, tetrametilpiperidina de litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, dicitlohexilamida de litio, hexametildisilazida de sodio, y hexametildisilazida de litio; y base de hidruro tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio. Se prefieren las bases de amidas metálicas tales como diisopropilamida de litio. Preferiblemente, para hacer reaccionar los compuestos 7 con los compuestos 8, una solución de aproximadamente 1 a 2 equivalentes de una base adecuada se agregan a una solución agitada que comprende los ésteres 8 y un solvente orgánico adecuado, bajo una atmósfera inerte, la solución se mantiene a una temperatura constante dentro del intervalo de aproximadamente -95°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente -78°C hasta aproximadamente -20°C. Preferiblemente, la base se diluye en un solvente orgánico adecuado antes de la adición. Preferiblemente, la base se agrega a una velocidad de aproximadamente 1,5 moles por hora. Los solventes orgánicos adecuados para la reacción de los compuestos 7 con los compuestos 8 incluyen pero no se limitan a, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno, solventes hidrocarburos (por ejemplo, pentano, hexano, y heptano), y mezclas de los mismos. Después de la adición de la base, se permite a la mezcla de reacción agitarse durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, y se agrega un compuesto 7, preferentemente disuelto en un solvente orgánico adecuado, preferentemente a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanece dentro del intervalo de uno a dos grados de la temperatura inicial de la mezcla de reacción. Después de la adición de los compuestos 7, la temperatura de la mezcla de reacción se puede ajustar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, y se permite agitar la mezcla de reacción hasta que la reacción está sustancialmente completa, según se determine usando un método analítico apropiado, preferiblemente, cromatografía de capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución. Después, la mezcla de reacción se refresca y los compuestos 9 en donde n es 1 se pueden aislar por medio de tratamiento. Los compuestos 10 se sintetizan entonces haciendo reaccionar los compuestos 9 con -O-PG de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente para hacer reaccionar los alcoholes 6 con -O-PG. A continuación, los compuestos 10 se pueden convertir en los dioles X monoprottegidos, en donde n es 1, mediante la reducción del grupo éster de los compuestos 10 a un grupo alcohol con un agente reductor adecuado. Una amplia variedad de reactivos esta disponible para la reducción de tales ésteres a alcoholes, por ejemplo, véase M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, 2^a ed., 1996 pp. 212-217.

Preferiblemente, la reducción se efectúa con un agente reductor del tipo hidruro, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, trietil borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio trimetoxialuminio, o hidruro de bis(2-metoxi)aluminio sódico. Para los procedimientos ejemplificativos para reducir los ésteres, véase Nystrom *et al.*, 1947, J. Am. Chem. Soc. 69:1197; y Moffet *et al.*, 1963, Org. Synth., Collect. 834(4), hidruro de litio y aluminio; Brown *et al.*, 1965, J. Am. Chem. Soc. 87:5614; hidruro de litio trimetoxialuminio; Cerny *et al.*, 1969, Collect. Czech. Chem. Commun. 34:1025, hidruro de bis(2-metoxi)aluminio sódico; Nystrom *et al.*, 1949, J. Am. Chem. 71:245, borohidruro de litio; y Brown *et al.*, 1980, J. Org. Chem. 45:1, trietil borohidruro de litio.

Preferiblemente, la reducción se conduce agregando una solución orgánica de los compuestos 10 a una mezcla agitada que comprende un agente reductor, preferentemente hidruro de litio y aluminio, y un solvente orgánico. Durante la adición, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura constante dentro del intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 80°C, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Los solventes orgánicos adecuados para hacer reaccionar 9 con -OPG incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Preferentemente tetrahidrofurano. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a una temperatura constante dentro del intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 60°C, hasta que la reacción esta

sustancialmente completa según se determine mediante un método analítico apropiado, preferiblemente, cromatografía de capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución. Después la mezcla de reacción puede ser refrescada y los dioles monoprotegidos X, en donde n es 1; pueden ser aislados mediante tratamiento y purificación.

5 El Esquema 1 ilustra a continuación una secuencia sintética de tres pasos para homologar los dioles X monoprotegidos, que comprende: (a) halogenación (convertir $-\text{CH}_2\text{OH}$ en $-\text{CH}_2\text{-Hal}$); (b) carbonilación (reemplazar $-\text{Hal}$ con $-\text{CHO}$); y (c) reducción (convertir $-\text{CHO}$ en CH_2OH), en donde una secuencia de reacción de (a), (b) y (c) aumenta el valor de n en 1. En el paso (a) los halo-alcoholes protegidos 11, en donde Hal es un haluro seleccionado a partir del grupo de cloro, bromo, o yodo, preferentemente yodo, se pueden preparar halogenando los dioles X monoprotegidos, usando los métodos bien conocidos (para una discusión de varios métodos para la conversión de los alcoholes a haluros véase March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992, pp. 431-433).

15 Por ejemplo, los yodoalcoholes 11 se pueden sintetizar iniciando a partir de los dioles X mono-protegidos mediante el tratamiento con $\text{Ph}_2\text{I}_2/\text{imidazol}$ (Garegg *et al.*, 1980, J. C. S. Perkin 12866); fosforocloridita de 1,2-difenileno/ I_2 (Corey *et al.*, 1967, J. Org. Chem. 82:4160); o preferentemente con $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$ (Olah *et al.*, 1979, J. Org. Chem. 44:8, 1247).

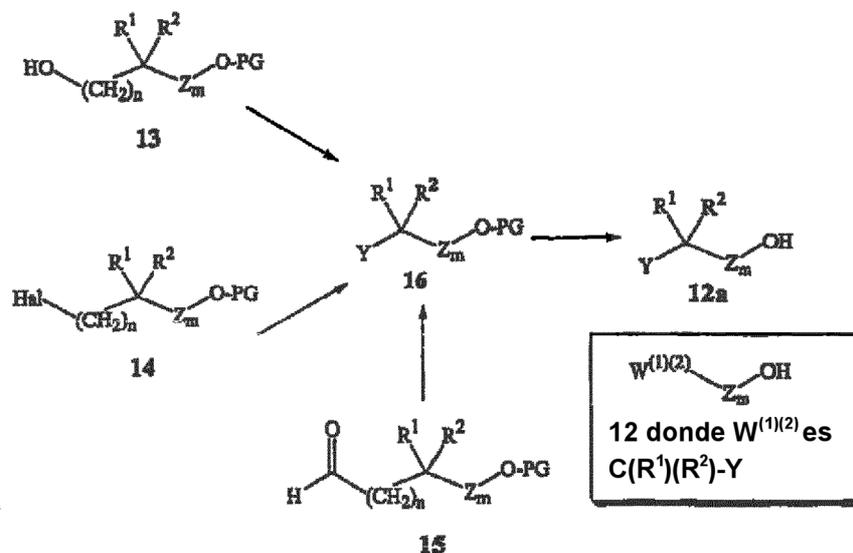
20 Paso (b); la carbonilación de los haluros de alquilo, tales como por ejemplo los halo-alcoholes 11, se repasa en Olah *et al.*, 1987, Chem Rev. 87:4, 671; y March, J., *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., 1992, pp. 483-484).

25 Los halo-alcoholes protegidos 11 pueden ser carbonilados con $\text{Li}(\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O})/\text{HCONMe}_2$ usando el procedimiento descrito en Maddaford *et al.*, 1993, J. Org. Chem. 58:4132; Becker *et al.*, 1982, J. Org. Chem. 3297; o Myers *et al.*, 1992, J. Am. Chem. Soc. 114:9369 o, alternativamente con un organometálico/N- formilmorfolina usando el procedimiento descrito en Olah *et al.*, 1984, J. Org. Chem. 49:3856 o Vogtle *et al.*, 1987, J. Org. Chem. 52:5560.

30 Se prefiere el método descrito en Olah *et al.*, 1984, J. Org. Chem. 49:3856. La etapa de reducción (c) útil para sintetizar los dioles X monoprotegidos a partir de los aldehídos 12, se puede ejecutar por medio de los métodos bien conocidos en la técnica para la reducción de los aldehídos a los alcoholes correspondientes (para una discusión véase M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, 2ª ed., 1996 pp 137-139), por ejemplo, mediante la hidrogenación catalítica (véase, por ejemplo, Carothers, 1949, J. Am. Chem Soc. 46: 1675), o preferentemente haciendo reaccionar los aldehídos 12 con un agente reductor de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio (véase, por ejemplo, los procedimientos descritos en Chaikin *et al.*, 1949, J. Am. Chem. Soc. 71:3245; Nystrom *et al.*, 1947, J. Am. Chem. Soc. 69:1197; y Nystrom *et al.*, 1949, J. Am. Chem. 71:3245).

40 Se prefiere la reducción con hidruro de litio y aluminio.

Esquema 2: Síntesis de los compuestos de fórmula 12a, los cuales corresponden a los compuestos $\text{W}^{(1)(2)}\text{-Z}_m\text{-OH}$, en donde $\text{W}^{(1)(2)}$ es $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{-Y}$



45 El Esquema 2 esboza el método para la síntesis de los alcoholes 12a protegidos en donde Y, R^1 , R^2 , Z y m se definen como arriba. Los alcoholes protegidos 12a corresponden a los compuestos de la fórmula $\text{W}^{(1)(2)}\text{-Z}_m\text{-OPG}$,

en donde $W^{(1)(2)}$ es $C(R^1)(R^2)-Y$.

Los alcoholes protegidos 16, en donde Y comprende un grupo $-C(O)OH$, se pueden sintetizar oxidando los dioles mono-protegidos X con un agente adecuado para oxidar un alcohol primario a un ácido carboxílico (para una discusión véase M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, 1990, pp. 127-130).

Los agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dicromato de piridinio (Corey *et al.*, 1979, *Tetrahedron Lett.* 399); dióxido de manganeso (Ahrens *et al.*, 1967, *J. Heterocycl. Chem.* 4:625); monohidrato de permanganato de sodio (Menger *et al.*, 1981, *Tetrahedron Lett.* 22: 1655); y permanganato de potasio (Sam *et al.*, 1972, *J. Am. Chem. Soc.* 94:4024).

El reactivo oxidante preferido es el dicromato de piridinio. En un procedimiento de síntesis alternativo, los alcoholes protegidos 16, en donde Y comprende un grupo $-C(O)OH$, se pueden sintetizar mediante el tratamiento con CO o CO₂, de los halo-alcoholes protegidos 15, en donde X es yodo, como se describe en Bailey *et al.*, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5404 y Yanagisawa *et al.*, 1994, *J. Am. Chem. Soc.* 116:6130.

Los alcoholes protegidos 16, en donde Y comprende $-C(O)OR^5$, en donde R⁵ es como se define anteriormente, se pueden sintetizar mediante la oxidación de los dioles monoprottegidos X en presencia de R⁵OH (véase de manera general, March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 1196). Un procedimiento ejemplificativa para tal oxidación se describe en Stevens *et al.*, 1982, *Tetrahedron Lett.* 23:4647 (HOCl); Sundararaman *et al.*, 1978, *Tetrahedron Lett.* 1627 (O₃/KOH); Wilson *et al.*, 1982, *J. Org. Chem.* 47:1360 (t-BuOOH/Et₃N); y Williams *et al.*, 1988, *Tetrahedron Lett.* 29:5087 (Br₂).

Preferiblemente, los alcoholes protegidos 16, en donde Y comprende un grupo $-C(O)OR^5$ se sintetizan a partir del ácido carboxílico correspondiente (es decir, 16, en donde Y comprende $-C(O)OH$) mediante la esterificación con R⁵OH (por ejemplo, véase, March, *J., Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 393-394).

En otra síntesis alternativa, los alcoholes 16 protegidos, en donde Y comprende $-C(O)OR^5$, se pueden preparar a partir de los halo-alcoholes 14 protegidos mediante carbonilación con complejos de metales de transición (véase, por ejemplo, March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 484-486; Urata *et al.*, 1991, *Tetrahedron Lett.* 32:36, 4733); y Ogata *et al.*, 1969, *J. Org. Chem.* 3985).

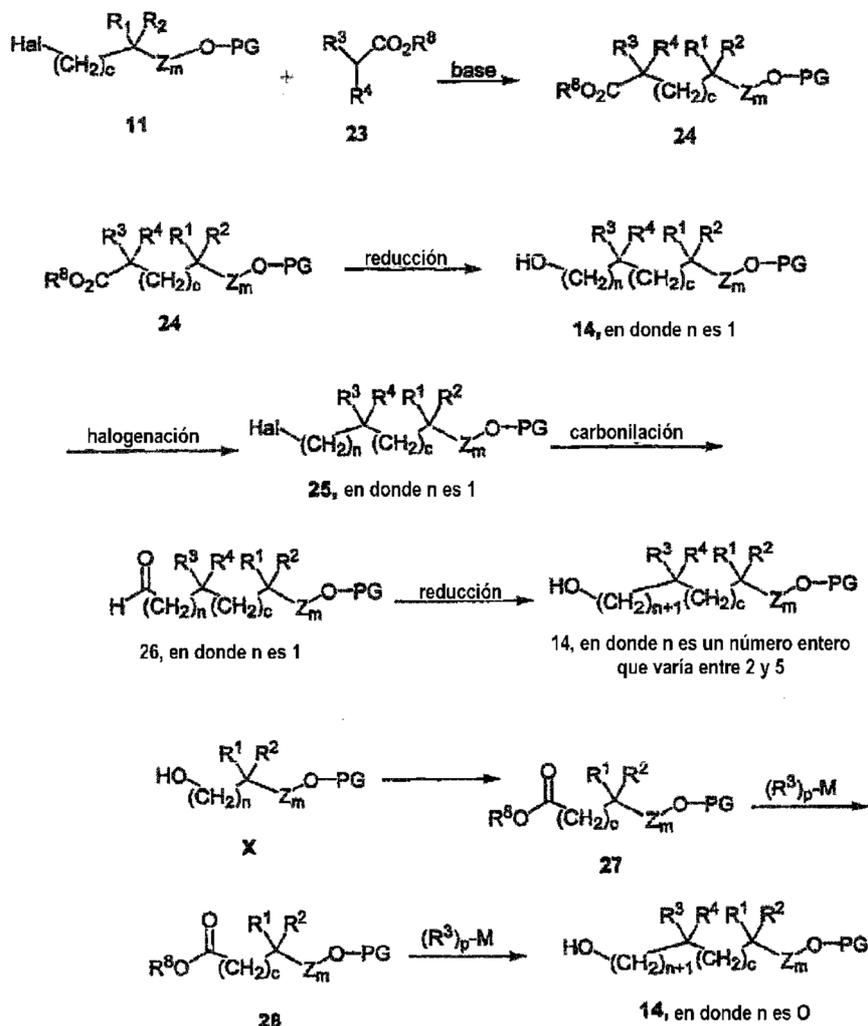
Los alcoholes 16 protegidos, en donde Y comprende $-OC(O)R^5$, en donde R⁵ es como se define anteriormente, se pueden preparar mediante acilación de los dioles X mono-protegidos con un equivalente de carboxilato, tal como un haluro de acilo (es decir, R⁵C(O)-Hal, en donde Hal es yodo, bromo, o cloro, véase, por ejemplo, March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 392 y *Org. Synth. Coll. Vol. III*, Wiley, NY, pp. 142, 144, 167, y 187 (1955)) o un anhídrido (es decir, R⁵C(O)-O-(O)CR⁵, véase, por ejemplo, March, *J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 392-393 y *Org. Synth. Coll. Vol. III*, Wiley, NY, pp. 11, 127, 141, 169, 237, 281, 428, 432, 690, y 833 (1955)).

Preferiblemente, la reacción se conduce agregando una base a una solución que comprende los dioles X mono-protegidos, un equivalente de carboxilato, y un solvente orgánico, tal solución se mantiene preferentemente a una temperatura constante dentro del intervalo de 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente. Los solventes adecuados para hacer reaccionar los dioles X mono-protegidos con un equivalente de carboxilato incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, tolueno, y eter, preferentemente diclorometano. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las fuentes de hidroxido, tales como hidroxido de sodio, hidroxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio; o una amina, tal como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, se prefieren las aminas. El progreso de la reacción se puede seguir usando una técnica analítica apropiada, tal como cromatografía en capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución y cuando está sustancialmente completa, el producto se puede aislar mediante tratamiento purificado si se desea.

Como se ilustra además en el Esquema 2, los alcoholes 16 protegidos se pueden desproteger para proporcionar los alcoholes 12a. El método de desprotección depende de la identidad del grupo protector de alcohol, véase, por ejemplo, los procedimientos listados en Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición 17-237 (1999), en particular véanse las páginas 48-49.

Un experto en la materia será capaz de seleccionar con facilidad el procedimiento de desprotección apropiado. Cuando el alcohol está protegido como una función éter (por ejemplo, metoximetiléter), *et alcohol* se desprotege preferentemente con un ácido acuoso o alcohólico. Los reactivos de desprotección adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico acuoso, ácido p-toluensulfónico en metanol, p-toluensulfonato de piridinio en etanol, Amberlyst H-15 en metanol, ácido bórico en etilenglicol monoetiléter, ácido acético en una mezcla de agua-tetrahidrofurano, se prefiere el ácido clorhídrico acuoso. Los ejemplos de tales procedimientos se describen, respectivamente, en Bernady *et al.*, 1979, *J. Org. Chem.* 44:1438; Miyashita *et al.*, 1977, *J. Org. Chem.* 42:3772; Johnston *et al.*, 1988, *Synthesis* 393; Bongini *et al.*, 1979, *Synthesis* 618; y Hoyer *et al.*, 1986, *Synthesis* 655; Gigg *et al.*, 1967, *J. Chem. Soc. C*, 431; y Corey *et al.*, 1978, *J. Am. Chem. Soc.* 100: 1942.

Esquema 3: Síntesis de los compuestos de fórmula 14



5 El Esquema 3 esboza la metodología de la síntesis de los alcoholes 14 protegidos. Los compuestos 14, en donde n es un entero que varía desde 1 hasta 5, se pueden preparar a partir de los compuestos 11 usando la estrategia sintética general representada y adaptando los protocolos de síntesis a partir de aquellos discutidos para el Esquema 1.

10 A continuación, el esquema 3 representa la estrategia general para la síntesis de los compuestos 14 en donde n es 0. Primero, los ésteres 27, en donde R⁸ es como se define anteriormente, se sintetizan mediante la oxidación de los dioles X mono-protegidos en presencia de R⁸OH (véase en general, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992, p. 1196). Un procedimiento ejemplificativo para tal oxidación se describe en Stevens *et al.*, 1982, *Tetrahedron Lett.* 23:4647 (HOCl); Sundararaman *et al.*, 1978, *Tetrahedron Lett.* 1627 (O₃/KOH); Wilson *et al.*, 1982, *J. Org. Chem.* 47:1360 (t-BuOOH/Et₃N); y Williams *et al.*, 1988, *Tetrahedron Lett.* 29:5087 (Br₂).

20 Los compuestos 28 se convierten a los compuestos 14 en donde n es 0 adaptando los procedimientos sintéticos representados en el Esquema 1.

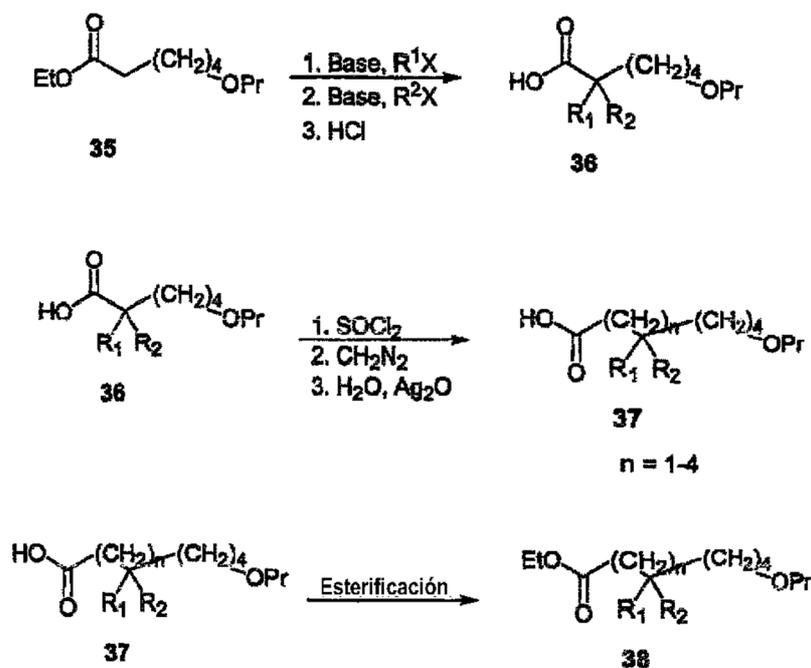
Esquema 4: Conversión de los alcoholes 18 en los haluros 18e



25 El Esquema 4 representa la síntesis de los haluros 18e. Los haluros 18 se pueden sintetizar por medio de varios

métodos. Un método involucra la conversión del alcohol en un grupo saliente tal como un éster sulfónico, tales como por ejemplo, tosilato, mesilato, o nosilato. Este producto intermedio se trata entonces con una fuente de X^- , en donde X^- es I^- , Br^- , o Cl^- en un solvente tal como THF o éter. Un método general para convertir los alcoholes vinílicos o fenílicos a tioles involucra inicialmente convertir *et* alcohol en un grupo saliente (por ejemplo, un tosilato) después el tratamiento con un nucleófilo de haluro.

Esquema 5: Síntesis de los compuestos 38



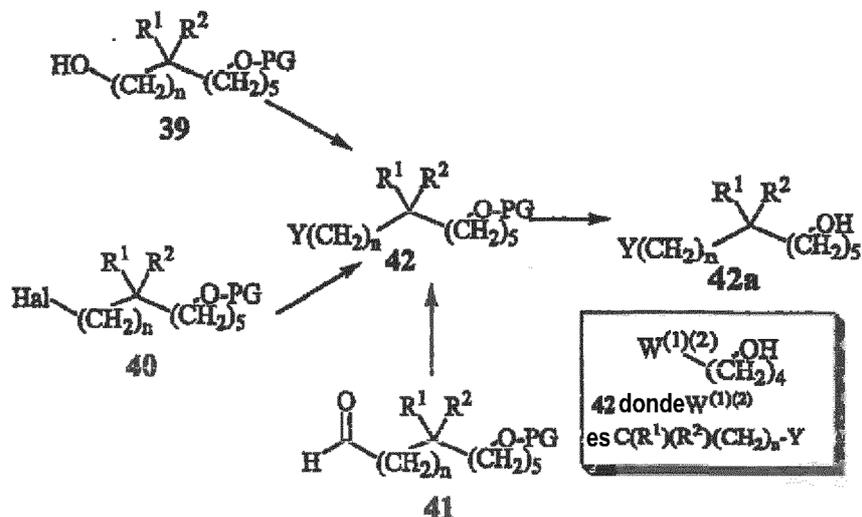
El Esquema 5 ilustra la α -disustitución de un éster que contiene una porción de hidroxilo protegida terminal. Los compuestos que contienen grupos extractores de electrones fuertes se convierten fácilmente en los enolatos correspondientes. Estos iones enolato pueden atacar fácilmente a un electrófilo resultando en la sustitución alfa. Para un repaso, véase *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3^a Ed.; Cambridge University Press; Cambridge, 1986, pp. 1-26.

Los procedimientos típicos se describen en Juaristi *et al.*, *J. Org. Chem.*, 56, 1623 (1991) y Julia *et al.*, *Tetrahedron*, 41, 3717 (1985). La reacción es exitosa para alquilas primarios y secundarios, alílicos, y bencílicos. Se prefiere el uso de solventes apróticos polares, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Los catalizadores de transferencia de fase se pueden usar también. Véase, Tundo *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 2159.

La conversión a un ácido carboxílico con un carbono adicional se logra tratando un haluro de aculo con diazometano para generar un producto intermedio diazo cetona, el cual en presencia de agua y óxido de plata se rearregla a través de un producto intermedio de ceteno a un ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional 37. Si se hace la reacción en un alcohol en lugar de agua, se recupera un éster. Véase, *Vogel's Textbook of Practical Chemistry*, Longman: Londres, 1978, pp. 483; Meier *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1975, 14, 32-43.

Alternativamente, el ácido carboxílico se puede esterificar por medio de las técnicas conocidas. La reacción se puede repetir para generar grupos metileno adyacentes al ácido carboxílico.

Esquema 6: Síntesis de los compuestos de la fórmula 42a los cuales corresponden a los compuestos $W^{(1)(2)}$ - $(CH_2)_4$ -OR, en donde $W^{(1)(2)}$ es $C(R^1)(R^2)(CH_2)_n$ Y



5 El Esquema 6 esboza la metodología para la síntesis de los alcoholes 42a protegidos en donde Y, R^1 , R^2 , Z y m se definen igual que arriba. Los alcoholes 42a protegidos corresponden a los compuestos de la fórmula $W^{(1)(2)}$ - Z_m -OPG en donde $W^{(1)(2)}$ es $C(R^1)(R^2)$ -Y.

10 Los alcoholes protegidos 42, en donde Y comprende un grupo $-C(O)OH$, se pueden sintetizar oxidando los dioles 39 mono-protegidos con un agente adecuado para oxidar un alcohol primario a un ácido carboxílico. (M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, 1990, pp. 127-130). Los agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dicromato de piridinio (Corey *et al.*, 1979, Tetrahedron Lett. 399); dióxido de manganeso (Ahrens *et al.*, 1967, J. Heterocycl. Chem. 4:625); monohidrato de permanganato de sodio (Menger *et al.*, 1981, Tetrahedron Lett. 22:1655); y permanganato de potasio (Sam *et al.*, 1972, J. Am. Chem. Soc. 94:4024).

20 El reactivo oxidante preferido es dicromato de piridinio. En un procedimiento de síntesis alternativo, los alcoholes 42 protegidos en donde Y comprende un grupo $-C(O)OH$, se pueden sintetizar mediante el tratamiento de los halo-alcoholes 40 protegidos, en donde X es yodo, con CO o CO_2 , como se describe en Bailey *et al.*, 1990, J. Org. Chem. 55:5404 y Yanagisawa *et al.*, 1994, J. Am. Chem. Soc. 116:6130.

25 Los alcoholes 42 protegidos en donde Y comprende $-C(O)OR^5$, en donde R^5 es como se define anteriormente, se pueden sintetizar mediante la oxidación de los dioles 39 monoprotegidos en presencia de R^5OH (véase en general, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., 1992, p. 1196). Un procedimiento ejemplificativo para tal oxidación se describe en Stevens *et al.*, 1982, Tetrahedron Lett. 23:4647 (HOCL); Sundararaman *et al.*, 1978, Tetrahedron Lett. 1627 (O_3/KOH); Wilson *et al.*, 1982, J. Org. Chem. 47:1360 (t-BuOOH/ Et_3N); y Williams *et al.*, 1988, Tetrahedron Lett. 29:5087 (Br_2).

30 Preferentemente, los alcoholes 42 protegidos, en donde Y comprende un grupo $-C(O)OR^5$ se sintetizan a partir del ácido carboxílico correspondiente (es decir, 42, en donde Y comprende $-C(O)OH$), mediante la esterificación con R^5OH (por ejemplo, véase March, J., Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., Wiley, Nueva York, 1992, p. 393-39). En otra síntesis alternativa, los alcoholes protegidos 42, en donde Y comprende $-C(O)OR^5$, se pueden preparar a partir de los halo-alcoholes 40 protegidos mediante carbonilación con complejos de metales de transición (véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., Wiley, Nueva York, 1992, p. 484-486; Urata *et al.*, 1991, Tetrahedron Lett. 32:36, 4733); y Ogata *et al.*, 1969, J. Org. Chem. 3985).

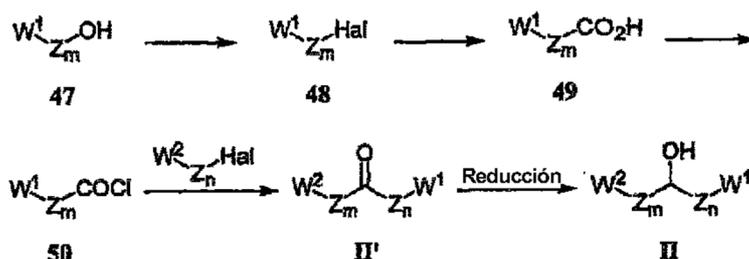
40 Los alcoholes 42 protegidos, en donde Y comprende $-OC(O)R^5$, en donde R^5 es como se define anteriormente, se pueden preparar mediante acilación de los dioles 39 mono-protegidos con un equivalente de carboxilato tal como un haluro de asilo (es decir, $R^5C(O)$ -Hal, en donde Hal es yodo, bromo, o cloro, véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª. ed., Wiley, Nueva York, 1992, p. 392 y Org. Synth. Coll. Vol. III, Wiley, NY, pp. 142, 144, 167, y 187 (1955)) o un anhídrido (es decir, $R^5C(O)$ -O-(O)CR⁵, véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4ª ed., 1992, p. 392-393 y Org. Synth. Coll. Vol. III, Wiley, NY, pp. 11, 127, 141, 69, 237, 281, 428, 432, 690, y 833 (1955)). Preferiblemente, la reacción se conduce agregando una base a una solución que comprende los dioles 39 mono-protegidos, un equivalente de carboxilato, y un solvente orgánico, tal solución se mantiene preferentemente a una temperatura constante dentro del intervalo de 0°C a aproximadamente la temperatura

ambiente. Los solventes adecuados para hacer reaccionar los dioles 39 mono-prottegidos con un equivalente de carboxilato, incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, tolueno, y éter, preferentemente diclorometano. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las fuentes de hidróxido, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio, o una amina tal como trietilamina, piridina, o dimetilaminopiridina. El progreso de la reacción se puede seguir usando una técnica analítica apropiada tal como cromatografía en capa fina o cromatografía de líquidos de alta resolución y cuando está sustancialmente completa, el producto se puede aislar mediante tratamiento, y se purifica si se desea.

Como se ilustra adicionalmente en el Esquema 6, los alcoholes 42 se pueden desproteger proporcionando los alcoholes 42a. El método de desprotección depende de la identidad del grupo protector de alcohol, véase, por ejemplo, los procedimientos listados en Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición 17-237 (1999), en particular véanse las páginas 48-49.

Un experto en la materia fácilmente podrá seleccionar el procedimiento de desprotección apropiado. Cuando se desprotege *et alcohol* como una función éter (por ejemplo, éter metoximetílico), el *alcohol* se desprotege preferentemente con ácido acuoso o alcohólico. Los reactivos de desprotección adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico acuoso, ácido p-toluensulfónico en Metanol, p-toluensulfonato de piridinio en etanol, Amberlyst H-15 en metanol, ácido bórico en etilenglicol monoetiléter, ácido acético en una mezcla de agua-tetrahidrofurano, se prefiere el ácido clorhídrico acuoso. Los ejemplos de tales procedimientos se describen, respectivamente, en Bernady *et al.*, 1979, *J. Org. Chem.* 44:1438; Miyashita *et al.*, 1977, *J. Org. Chem.* 42:3772; Johnston *et al.*, 1988, *Synthesis* 393; Bongini *et al.*, 1979, *Synthesis* 618; y Hoyer *et al.*, 1986, *Synthesis* 655; Gigg *et al.*, 1967, *J. Chem. Soc. C*, 431; y Carey *et al.*, 1978, *J. Am. Chem. Soc.* 100: 1942.

Esquema 7: Síntesis de los compuestos de la fórmula II



El Esquema 7 ilustra la síntesis del alcohol II. El alcohol 47 se convierte inicialmente a un halógeno 48. Véase Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Nueva York, 1989, pp. 360-362. El haluro 48 se convierte entonces en un ácido carboxílico 49 con la conversión subsecuente a un haluro de acilo 50, véase Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Nueva York, 1989, pp. 850-851, 855-856, 859-860, 977, 980, y 985. El haluro de acilo 50 se acopla entonces con el haluro para proporcionar el compuesto II'. Véase Rappoport, *The Chemistry of the Functional Groups*, Supl. D, pt. 2; Wiley: Nueva York, 1983; House *Modern Synthetic Reactions*; 2ª Ed. Benjamin: Nueva York 1972, pp 691-694, 734-765. Finalmente, los compuestos II' se reducen usando los métodos conocidos por el experto en la materia para proporcionar el alcohol II. Véase Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Nueva York, 1989.

En un procedimiento típico, la cetona II' se disuelve en un solvente orgánico tales como, pero no limitados a, tolueno, xileno, dietil éter, t-butil metil éter, diglima, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, preferentemente dietil éter, y después se trata con un agente reductor tales como, pero no limitados a, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, preferentemente borohidruro de sodio. Cuando la reacción está completa, según se determine mediante un método analítico tal como HPLC, cromatografía de gases, cromatografía en capa fina, o RMN, la mezcla de reacción se somete a tratamiento. El compuesto así obtenido se puede purificar mediante varios métodos de purificación conocidos en el campo, tales como cromatografía o recristalización. Se reconoce fácilmente que el compuesto de alcohol II puede existir como enantiómeros. La separación de los estereoisómeros (es decir, enantiómeros) se puede lograr mediante los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, la conversión en una sal quiral y cristalización, cromatografía quiral, o HPLC quiral.

5.2 Usos terapéuticos de los compuestos o las composiciones de la invención

Las formas de realización siguientes se limitan en alcance a lo que se reivindica en las reivindicaciones. De acuerdo con la invención, un compuesto de la invención o una composición de la invención, que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administra a un paciente, preferentemente un humano, con o en riesgo de envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedades cardiovasculares, neuropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, producción aumentada de bilis, transporte invertido de lípidos

- 5 aumentado, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisterol en la bilis, pancreatitis, trastorno asociado con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedades renales, septicemia, trastornos por síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), un trastorno trombótico, enfermedades gastrointestinales, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, la Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infecciones y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otros reumatismos del tejido blando. En una forma de realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas perceptibles de la misma. En otra forma de realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir la progresión de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, la estabilización de un síntoma perceptible, fisiológicamente, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos.
- 10
- 15 En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención o las composiciones de la invención se administran a un paciente, preferentemente un humano, como una medida preventiva contra tales enfermedades. Como se usa en la presente memoria, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dados. En un modo preferido de forma de realización, las composiciones de la presente invención se administran a un paciente como una medida preventiva,
- 20 preferentemente un humano que tiene una predisposición genética a envejecer, la enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedades cardiovasculares, neuropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, producción aumentada de bilis, transporte invertido de lípidos aumentado, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisterol en la bilis, pancreatitis, trastorno asociado con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis,
- 25 enfermedades renales, septicemia, trastornos por síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), un trastorno trombótico, procesos y enfermedades inflamatorias como enfermedades gastrointestinales, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, la Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infecciones y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otros reumatismos del tejido blando. Los ejemplos de tales predisposiciones genéticas incluyen, pero no se limitan al alelo sil de la apolipoproteína E, el cual incrementa la probabilidad de la Enfermedad de Alzheimer; una pérdida de la función o mutación completa en la región codificante del gen de la lipoproteína lipasa o el promotor
- 30 (por ejemplo, mutaciones en las regiones codificantes que resultan en las sustituciones D9N y N291S; para un repaso de las mutaciones genéticas en gen de la lipoproteína lipasa que incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y dislipoproteinemias, véase Hayden y Ma, 1992, Mol. Cell Biochem. 113:171-176) e hiperlipidemia combinada familiar e hipercolesterolemia familiar.
- 35
- 40 En otro modo preferido de forma de realización, los compuestos o las composiciones de la invención se administran como una medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición no genética a envejecer, la enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedades cardiovasculares, neuropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, producción aumentada de bilis, transporte invertido de lípidos aumentado, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina,
- 45 eliminación de lípidos en la bilis, modulación de la proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisterol en la bilis, pancreatitis, trastorno asociado con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedades renales, septicemia, trastornos por síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), un trastorno trombótico, procesos y enfermedades inflamatorias como enfermedades gastrointestinales, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, la Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades,
- 50 autoinmunitarias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infecciones y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otros reumatismos del tejido blando. Los ejemplos de tales predisposiciones no genéticas incluyen, pero no se limitan a cirugía de derivación cardíaca y angioplastia coronaria transluminal percutánea, las cuales frecuentemente conducen a restenosis, una forma acelerada de aterosclerosis; diabetes en las mujeres, la cual frecuentemente conduce al síndrome de ovario poliquístico; y enfermedades cardiovasculares, las cuales frecuentemente conducen a la impotencia. Por consiguiente, las composiciones de la invención se pueden usar para la prevención de una enfermedad o trastorno y concurrentemente tratan otros
- 55 (por ejemplo, la prevención del síndrome de ovario poliquístico en tanto se trata la diabetes; la prevención de la impotencia mientras se trata una enfermedad cardiovascular).
- 60

5.2.1 Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

- 65 Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un

vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedades cardiovasculares" se refiere a las enfermedades del corazón y el sistema circulatorio. Estas enfermedades se asocian frecuentemente con las dislipoproteinemias y/o las dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares en cuyo tratamiento o prevención son útiles las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a arteriosclerosis; aterosclerosis; apoplejía; isquemia; disfunciones endoteliales, en particular aquellas disfunciones que afectan la elasticidad de los vasos sanguíneos; enfermedad vascular periférica; enfermedad coronaria; infarto del miocardio; infarto cerebral y restenosis.

5.2.2 Tratamiento de dislipidemias

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o la prevención de una dislipidemia, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria, el término "dislipidemias" se refiere a los trastornos que conducen a o se manifiestan por niveles aberrantes de lípidos circulantes. Hasta el punto que los niveles de lípidos en la sangre son demasiado altos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Se informa de los niveles normales de lípidos en los tratados médicos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, los niveles sanguíneos recomendados de LDL, HDL triglicéridos libres y otros parámetros relacionado con el metabolismo de lípidos se pueden encontrar en el sitio web de la American Heart Association y la del National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.americanheart.org/cholesterol/about_level.html y http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hbc_what.html, respectivamente). En la actualidad, el nivel recomendado de colesterol de HDL en la sangre es superior a 35 mg/dl; el nivel recomendado de colesterol de LDL en la sangre es inferior a 130 mg/dl; la relación recomendada de colesterol de LDL:HDL en la sangre es inferior a 5:1, idealmente 3.5:1; y el nivel recomendado de triglicéridos en la sangre es inferior a 200 mg/dl.

Las dislipidemias para cuyo tratamiento prevención son útiles las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a hiperlipidemia y niveles sanguíneos bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). En ciertas formas de realización, la hiperlipidemia para la prevención o tratamiento por los compuestos de la presente invención es la hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia combinada familiar; niveles o actividad de la lipoproteína lipasa reducidos o deficientes, incluyendo reducciones o deficiencias que resultan de las mutaciones de la lipoproteína lipasa; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; niveles sanguíneos altos de cuerpos de urea (por ejemplo, ácido β -OH butírico); niveles sanguíneos altos de colesterol de Lp(a); niveles sanguíneos altos de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL); niveles sanguíneos altos de colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y niveles sanguíneos altos de ácidos grasos no esterificados.

Se describen además en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para alterar el metabolismo de lípidos en un paciente, por ejemplo, reduciendo el LDL en la sangre de un paciente, reduciendo los triglicéridos libres en la sangre de un paciente, aumentando la relación de HDL a LDL en la sangre de un paciente, e inhibiendo la síntesis de ácidos grasos saponificados y/o no saponificados, dichos métodos comprenden administrar al paciente un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad efectiva para alterar el metabolismo de lípidos.

5.2.3 Tratamiento de dislipoproteinemias

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o prevención de una dislipoproteinemia los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria, el término "dislipoproteinemia" se refiere a los trastornos que llevan a, o se manifiestan por niveles aberrantes de lipoproteínas circulantes. En la extensión que esos niveles de lipoproteínas en la sangre son demasiado altos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Por el contrario, en la extensión que los niveles de lipoproteínas en la sangre son demasiado bajos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Los niveles normales de lipoproteínas se reportan en los tratados médicos conocidos por el experto en la materia.

Las dislipoproteinemias para cuyo tratamiento o prevención son útiles las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a niveles sanguíneos altos de LDL; niveles sanguíneos altos de apolipoproteína B (apo B); niveles sanguíneos altos de Lp(a); niveles sanguíneos altos de apo(a); niveles sanguíneos altos de VLDL; niveles sanguíneos bajos de HDL; niveles o actividad de la lipoproteína lipasa reducidos o deficientes, incluyendo las reducciones o deficiencias que resultan de las mutaciones de la lipoproteína lipasa; hipoalfalipoproteinemia; anomalías de lipoproteínas asociadas con la diabetes;

anormalidades de la lipoproteína asociadas con la obesidad; anormalidades de lipoproteína asociadas con la enfermedad de Alzheimer; e hiperlipidemia combinada familiar. Se describen además en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para reducir los niveles de apo C-II en la sangre de un paciente; reducir los niveles de apo C-III en la sangre de un paciente; elevar los niveles de las proteínas asociadas con HDL, incluyendo, pero no limitadas a la apo A-I, apo A-II, apo A-IV y apo E en la sangre de un paciente; elevar los niveles de apo E en la sangre de un paciente, y promover la eliminación de los triglicéridos de la sangre de un paciente, dichos métodos comprenden administrar al paciente un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad efectiva para causar dicha reducción, elevación o promoción, respectivamente.

5.2.4 Tratamiento de los trastornos del metabolismo de la glucosa

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o la prevención de un trastorno del metabolismo de la glucosa, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente memoria, el término "trastornos del metabolismo de la glucosa" se refiere a los trastornos que conducen a o se manifiestan por el almacenamiento y/o utilización aberrante de glucosa. Hasta el punto de los indicios del metabolismo de la glucosa (es decir, insulina sanguínea, la glucosa de la sangre) son demasiado altos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Por el contrario, en el punto en que los indicios del metabolismo de la glucosa son demasiado bajos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Se informa de los índices normales del metabolismo de la glucosa en los tratados médicos conocidos por el experto en la materia.

Los trastornos del metabolismo de la glucosa para cuyo tratamiento o prevención son útiles las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tolerancia deteriorada a la glucosa; resistencia a la insulina; cáncer de pecho, colon o próstata relacionado con resistencia a la insulina; diabetes, incluyendo pero no limitados a diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), diabetes mellitus gestacional (GDM), y diabetes del adulto de comienzo infantil (MODY); pancreatitis; hipertensión; síndrome del ovario poliquístico; y niveles altos de insulina y/o glucosa de la sangre.

Se describen además en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para alterar el metabolismo de la glucosa en un paciente, por ejemplo, para incrementar la sensibilidad a la insulina y/o el consumo de oxígeno de un paciente, dichos métodos comprenden administrar a un paciente un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo de la glucosa.

5.2.5 Tratamiento de los trastornos asociados con PPAR

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con PPAR, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de los trastornos asociados con PPAR", comprende el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedades inflamatorias del intestino; cáncer de pecho; colon o próstata; niveles bajos de HDL de la sangre; niveles bajos de apo E en la sangre, linfa o fluido cerebroespinal; niveles bajos de apo A-I en la sangre, linfa o fluido cerebroespinal; niveles altos de VLDL, en la sangre; niveles altos de LDL en la sangre; niveles altos de triglicéridos en la sangre; niveles altos de apoB en la sangre; niveles altos de apo C-III en la sangre y relación reducida de la actividad de la lipasa hepática post-heparina a lipoproteína lipasa. La HDL se puede elevar en la linfa y/o el fluido cerebral.

5.2.6 Tratamiento de las enfermedades renales

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad renal, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las enfermedades renales que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen las enfermedades glomerulares (incluyendo pero no limitadas a glomerulonefritis, lesiones glomerulares asociadas con enfermedades sistémicas, tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, mieloma múltiple, diabetes, neoplasia, anemia de células falsiformes, y enfermedades inflamatorias crónica), enfermedades tubulares (incluyendo, pero no limitadas, enfermedad renal aguda, enfermedad acidosis tubular, necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda, enfermedad renal poliquística, poliquistoris renal medular, enfermedad cística medular, diabetes nefrogénica, y renal), enfermedades tubulointersticiales (incluyendo, pero no limitadas a pielonefritis, nefritis tubulointersticial inducida por fármacos o toxinas; nefropatía hipercalcémica, y nefropatía hipocalcémica) insuficiencia renal aguda y rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, o tumores (incluyendo pero no limitados a

carcinoma de células renales y nefroblastoma). En una forma de realización más preferida, las enfermedades renales que son tratadas por los compuestos de la presente invención son las enfermedades vasculares, incluyendo, pero no limitadas a hipertensión, nefrosclerosis, anemia hemolítica microangiopática, enfermedad renal ateroembólica, necrosis cortical difusa, e infartos renales.

5

5.2.7 Tratamiento del cáncer

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los tipos de cáncer que se pueden tratar usando un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, los presentados en la Tabla A.

10

Tabla A

15

Los tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a

- fibrosarcoma
- 20 mixosarcoma
- liposarcoma
- condrosarcoma
- sarcoma osteogénico
- condroma
- angiosarcoma
- 25 endoteliosarcoma
- linfangiosarcoma
- linfangioendoteliosarcoma
- sinovioma
- mesotelioma
- 30 tumor de Ewing
- leiomiosarcoma
- rabdomiosarcoma
- cáncer de colon
- cáncer colorrectal
- 35 cáncer de riñón
- cáncer pancreático
- cáncer de hueso
- cáncer de pecho
- cáncer de ovarios
- 40 cáncer de próstata
- cáncer de esófago
- cáncer de estómago
- cáncer oral
- cáncer nasal
- 45 cáncer de garganta
- carcinoma de células escamosas
- carcinoma de células basales
- adenocarcinoma
- carcinoma de las glándulas sudoríparas
- 50 carcinoma de las glándulas sebáceas
- carcinoma papilar
- adenocarcinoma papilar
- cistoadenocarcinoma
- carcinoma medular
- 55 carcinoma broncígeno
- carcinoma de las células renales
- hematoma
- carcinoma de las vías biliares
- coriocarcinoma
- 60 seminoma
- carcinoma embrionario
- tumor de Wilms
- cáncer cervical
- cáncer uterino
- 65 cáncer testicular
- carcinoma de pulmón microcítico

- carcinoma de vejiga
- cáncer de pulmón
- carcinoma epitelial
- glioma
- 5 glioblastoma multiforme
- astrocitoma
- meduloblastoma
- craneofaringioma
- ependioma
- 10 pinealoma
- hemangioblastoma
- neuroma acústico
- oligodendroglioma
- meningioma
- 15 cáncer de la piel
- melanoma
- neuroblastoma
- retinoblastoma

20 Los cánceres de transmisión hemática, incluyen, pero no se limitan a:

- leucemia de linfocitos B linfoblástica aguda
- leucemia de linfocitos T linfoblástica aguda
- leucemia miéloblastica aguda "AML"
- 25 leucemia promielocítica aguda "APL"
- leucemia monoblástica aguda
- leucemia eritroleucémica aguda
- leucemia megacarioblástica aguda
- leucemia mielomonocítica aguda
- 30 leucemia no linfocítica aguda
- leucemia no diferenciada aguda
- leucemia mielocítica crónica "CML"
- leucemia linfocítica crónica "CLL"
- tricoleucemia
- 35 mieloma múltiple

Leucemias agudas y crónicas

- 40 Linfoblástica
- mielógena
- linfocítica
- leucemias mielocíticas

Linfomas:

- 45 Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma no de Hodgkin
- mieloma múltiple
- macroglobulemia de Waldenstrom
- 50 Enfermedad de la cadena pesada
- policitemia vera

Los cánceres, incluyendo, pero no limitados a, tumores, metástasis, o cualquier enfermedad o trastorno caracterizado por el crecimiento descontrolado de las células, se pueden prevenir mediante la administración de un compuesto de la invención.

5.2.8 Tratamiento de otras enfermedades

60 Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, Síndrome X, septicemia, trastornos trombóticos, obesidad, pancreatitis, hipertensión, inflamación e impotencia, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer" comprende el tratamiento o la prevención de las anomalías de lipoproteína asociadas con la Enfermedad de Alzheimer.

Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención del Síndrome X o el Síndrome metabólico" comprende el tratamiento o prevención de un síntoma de los mismos, incluyendo, pero no limitados a tolerancia a la lactosa deteriorada, hipertensión y dislipidemia/dislipoproteinemia.

5 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la septicemia" comprende el tratamiento o prevención del choque septicémico.

10 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de los trastornos trombóticos" comprende el tratamiento o prevención de los niveles altos de fibrinógenos y la promoción de la fibrinólisis.

Además, para tratar o prevenir la obesidad, las composiciones de la invención se pueden administrar a un individuo para promover la reducción de peso del individuo.

15 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la nefropatía diabética" comprende el tratamiento o prevención de las enfermedades del riñón que se desarrollan como resultado de la diabetes mellitas (DM). La diabetes mellitus es un trastorno en el cual el cuerpo es incapaz de metabolizar los carbohidratos apropiadamente (por ejemplo, los almidones de la comida, azúcares, celulosa). La enfermedad se caracteriza por cantidades excesivas de azúcares en la sangre (hiperglicemia) y la orina; producción y/o
20 utilización inadecuada de la insulina; y por sed, hambre y pérdida de peso. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar o prevenir la diabetes mellitus.

25 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la retinopatía diabética" comprende tratar o prevenir las complicaciones de la diabetes que conducen a o que causan ceguera. La retinopatía diabética ocurre cuando la diabetes daña los diminutos vasos sanguíneos dentro de la retina, los tejidos sensibles a la luz y el fondo del ojo.

30 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la impotencia" incluye tratar o prevenir la disfunción eréctil, la cual comprende la incapacidad repetida para tener o mantener una erección suficientemente firme para el contacto sexual. La palabra "impotencia" se puede usar también para describir otros problemas que interfieren con el contacto sexual y la reproducción, tales como la carencia de deseo sexual y los problemas con la eyacuación o el orgasmo. El término "tratamiento o prevención de la impotencia incluye, pero no se limita a la impotencia que resulta del daño a los nervios, arterias, músculos lisos y los tejidos fibrosos, o como resultado de enfermedades tales como, pero no limitadas a, diabetes, enfermedades renales, alcoholismo crónico, esclerosis
35 múltiple, aterosclerosis, enfermedades vasculares, y enfermedades neurológicas.

40 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la hipertensión" comprende tratar o prevenir el flujo sanguíneo a través de los vasos superior a la fuerza normal, lo cual constriñe el corazón; daña las arterias; e incrementa el riesgo de ataque del corazón, apoplejía, y problemas de riñones. El término hipertensión incluye, pero no se limita a, enfermedades cardiovasculares, hipertensión esencial, hiperpiesia, hiperpiesis, hipertensión maligna, hipertensión secundaria, o hipertensión de bata blanca.

45 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento o prevención de la inflamación" comprende tratar o prevenir las enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitadas a, trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones incluyendo la artritis, por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis; enfermedad de la membrana hialina, enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; y trastornos inflamatorios de los pulmones tales como asma y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, trastornos inflamatorios de los ojos tales como distrofia de la cornea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis simpática, y endoftalmítis; trastornos inflamatorios de las encías, por ejemplo, peridontitis y gingivitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias de los riñones incluyendo glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo acné, esclerodermatitis, psoriasis, eccema, fotoenvejecimiento; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo la neurodegeneración relacionada con el SIDA, apoplejía, neurotrauma, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis y encefalitis viral o autoinmunitaria; enfermedades autoinmunitarias incluyendo vasculitis de complejo antígeno-anticuerpo; lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (SLB); y enfermedades inflamatorias del corazón, tales como cardiomiopatía.

5.3 Terapia de combinación

60 En ciertas formas de realización de la presente invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar en una terapia combinada con al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención y el agente terapéutico puede actuar aditivamente, o más preferentemente, o en colaboración. En una forma de realización preferida, un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención se administran concurrentemente con la administración de otro agente terapéutico, el cual puede ser parte de la misma composición como el compuesto de la invención o de una composición diferente. En otra forma de
65 realización, un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico. Muchos de los trastornos para cuyo tratamiento y

prevención son útiles los compuestos y composiciones de la invención son trastornos crónicos, en una forma de realización, la terapia de combinación implica alternar entre la administración de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. La duración de la administración de cada fármaco o agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un mes, tres meses, seis meses, o un año. En ciertas formas de realización, cuando una composición de la invención se administra concurrentemente con otro agente terapéutico que produce potencialmente efectos secundarios adversos incluyendo pero no limitados a toxicidad, el agente terapéutico se puede administrar ventajosamente a una dosis inferior al umbral en el cual el efecto adverso se produce como respuesta.

Las presentes composiciones se pueden administrar junto con estatina. Las estatinas para usarse en combinación con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, y verivastatina.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con un agonista de PPAR, por ejemplo, una tiazolidinodiona o un fibrato. Las tiazolidinodionas para usarse en combinación con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, troglitazona, pioglitazona, citaglitazona, WAY 120.744, englitazona, AD 5075, darglitazona, y rosiglitazona. Los fibratos para usarse en combinación con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a gemfibrozil, fenofibrato, clofibrato, o ciprofibrato. Como se menciona anteriormente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un fibrato o tiazolidinodiona frecuentemente tiene efectos secundarios tóxicos. Por consiguiente, en una forma de realización preferida de la presente invención, cuando una composición de la invención se administra en combinación con un agonista de PPAR, la dosis del agonista de PPAR es menor que la que se encuentra acompañada por efectos secundarios tóxicos.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con una resina de enlace de ácidos biliares. Las resinas de fijación de ácidos biliares para su utilización en combinación con los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a colestiramina y clorhidrato de colestipol. Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con niacina o ácido nicotínico. Las presentes composiciones se pueden administrar junto con un agonista de RXR. Los agonistas de RXR para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a LG 100268, LGD 1069, ácido 9-cis-retinoico, ácido 2-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)ciclopropil)piridin-5-carboxílico, o ácido 4-((3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftil)-2-carbonil)benzoico. Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con un fármaco antiobesidad. Los fármacos antiobesidad para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a agonistas del receptor β -adrenérgico, preferentemente los agonistas del receptor β -3, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, bupropion, fluoxetina, y fentermina. Las presentes composiciones se pueden administrar junto con una hormona. Las hormonas para su utilización en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a la hormona tiroidea, estrógenos e insulinas. Las insulinas preferidas incluyen, pero no se limitan a insulina inyectable, insulina transdérmica, insulina inhalada, o cualquier combinación de las mismas. Como una alternativa a la insulina, se puede usar un derivado de insulina, secretogogo, sensibilizador o mimético. Los secretogogos de insulina para su utilización en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a forscolina, dibutil cAMP o isobutilmetilxantina (IBMX).

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 ("PDE5") para tratar trastornos tales como, pero no limitados a, impotencia. En una forma de realización particular, la combinación es una combinación sinérgica de una composición de la invención y un inhibidor PDE5.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con una tirofostina o un análogo de la misma. Las tirofostinas para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a tirofostina 51.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con fármacos a base de sulfonilurea. Los fármacos con base de sulfonilurea para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, glisoxepida, gliburida, acetohexamida, clorpropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, y tolclidamida. Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con una biguanida. Las biguanidas para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a metformina, fenformina y buformina.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con un inhibidor de α -glucosidasa. Los inhibidores de α -glucosidasa para usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a acarbosa y miglitol.

Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con un agonista de apo A-I. En una forma de realización, el agonista de apo A-I es la forma Milano de apo A-I (apo A-IM). En un modo preferido de forma de realización, la apo A-IM para la administración en conjunción con los compuestos de la invención se produce

mediante el método de la patente US nº 5.721.114 de Abrahamsen. En una forma de realización más preferida, el agonista de apo A-I es un agonista peptídico. En un modo preferido de forma de realización, el agonista de péptido de A-I para la administración en conjunción con los compuestos de la invención es un péptido de la patente US nº 6.004.925 o nº 6.037.323 de Dasseux.

5 Las presentes composiciones se pueden administrar también junto con apolipoproteína E (apo E). En un modo preferido de forma de realización, la ApoE para la administración en conjunción con los compuestos de la invención se produce mediante el método de la patente US nº 5.834.596 de Ageland.

10 Todavía en otras formas de realización, las presentes composiciones se pueden administrar junto con un fármaco que eleva el HDL; un aumentador de HDL; o un regulador de la apolipoproteína A-I, la apolipoproteína A-IV y/o los genes de apolipoproteína.

15 En una forma de realización, el agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorprometazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acethileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolastrona, meclizina, metalatal, metopimazina, babilona, oxiperdinlo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina y tropisetrona.

20 En otra forma de realización, el otro agente terapéutico puede ser un factor estimulante de la colonia hematopoyética. Los factores estimulantes de la colonia hematopoyética incluyen, pero no se limitan a filgrastim, sargramostim, molgramostim, y eritropoyetina alfa.

25 Todavía en otra forma de realización, el otro agente terapéutico puede ser un agente analgésico opioide o no opioide. Los agentes analgésicos opioides incluyen, pero no se limitan a, morfina, heroína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxycodona, metopona, apomorfina, normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoheptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanil, sufentanil, alfetanil, remifentanil, levorfanol, dextrometofan, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, methadona, isometadona, y propoxifeno. Los agentes analgésicos no opioides incluyen, pero no se limitan a aspirina, celecoxib, rofecoxib, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, cetorolac, meclofenamato, ácido mefanámico, nabumetona, naproxeno, piroxicam, y sulindac.

35 5.3.1 Terapia combinada de las enfermedades cardiovasculares

Las presentes composiciones se pueden administrar junto con un fármaco cardiovascular conocidos. Los fármacos cardiovasculares para usarse en combinación con los compuestos de la invención para prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a los fármacos antiadrenérgicos periféricos, los fármacos antihipertensores que actúan centralmente (por ejemplo, metildopa, HCl de metildopa), los vasodilatadores directos antihipertensores (por ejemplo, diazoxida, HCl de hidralazina), los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, los vasodilatadores periféricos, fentolamina, fármacos antianginales glicósidos cardiacos, inodilatadores (por ejemplo, amrinona, milrinona, enoximona, fenoximona, imanzodan, sulmazol), fármacos antidisríticos, bloqueadores de la entrada de calcio, ranitidina, bosetano y rezulina.

45 5.3.2 Terapia combinada del cáncer

Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para tratar el cáncer, los cuales comprenden administrar a un animal en necesidad de los mismos una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico que es un agente anticáncer. Los agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, los presentados en la Tabla B.

Tabla B

Agentes alquilantes

55	gases nitrógeno:	Ciclofosfamida Ifosfamida trofosfamida Clorambucilo
60	Nitrosoureas:	Treos carbustina (BCNU) Lomustina (CCNU)
	Alquilsulfonatos	Busulfano Treosulfano
65	Triazenos:	Dacarbazina
	Compuestos que contienen platino:	Cisplatino

		Carboplatino
	<u>Alcaloides de plantas</u>	
5	Vinca alcaloides:	Vicristina Vinblastina Vindesina Vinorelbina
10	Taxoides:	paclitaxel Docetaxol
	<u>Inhibidores de ADN Topoisomerasa</u>	
15	Epipodofilinas:	Etopósido Tenipósido Topotecano 9-aminocamtotecina campotecina crisnatol
20	<u>Mitomicinas:</u>	Mitomicina C
	Antimetabolitos	
25	<u>Antifolatos:</u>	
	Inhibidores del DHFR:	METOTREXATO Trimetexato
30	Inhibidores de IMP deshidrogenasa:	ácido micofenólico Tiazofurina Ribavirina EICAR
	Inhibidores de ribonucleótido reductasa	Hidroxiurea deferoxamina
35	<u>Análogos de pirimidina:</u>	
	Análogos de uracilo	5-Fluorouracilo Floxuridina Doxifluoridina Ratitrexed
40	Análogos de citosina	citarabina (ara C) Citosina arabinósido Fludarabina
45	<u>Análogos de purina:</u>	mercaptopurina Tioguanina
	<u>Terapias hormonales:</u>	
50	Antagonistas de receptores: Antiestrógenos	Tamoxifeno Raloxifeno megestrol goscrelina
55	Agonistas de LHRH:	Acetato de Leuprolida flutamida Bicalutamida
60	<u>Retinoides/Deltoides</u>	
	<u>Análogos de vitamina D3:</u>	EB 1089 CB 1093 KH 1060
65	<u>Terapias Fotodinámicas:</u>	verteporfin (BDP-MA)

		Ftalocianina fotosensibilizador Pc4 Desmetoxi-hipocrelinina A (2BA-2-DMHA)
5	<u>Citocinas:</u>	Interferón-α Interferón-γ Factor de necrosis tumoral
10	<u>Otros:</u>	
	Inhibidores de isoprenilacion: Neurotóxicos dopaminérgicos: Inhibidores del ciclo celular: Actinomicinas	Lovastatina ion 1-metil-4-fenilpiridinio estaurosporina Actinomicina D Dactinomicina
15	Bleomicinas:	bleomicina A2 Bleomicina B2 Peplomicina
20	Antraciclinas:	daunorrubicina Doxorrubicina (adriamicina) Idarrubicina Epirubicina Pirarrubicina
25	Inhibidores del MDR Inhibidores de Ca ²⁺ ATPasa	Zorrubicina Mitoxantrona verapramilo tapsigargina
30	En una forma de realización específica, una composición de la invención comprende además uno o más agentes quimioterápicos y/o se administra concurrentemente con terapia de radiación. En otra forma de realización específica, la quimioterapia o la terapia de radiación se administra antes o después de la administración de una presente composición, preferentemente al menos una hora, cinco horas, 12 horas, un día, una semana, un mes, más preferentemente varios meses (por ejemplo, hasta tres meses) después de la administración de una	
35	composición de la invención.	
	En otras formas de realización, se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para tratar o prevenir el cáncer, los cuales comprenden administrar a un animal en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un agente quimioterápico. En una forma de realización el agente quimioterápico es aquel con cuyo tratamiento el cáncer no se ha encontrado que es resistente. En otra forma de realización, el agente quimioterapéutico es aquel con el cual el tratamiento del cáncer no se ha encontrado que es resistente. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un animal que ha sufrido cirugías como tratamiento para el cáncer.	
40		
45	En una forma de realización, el método de tratamiento adicional es la terapia de radiación.	
	En una forma de realización específica, el compuesto de la invención se administra concurrentemente con el agente quimioterápico o con terapia de radiaciones. En otra forma de realización específica, el agente quimioterápico o la terapia radiológica se administran antes o después de la administración de un compuesto de	
50	la invención, preferentemente al menos una hora, cinco horas, 12 horas, un día, una semana, un mes, más preferentemente varios meses (por ejemplo, hasta tres meses), antes o después de la administración de un compuesto de la invención.	
	Un agente quimioterápico se puede administrar durante una serie de sesiones, alguno o una combinación de los agentes quimioterápicos presentados en la Tabla B se pueden administrar. Con respecto a la radiación, se pueden usar cualquier protocolo de terapia radiológica dependiendo del tipo de cáncer que debe ser tratado. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, se puede administrar radiación de rayos X; en particular, se puede usar megavoltaje de alta energía (radiación con una energía mayor que 1 MeV) para los tumores profundos, y la radiación de haz de electrones y rayos X de ortovoltaje se pueden usar para los cánceres de la piel. También se	
55	pueden administrar los radioisótopos de emiten rayos gamma, tales como los isótopos radioactivos de radio, cobalto y otros elementos.	
60		
65	Adicionalmente, se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento del cáncer con un compuesto de la invención como una alternativa a la quimioterapia o la terapia radiológica donde la quimioterapia o la terapia radiológica han demostrado ser demasiado tóxicas, por ejemplo, resultan en efectos secundarios inaceptables o insoportables, para el sujeto que está siendo tratado. El animal	

que está siendo tratado, puede ser tratado opcionalmente con otro tratamiento para el cáncer tales como cirugía, terapia radiológica o quimioterapia dependiendo de qué tratamiento se ha descubierto que resulta aceptable o soportable.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden usar también en un modo *in vivo* o *ex vivo*, como por ejemplo para el tratamiento de ciertos cánceres, incluyendo, pero no limitados a leucemias y linfomas, tal tratamiento involucra trasplantes de células madre antológicas. Esto puede involucrar un proceso de varias etapas en el cual se cosechan las células madre hematopoyéticas antológicas del animal y se purgan de todas las células cancerígenas, la población de células de la médula ósea restante del paciente se extirpa por medio de la
10 administración de una dosis alta de un compuesto de la invención con o sin una alta dosis de radiación adicional, y el injerto de células madre se infunde de regreso en el animal. Se proporciona entonces cuidado de apoyo en tanto que se restablece la función de la médula ósea y el animal se recupera.

5.4 Usos quirúrgicos

- 15 Las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis requieren frecuentemente procedimientos quirúrgicos tales como la angioplastia. La angioplastia está acompañada frecuentemente por la colocación de una estructura conformada en tubo metálico de refuerzo conocida como "estent" o molde para sostener un injerto quirúrgico" en una arteria coronaria dañada. Para las afecciones más serias, se puede requerir una cirugía a corazón abierto como por ejemplo una cirugía de derivación de coronaria. Estos procedimientos quirúrgicos conllevan el uso de dispositivos quirúrgicos invasivos y/o implantes, y están asociadas con un alto riesgo de
20 restenosis y trombosis. Por consiguiente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar como revestimientos sobre los dispositivos quirúrgicos (por ejemplo, catéteres) e implantes (por ejemplo, estents o moldes para injertos quirúrgicos) para reducir el riesgo de restenosis y trombosis asociado con los
25 procedimientos invasivos usados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

5.5 Usos veterinarios y en el ganado

- 30 Una composición de la invención se puede administrar a un animal no humano para un uso veterinario para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria.

- En una forma de realización específica, el animal no humano es una mascota doméstica. En otra forma de realización específica, el animal no humano es un animal de granja. En una forma de realización preferida, el animal no humano es un mamífero, más preferentemente una vaca, caballo, oveja, cerdo, gato, perro, ratón, rata,
35 conejo, o cobaya. En otra forma de realización preferida, el animal no humano es una especie de ave de corral, más preferentemente un pollo, pavo, pato, ganso, o codorniz.

- Además de los usos veterinarios, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para reducir el contenido de grasa del ganado para producir carnes magras. Alternativamente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para reducir el contenido de colesterol de los huevos administrando los compuestos a las gallinas de pollos, codornices, o patos. Para usos no animales, los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar por medio del alimento de los animales u oralmente como una composición saturada.

45 5.6 Administración y composiciones terapéuticas/profilácticas

- Debido a la actividad de los compuestos y composiciones de la invención, son útiles en la medicina veterinaria y humana. Como se describe anteriormente, los compuestos y composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o prevención del envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedades
50 cardiovasculares, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, proteína C reactiva modulante, obesidad, eliminación de oxisterol en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedades renales, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (por ejemplo, Síndrome X), un trastorno trombótico, producción aumentada de bilis, transporte invertido de lípidos aumentado, procesos y enfermedades inflamatorias como enfermedades gastrointestinales, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilolitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular; polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infecciones y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y
60 otros reumatismos del tejido blando.

- Se describen en la presente memoria unos compuestos para la utilización en métodos para el tratamiento y profilaxis mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la invención. El paciente es un animal, incluyendo, pero no limitados a, animales tales como vacas, caballos, ovejas, cerdos, pollos, pavos, codornices, gatos, perros,

ratones, ratas, conejos, cobayas, etc., y es más preferentemente un mamífero y más preferentemente un humano.

Los compuestos y composiciones de la invención se administran preferentemente de manera oral. Los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar también mediante cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión intravenosa o inyección de bolo, por absorción a través de los recubrimientos epitelial y mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal y la mucosa intestinal, etc.) y se pueden administrar junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden usar para administrar un compuesto de la invención. En ciertas formas de realización, más de un compuesto de la invención se administra a un paciente. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación o tópico, en particular en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración preferido se deja a la discreción de los profesionales, y dependerá en parte del lugar de la afección médica. En muchos casos, la administración resultará en la liberación de los compuestos de la invención en el flujo sanguíneo.

En formas de realización específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la invención localmente en el área necesitada del tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no a manera de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un vendaje después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, dicho implante es de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo las membranas, tales como las membranas sialásticas, o fibras. En una forma de realización, la administración puede ser mediante inyección directa en el sitio (o anterior al sitio) de un tejido de placa aterosclerótica.

En ciertas formas de realización, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, puede ser deseable introducir uno o más compuestos de la invención en el sistema nervioso central por medio de una vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal y epidural. La inyección intraventricular se puede facilitar mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un recipiente tal como un recipiente de Ommaya.

La administración pulmonar se puede emplear también, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante, por medio de perfusión en un fluorocarburo o surfactante pulmonar sintético. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden formular como un supositorio, con los aglutinantes tradicionales y vehículos tales como los triglicéridos.

En otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar en un vehículo, en particular, liposomas (véase Langer, 1990, *Science* 249:1527 1533; Treat *et al.*, en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein y Fidler (Eds.), Liss, Nueva York, pp. 353 365 (1989); Lopez Berenstein, *ibíd.*, pp. 317 327; véase en general *ibíd.*).

Todavía en otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar en un sistema de liberación controlada. En una forma de realización, se puede usar una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald *et al.*, 1980, *Surgery* 88:507 Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). En otra forma de realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; véase también Levy *et al.*, 1985, *Science* 228:190; Doring *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105). Todavía en otra forma de realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad del área objetivo que debe ser tratada, por ejemplo, el hígado, requiriéndose por lo tanto sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115 138 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada expuestos en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249:1527 1533).

Las presentes composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, opcionalmente más de un compuesto de la invención, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma de administración apropiada para el paciente.

En una forma de realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o presentando en la U.S. Pharmacopeia de EE.UU u otra farmacopea reconocida en general para usarse en animales, y más particularmente en humano. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, auxiliar, excipiente, o portador con el cual se administra un compuesto de la invención. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua o aceites, incluyendo aquellos de origen petrolero, animal vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral,

aceite de sésamo, y los similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administran a un paciente, los compuestos y composiciones de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando el compuesto de la invención se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y las soluciones de glicerol se pueden emplear también como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoesterearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propileno, glicol, agua etanol y los similares. Si se desea, las presentes composiciones también contienen pequeñas cantidades de agentes humidificantes o emulsificantes, o agentes amortiguadores de pH.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, nebulizadores, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. En una forma de realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, la patente US nº 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin.

En una forma de realización preferida, los compuestos y composiciones de la invención se formulan de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a los seres humanos. Típicamente, los compuestos y composiciones de la invención para administración intravenosa son soluciones en amortiguador acuoso isotónico. Cuando sea necesario, las composiciones pueden incluir también un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir típicamente un anestésico local, tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o se mezclan juntos en la forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado o concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o bolsita indicando la cantidad del agente activo. Cuando el compuesto de la invención se debe administrar por infusión intravenosa, se puede distribuir, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando el compuesto de la invención se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

Los compuestos y composiciones de la invención para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o en aceite, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Los compuestos y composiciones de la invención para administración oral también se pueden formular en alimentos o mezclas de alimentos. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo, o sacarina; los agentes saborizantes tales como menta, aceite de gualteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservadores, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetitosa. Además, cuando están en forma de comprimidos y píldoras, las composiciones se pueden revestir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando por ello una acción continua durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo también están disponibles para los compuestos y composiciones de la invención administrados oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente que rodea la cápsula está impregnado por el compuesto conductor, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero a diferencia de los perfiles elevados de la formulación de liberación intermedia. Se puede usar también un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándares tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales vehículos son preferentemente de grado farmacéutico.

La cantidad de un compuesto de la invención que resultará eficaz en el tratamiento de un trastorno o una afección particular descritos en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o afección y se puede determinar por medio de las técnicas clínicas estándares. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que debe ser empleada en las composiciones dependerá también de la ruta de administración, y la seriedad de la enfermedad o trastorno, y se decidirá de acuerdo al juicio del profesional y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, los intervalos de dosificación adecuados para la administración oral son por lo general desde aproximadamente 0,001 miligramos a 2000 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. En formas de realización específicas de la invención, la dosis oral es de 0,01 miligramos a 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, más preferentemente 0,1 miligramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más preferentemente de 0,5 miligramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y todavía más preferentemente 1 miligramo a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal. En una forma de realización más preferida, la dosis oral es de 5 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal. Las cantidades de dosificación descritas en la presente memoria se refieren a las cantidades totales administradas;

es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las dosificaciones preferidas corresponden a la cantidad total administrada de los compuestos de la invención. Las composiciones orales contienen preferentemente 10% hasta 95% de los principios activos en peso.

5 Los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa (i.v.) son de 0,01 miligramos a 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, 0,1 miligramos a 350 miligramos por kilogramo de peso corporal, y 1 miligramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son por lo general de aproximadamente 0,01 pg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios contienen por lo general 0,01 miligramos a 50 miligramos de un compuesto de la
10 invención por kilogramo de peso corporal y comprende el principio activo en el intervalo de 0,5% a 10% en peso. Las dosificaciones recomendadas para la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, o la administración por inhalación están en el intervalo de 0,001 miligramos a 200 miligramos por kilogramo de peso corporal. Las dosis adecuadas de los compuestos de la invención para la administración tópica están en el intervalo de 0,001 miligramos a 1
15 miligramo, dependiendo del área a la cual se administra el compuesto. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de las curvas de dosis-respuesta derivadas de los sistemas de prueba en modelos animales. Tales modelos animales y sistemas son bien conocidas en la técnica.

20 La invención también proporciona paquetes o equipos farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos con uno o más compuestos de la invención opcionalmente, asociada con tal(es) recipiente(s) se encuentra una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, dicha notificación refleja la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para la administración humana. En cierta forma de realización, el equipo contiene más de un compuesto de la invención, en otra forma de realización, el equipo comprende un compuesto de la
25 invención y otro compuesto que mediador de lípido, incluyendo, pero no limitados a una estatina, una tiazolidinodiona, o un fibrato.

Los compuestos de la invención se ensayan preferentemente *in vitro* e *in vivo*, para su actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* se pueden usar para
30 determinar si la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de los compuestos de la invención se prefiere para disminuir la síntesis de ácidos grasos. Se puede demostrar también que los compuestos y composiciones de la invención son eficaces y seguros, usando los sistemas de modelos animales.

35 Otros métodos serán bien conocidos por los expertos en la materia y están comprendidos dentro del alcance de la invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a título ilustrativo.

40 6. Ejemplos sintéticos

6.1 2,2,12,12-tetrametiltridecano-1,7,13-triol

45 En una atmósfera de nitrógeno, se añade a una suspensión de borohidruro de litio (2,65 g, 122 mmol) en diclorometano (60 ml) metanol (4,0 g, 125 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción es calentada a reflujo y se introduce éster dietílico de ácido 2,2,12,12-tetrametil-7-oxo-tridecanodioico (10,0 g, 27 mmol). Se prolonga el calentamiento a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción es enfriada hasta la temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución de cloruro de amonio saturado (100 ml). Las capas son separadas y la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 50 ml).
50 Las capas orgánicas combinadas son lavadas con 2 N ácido clorhídrico (100 ml) y una disolución de cloruro de sodio saturado (100 ml), se secan en sulfato de sodio anhidro y concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto. El compuesto en bruto es purificado mediante cromatografía en sílice (hexanos : acetato de etilo = 40 : 60) para proporcionar el producto en bruto (5,8 g, 74%) como un sólido blanco. M.p: 72- 74°C, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 3,58 (br. m, 1H), 3,30 (s, 4H), 1,80 – 1,64 (m, 3H), 1,56 – 1,15 (m, 16 H), 0,86 (s, 12 H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 71,87, 71,72, 38,71, 37,46, 35,11, 26,66, 24,18, 24,05, 23,97 HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₇H₃₇O₃ (MH⁺): 289,2743, encontrado: 289,2756. HPLC: pureza de 90,6%.

6.2 Éster dietílico de ácido 7-hidroxi-2,2,12,12-tetrametiltridecanodioico

60 Se disuelve éster dietílico de ácido 7-oxo-2,2,12,12-tetrametiltridecanodioico (9,2 g, 25 mmol) en metanol (200 ml) y la disolución es enfriada en un baño de hielo fundente. Se añade borohidruro de sodio (0,95 g, 25 mmol). Tras 2 h, se añade otra parte de borohidruro de sodio (0,95 g, 25 mmol) y se prolonga la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción es hidrolizada con agua (200 ml). La disolución acuosa se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas son secadas en sulfato de magnesio y concentradas al vacío para proporcionar el producto (8,5 g, 92%) como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 4,11 (q, 4 H, J = 7,0 Hz), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 1,66 – 1,32 (m, 11 H), 1,24 (pseudo-t, 12 H, J = 7,0 Hz), 1,15 (s, 12 H). ¹³C RMN

(75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 178,0, 71,7, 60,1, 42,1, 40,6, 37,3, 26,0, 25,1, 24,9, 14,2 HRMS (LSIMS, nba) cal. para C₂₁H₄₁O₃ (MH⁺): 373,2954, encontrado: 373,2936. HPLC: pureza de 88,90%.

6.3 Ácido 7-hidroxi-2,2,12,12-tetrametiltridecanodioico

5 Se añade a una disolución homogénea de hidróxido de potasio (3,45 g, 61 mmol) en agua (3,3 ml) y etanol (11,1 ml) éster dietílico de ácido 7-hidroxi-2,2,12,12-tetrametiltridecanodioico (8,2 g, 22 mmol) y la mezcla es calentada a reflujo durante 4 h. La mezcla es concentrada al vacío y el residuo se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). La
10 capa de agua es acidificada con ácido clorhídrico concentrado (6 ml) a un pH 1. El producto es extraído con éter dietílico (3' 100 ml). Las capas orgánicas son secadas en sulfato de sodio y concentradas al vacío. El producto en bruto es purificado mediante cromatografía en columna (sílice, diclorometano : metanol = 90:10) para proporcionar el producto en bruto (6,6 g, 95%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 8,10 (br., 3 H), 3,58 (br., 1 H), 1,62 – 1,22 (m, 16H), 1,18 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 184,3, 71,8, 42,1, 40,5, 36,9, 25,9, 25,0, 24,9. HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₇H₃₃O₅ (MH⁺): 317,2328,
15 encontrado: 317,2330. HPLC: pureza de 90,4%.

6.4 Éster etílico de ácido 7-bromo-2,2-dimetilheptanoico

20 En una atmósfera de argón y enfriamiento con un baño de hielo, es vertida a gotas una disolución de diisopropilamida de litio en THF (1,7 l, 2,0 M, 3,4 mol) en una disolución de 1,5-dibromopentano (950 g, 4,0 mol) y isobutirato de etilo (396 g, 3,4 mol) en THF (5 l) mientras se mantiene la temperatura inferior a +5°C. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 20 h y enfriada mediante una adición lenta de una disolución de cloruro de amonio saturado (3 l). La disolución resultante es dividida en tres partes de 4-l. Cada
25 parte se diluye con una disolución de cloruro de amonio saturado (5 l) y se extrae con acetato de etilo (2 l). Cada parte de 4-l de acetato de etilo es lavada con una disolución de cloruro de sodio saturado (2 l), ácido clorhídrico 1 N (2 l), una disolución de cloruro de sodio saturado (2 l), una disolución de bicarbonato de sodio saturado (2 l), y una disolución de cloruro de sodio saturado (2 l). Las tres capas de acetato de etilo separadas son combinadas en una parte de 12-l única, secadas en sulfato de magnesio, y concentradas al vacío para proporcionar el material en bruto (1,7 l) que es purificado mediante destilación al vacío. Son obtenidas dos fracciones: la primera
30 calentando a 88 – 104°C/0,6 torr (184,2 g), la segunda a 105-120°C/1,4 torr (409,6 g) para un rendimiento total de 60%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 4,11 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,39 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 1,85 (m, 2 H), 1,56 – 1,35 (m, 4 H), 1,24 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 1,31 – 1,19 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 177,9, 60,2, 42,1, 40,5, 33,8, 32,6, 28,6, 25,2, 24,2, 14,3. HRMS (EI, pos) cal. para C₁₁H₂₂BrO₂ (MH⁺): 265,0803, encontrado: 265,0810.

6.5 7-bromo-2,2-dimetilheptan-1-ol

40 En una atmósfera de Ar, es añadido a una disolución de suspensión agitada de LiBH₄ (5,55 g, 95%, 0,24 mol) en diclorometano (80 ml) gota a gota metanol (9,8 ml, 0,24 mol), manteniendo un reflujo leve mientras se forma el gas de hidrógeno. La mezcla es agitada durante 30 min a 45°C. Se añade gota a gota a esta disolución una disolución de éster etílico de ácido 7-bromo-2,2-dimetilheptanoico (43 g, 0,15 mol) en diclorometano (120 ml) a una velocidad tal que mantenga un reflujo leve. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 20 h, enfriada a temperatura ambiente e hidrolizada minuciosamente con ácido clorhídrico 6 N (30 ml) y una disolución
45 de cloruro de amonio saturado (360 ml). La capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas son lavadas con agua (2 x 100 ml) y secadas en MgSO₄ anhidro. La mezcla de reacción es evaporada para proporcionar 7-bromo-2,2-dimetilheptan-1-ol en bruto (36,2 g, 88%) como un aceite viscoso, incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 3,41 (t, 2 H, J = 6,9 Hz), 3,30 (br. s, 2 H), 1,90 – 1,84 (m, 3 H), 1,42 – 1,22 (m, 6), 0,86 (s, 6 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 71,9, 38,6, 35,1, 34,1, 32,9, 29,2, 24,0, 23,2. HRMS (LSIMS, nba) cal. para C₉H₂₁Br (MM⁺ -H₂O): 205,0592, encontrado: 205,0563.

6.6 2-(7-bromo-2,2-dimetilheptiloxi)-tetrahidropirano

55 Se añade a una disolución de 7-bromo-2,2-dimetilheptan-1-ol (36,0 g, 133,0 mmol) en diclorometano (60 ml) ácido p-toluensulfónico (0,28 g, 1,3 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (18,54 g, 213 mmol) a 5 – 10°C bajo enfriamiento con un baño de hielo fundente. La mezcla es agitada y se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción es filtrada en alúmina neutra (200 g), que es enjuagada con diclorometano (500 ml). La concentración del disolvente proporciona el producto en bruto como un aceite marrón, que es sometido a una cromatografía en columna en gel de sílice (240 g) utilizando hexanos: acetato de etilo (50:1) como un eluyente para proporcionar 2-(7-bromo-2,2-dimetilheptoxi)-tetrahidropirano como un aceite
60 incoloro (23,0 g, 48%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 4,54 (t, 1 H, J = 3,0 Hz), 3,84 (m, 1 H), 3,51 – 3,39 (m, 4 H), 2,98 (d, 1 H, J = 9,3 Hz), 1,89 – 1,80 (m, 3 H), 1,70 – 1,40 (m, 7 H), 1,29 – 1,22 (m, 4 H), 0,89 (s, 6 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 99,3, 76,6, 62,1, 39,3, 34,3, 34,2, 33,0, 30,8, 29,2, 25,7, 24,7, 23,2, 19,6. HRMS (LSIMS, nba) cal. para C₁₄H₂₇BrO₂: 307,1272, encontrado: 307,1245.

6.7 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecano-1,15-diol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 2-(7-bromo-2,2-dimetilheptoxi)-tetrahidropirano (26,0 g, 39,4 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (3,0 g, 8,1 mmol) e isocianuro de metilo p-toluensulfonilo (7,80 g, 39,4 mmol) en DMSO anhidro (200 ml) es añadido hidruro de sodio (3,80 g, 20,5 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en partes a 5-10°C. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 20 h y enfriada con agua con hielo (400 ml). El producto se extrae con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (200 ml) y una disolución de cloruro de sodio saturado (2 x 200 ml), secadas en MgSO₄, y concentradas al vacío para conseguir 2-[8-isociano-2,2,14,14-tetrametil-15-(tetrahidropirano-2-iloxi)-8-(toluen-4-sulfonil)-pentadeciloxi]-tetrahidropirano en bruto (28,2 g) como aceite naranja, que es utilizado sin purificación. Una disolución de este producto en bruto (28,0 g) y ácido sulfúrico al 48% (46 g, a partir de 12 ml de ácido sulfúrico concentrado y 24 ml de agua) en metanol (115 ml) es agitado durante 80 min a temperatura ambiente. La disolución se diluye con agua con hielo (120 ml). La capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de Na₂CO₃ saturado (2 x 150 ml) y una disolución de NaCl saturado (150 ml). La disolución orgánica es secada en MgSO₄ y concentrada al vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos : acetato de etilo = 2 : 1) para proporcionar 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecano-1,15-diol (9,97 g, 80% durante dos etapas) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 3,30 (s, 4 H), 2,39 (t, 4 H, J = 7,2 Hz), 2,07 (br. s, 2 H), 1,60 – 1,55 (m, 4 H), 1,28 – 1,17 (m, 12 H), 0,85 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 212,0, 72,0, 43,0, 38,6, 35,2, 30,3, 24,0, 23,8. HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₉H₃₉O₃ (MH⁺): 315,2899, encontrado: 315,2886. HPLC: pureza de 94,7%.

6.8 2,2,14,14-tetrametilpentadecano-1,8,15-triol

En una atmósfera de nitrógeno, es añadida gota a gota una disolución de 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecano-1,15-diol (0,9 g, 2,5 mmol) en isopropanol (10 ml) a una suspensión agitada de borohidruro de sodio (0,1 g, 2,7 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción es monitorizado mediante una cromatografía de capa fina (sílice, hexanos : acetato de etilo = 1:1). Es añadido borohidruro de sodio adicional tras cada hora (0,36 g, 10 mmol, seis veces). La mezcla de reacción es agitada durante unas 20 h adicionales, hidrolizada con agua (10 ml), acidificada con ácido clorhídrico 1 N (25 ml) a un pH 1, y se extrae con diclorometano (4 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de cloruro de sodio saturado (15 ml), secadas en sulfato de magnesio, y concentradas al vacío para proporcionar el producto en bruto (1,0 g) como un sólido blanco en aceite, que es purificado mediante una cromatografía en columna (sílice; hexanos, a continuación hexanos : acetato de etilo = 2 : 1 a 1 : 2) para proporcionar el producto en bruto (0,35 g, 43%) como cristales blancos finos. M. p.: 71 – 75°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm) = 4,32 – 4,03 (m, 3 H), 3,52 (s, 1 H), 3,22 (s, 4 H), 1,63 – 1,20 (m, 20 H), 0,83 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 72,0, 71,7, 39,8, 38,4, 35,8, 31,8, 26,7, 24,8, 24,6. HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₉H₄₁O₃ (MH⁺): 317,3056, encontrado: 317,3026. HPLC: pureza de 97,1%.

6.9 éster dietílico de ácido 2,2,14,14-tetrametil-8-oxo-pentadecanodioico

En una atmósfera de Ar, se añade hidruro de sodio (4,80 g, 20,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) a 5 – 10°C a una disolución de éster etílico de ácido 7-bromo-2,2-dimetilheptanoico (26,50 g, 100 mmol), yoduro de tetra-butilamonio (3,69 g, 10 mmol) e isocianuro de p-toluensulfonil metilo (9,80 g, 50 mmol) en DMSO anhidro (300 ml). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 20 h y enfriada con agua con hielo (300 ml). El producto se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (200 ml), disolución de NaCl semisaturado (2' 200 ml), y una disolución de NaCl saturado (200 ml), secadas en MgSO₄, y concentradas al vacío para obtener el éster dietílico de ácido 8-isociano-2,2,14,14-tetrametil-8-(toluen-4-sulfonil)-pentadecanodioico en bruto (36,8 g) como un aceite naranja, que es utilizado en la próxima etapa sin purificación. Se añade ácido clorhídrico (110 ml) a una disolución de este producto en bruto (36,8 g) en diclorometano (450 ml) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluye con agua (400 ml) y la capa acuosa se extrae con diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de NaHCO₃ saturado (2 x 150 ml) y una disolución de NaCl saturado (150 ml). La disolución orgánica es secada en Na₂SO₄ y concentrada al vacío. El residuo es sometido a una cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos : acetato de etilo = 11 : 1) para proporcionar éster dietílico de ácido 2,2,14,14-tetrametil-8-oxo-pentadecanodioico (12,20 g, 66% durante dos etapas) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 4,11 (q, 4 H, J = 6,9 Hz), 2,37 (t, 4 H, J = 7,5 Hz), 1,58 – 1,47 (m, 8 H), 1,35 – 1,10 (m, 8 H), 1,24 (t, 6 H, J = 7,2 Hz), 1,15 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 211,6, 1745,3, 60,5, 43,1, 42,5, 40,9, 30,1, 25,5, 25,1, 24,1, 14,7. HRMS (LSIMS, nba) cal. para C₂₃H₄₃O₅ (MH⁺): 399,3110, encontrado: 399,3129.

6.10 Ácido 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico

Se añade una disolución de KHO (25 g) a una disolución de éster dietílico de ácido 2,2,14,14-tetrametil-8-oxo-pentadecanodioico (10,69 g, 155 mmol) en etanol (400 ml), calentada a continuación a reflujo durante 8 h. Tras el enfriamiento, la disolución se evapora a un volumen de ca. 50 ml y se diluye con agua (800 ml). Las impurezas

orgánicas son eliminadas mediante extracción con diclorometano (2 x 200 ml). La capa acuosa es acidificada a un pH 2 con ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y se extrae con metil terc-butil éter (MTBE, 3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas son secadas en sulfato de magnesio y concentradas al vacío para proporcionar el producto en bruto (9,51 g) como un aceite. La cristalización a partir de los hexanos/MTBE (50 ml : 25 ml) proporciona ácido 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico (6,92 g, 79%) como cristales blancos, cerosos. P.f.: 83 – 84°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 12,03 (s, 2 H), 2,37 (t, 4 H, J = 7,3 Hz), 1,52 – 1,34 (m, 8 H), 1,28 – 1,10 (m, 8 H), 1,06 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 210,5, 178,8, 41,7, 41,2, 29,1, 25,0, 24,4, 23,1. HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₉H₃₅O₅ (MH⁺): 343,2484, encontrado: 343,2485.

6.11 Ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico

En una atmósfera de nitrógeno, se añade borohidruro de sodio (0,06 g, 1,6 mmol) a una disolución agitada de ácido 8-oxo-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico (1,18 g, 3,4 mmol) en metanol (50 ml) a 0°C. El progreso de la reacción es monitorizado mediante cromatografía de capa fina (sílice; hexanos : acetato de etilo = 50 : 50). El borohidruro de sodio adicional es añadido tras 1 h (0,48 g, 13 mmol). Tras 8 h, la mezcla de reacción es hidrolizada con agua (50 ml) y acidificada con ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a un pH 1. La disolución se diluye con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de cloruro de sodio saturado (2 x 30 ml), secadas en sulfato de magnesio, concentradas al vacío, y secadas al vacío elevado para proporcionar ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecanodioico (0,7 g, 60%) como un aceite muy viscoso. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 7,42 (br. s, 3 H), 3,59 (br. s, 1 H), 1,65 – 1,00 (m, 20 H), 1,18 (s, 12 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 184,5, 71,8, 42,1, 40,5, 37,0, 29,8, 25,2, 25,1, 24,9, 24,8. HRMS (FAB) cal. para C₁₉H₃₇O₅ (MH⁺): 345,2635, encontrado: 345,2646. HPLC: pureza de 83,8%.

6.12 Éster etílico de ácido 7-isociano-2,2-dimetil-7-(toluen-4-sulfonil)-heptanoico

En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de etil 6-bromo-2,2-dimetilhexanoato (Ackerley, N. J. Med. Chem. 1995, 38, 1608 – 1628) (36,60 g, 140 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (4,23 g, 11 mmol) e isocianuro de p-toluensulfonil metilo (27,56 g, 140 mmol) en DMSO anhidro (500 ml) es añadido hidruro de sodio (5,80 g, 146 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) a 5 – 10°C. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 20 h. La disolución enfriada es enfriada minuciosamente mediante la adición de agua con hielo (1000 ml). El producto se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (200 ml) y una disolución de NaCl saturado (2 x 200 ml), secadas en MgSO₄, y concentradas al vacío para obtener la mezcla de producto en bruto (40,9 g) como un aceite naranja. El producto en bruto (10,22 g) es sometido a una cromatografía en columna en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (10 : 1) para proporcionar éster etílico de ácido 7-isociano-2,2-dimetil-7-(toluen-4-sulfonil)-heptanoico (20,5 g, 15%) como un aceite amarillo tenue y éster dietílico de ácido 7-isociano-2,2,12,12-tetrametil-7-(toluen-4-sulfonil)-tridecanodioico (1,60 g, 8%) como un aceite incoloro, junto con una mezcla de ambos (2,50 g, éster etílico de ácido 7-isociano-2,2-dimetil-7-(toluen-4-sulfonil)-heptanoico: éster dietílico de ácido 7-isociano-2,2,12,12-tetrametil-7-(toluen-4-sulfonil)-tridecanodioico = 90 : 10). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 7,86 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 4,48 (dd, 1 H, J = 7,2, 3,6 Hz), 4,11 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,49 (s, 3 H), 2,21 – 2,16 (m, 1 H), 1,90 – 1,78 (m, 1 H), 1,56 – 1,50 (m, 4 H), 1,25 (t, 5 H, J = 7,2 Hz), 1,16 (s, 6 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 177,8, 165,0, 146,7, 131,3, 130,3, 130,2, 72,9, 60,5, 42,2, 40,2, 28,3, 25,8, 25,3, 25,2, 24,2, 21,9, 14,4. HRMS (LSIMS, nba) cal. para C₁₉H₂₈NO₄S (MH⁺): 366,1739, encontrado: 366,1746.

6.13 Etil 12-hidroxi-2,2,11,11-tetrametil-7-oxo-dodecanoato

En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de éster etílico de ácido 7-isociano-2,2-dimetil-7-(toluen-4-sulfonil)-heptanoico (1,72 g, 4,71 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (0,17 g, 0,47 mmol) y 2-(5-bromo-2,2-dimetilpentil)-tetrahidropirano (1,45 g, 4,95 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) es añadido hidruro de sodio (0,20 g, 4,75 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) a 5 – 10°C. La mezcla de reacción es agitada durante 20 h a temperatura ambiente, y la disolución enfriada es enfriada minuciosamente mediante la adición de agua con hielo (1000 ml). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 4,14 – 4,03 (m, 2 H), 3,31 (br. s, 2 H), 2,42 (br. s, 1 H), 2,39 (m, 4 H), 1,54 – 1,48 (m, 6 H), 1,24 – 1,18 (m, 7 H), 1,14 (s, 6 H), 0,86 (s, 6 H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ (ppm): 211,7, 178,0, 71,2, 60,3, 43,2, 42,7, 42,1, 40,4, 37,9, 35,1, 25,2, 24,6, 24,2, 24,1, 18,0, 14,3. HRMS (LSIMS, gli) cal. para C₁₈H₃₅O₄ (MH⁺): 315,2535, encontrado: 315,2541.

6.14 Éster 1-etílico de ácido 2,2,11,11-tetrametil-7-oxo-dodecanodioico

Una mezcla de etil 12-hidroxi-2,2,11,11-tetrametil-7-oxo-dodecanoato (3,26 g, 10 mmol) y dicromato de piridinio (14,0 g, 36 mmol) en DMF (45 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 46 h. La disolución se diluye con ácido sulfúrico acuoso al 48% (30 ml) y agua (ml). El producto se extrae con acetato de etilo (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de NaCl saturado (5 x 100 ml), secadas en MgSO₄, y concentradas para proporcionar el producto en bruto (3,19 g) como un aceite verde. El producto en bruto (3,1 g) es sometido a una cromatografía en columna en gel de sílice que eluye con hexanos/acetato de etilo (3 : 1, a continuación 2 : 1) para proporcionar éster 1-etílico de ácido 2,2,11,11-tetrametil-7-oxo-dodecanodioico puro

(2,69 g, 82%) como un aceite amarillo tenue. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 11,30 (br. s, 1 H), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 2,39 (t, 4 H, $J = 7,2$ Hz), 1,56 – 1,48 (m, 8 H), 1,24 (t, 5 H, $J = 7,2$ Hz), 1,20 (s, 6 H), 1,15 (s, 6 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 210,9, 184,4, 178,1, 60,4, 43,1, 42,7, 42,2, 40,5, 39,8, 25,3, 25,0, 24,7, 24,3, 19,3, 14,4. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5$ (MH $^+$): 329,2328, encontrado: 329,2330.

5

6.15 Ácido 2,2,11,11-tetrametil-6-oxo-dodecanodioico

Una disolución de éster 1-etílico de ácido 2,2,11,11-tetrametil-7-oxo-dodecanodioico (2,5 g, 7,2 mmol) e hidróxido de potasio (1,8 g, 27,3 mmol) en agua (3 ml) y etanol (8 ml) es calentada a reflujo durante 4 h. El etanol es evaporado a presión reducida y el residuo es disuelto en agua (10 ml). La disolución se extrae con éter dietílico (50 ml) y se acidifica a continuación con ácido clorhídrico 6 N a un pH 1. El producto se extrae con éter dietílico (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de NaCl saturado (2 x 100 ml), secadas en MgSO_4 , y concentradas al vacío para proporcionar el producto en bruto (2,17 g) como un sólido blanco. El producto en bruto (2,05 g) es recristalizado a partir de éter dietílico/hexanos (30 ml/10 ml) para obtener un ácido 2,2,11,11-tetrametil-6-oxo-dodecanodioico puro (1,94 g, 88%) como agujas blancas. P. f.: 72 – 73°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 11,67 (br. s, 2 H), 2,41 (m, 4 H), 1,60 – 1,52 (m, 8 H), 1,29 – 1,24 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H), 1,18 (s, 6 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 211,2, 185,1, 184,9, 43,9, 42,7, 42,2, 40,3, 39,8, 25,1, 25,0, 24,7, 24,2, 19,3. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5$ (MH $^+$): 301,2015, encontrado: 301,2023. HPLC: pureza de 95,8%.

10

15

20

6.16 Ácido 2,2,11,11-tetrametil-6-hidroxi-dodecanodioico

A una disolución de 2,2,11,11-tetrametil-6-oxo-dodecanodioico (0,51 g, 1,5 mmol) en metanol (20 ml) se le añade borohidruro de sodio (0,60 g, 15,5 mmol) en partes a 0°C. La mezcla es agitada durante 20 h, el metanol es evaporado, y el residuo es disuelto minuciosamente en ácido clorhídrico 2 N (20 ml). La disolución se extrae con diclorometano (4 x 15 ml) y la capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 6 N a un pH 1. El producto se extrae con éter dietílico (4 x 4,0 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de cloruro de sodio saturado (2 x 100 ml), secadas en sulfato de magnesio, y concentradas para proporcionar el producto en bruto (0,52 g) como un sólido blanco. El producto en bruto (0,51 g) es sometido a cromatografía en columna en gel de sílice que eluye con hexanos / acetato de etilo (2 : 1) para proporcionar ácido 2,2,11,11-tetrametil-6-hidroxi-dodecanoico puro (0,42 g, 91%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 9,07 (br. s, 3 H), 3,53 (m, 1 H), 1,47 – 1,44 (m, 4 H), 1,35 (m, 6 H), 1,23 – 1,22 (m, 4 H), 1,11 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 184,4, 184,3, 71,9, 42,2, 40,6, 40,5, 37,6, 37,1, 26,1, 25,1, 21,2. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_5$ (MH $^+$): 303,2171, encontrado: 303,2157. HPLC: pureza de 86,3%.

25

30

35

6.17 2,2,13,13-tetrametil-tetradecano-1,7,14-triol

En una atmósfera de Ar, se añade gota a gota metanol (0,42 g, 13 mmol) a una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,30 g, 95%, 13 mmol) en diclorometano (80 ml), manteniendo un reflujo suave mientras se forma el gas de hidrógeno. La mezcla es agitada durante 10 minutos a 45°C y una disolución de éster 1-etílico de ácido 2,2,13,13-tetrametil-7-oxo-tetradecanodioico (1,57 g, 4,36 mol) en diclorometano (10 ml) es añadida gota a gota a una velocidad tal que mantenga un reflujo suave. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 14 h, enfriada a continuación a temperatura ambiente e hidrolizada minuciosamente con ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y una disolución de cloruro de amonio saturado (120 ml). La capa acuosa se extrae con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (100 ml) y secadas en sulfato de magnesio anhidro. La mezcla de reacción es concentrada para proporcionar el producto en bruto como un aceite amarillo (1,28 g). La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice que eluye con hexanos/acetato de etilo (4 : 1, a continuación 3 : 1) seguida por recristalización a partir de diclorometano proporciona 2,2,13,13-tetrametil-tetradecano-1,7,14-triol puro (0,86 g, 65%) como agujas blancas. P.f.: 79 – 80°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 3,57 (br. s, 1 H), 3,29 (s, 4 H), 2,17 (br. s, 3 H), 1,46 – 1,40 (m, 4 H), 1,33 – 1,24 (m, 12 H), 0,85 (s, 12 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 71,8, 71,7, 71,5, 38,7, 37,5, 37,3, 35,1, 30,7, 26,6, 25,7, 24,2, 24,0, 23,9, 23,8. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{O}_3$ (MH $^+$): 303,2899, encontrado: 303,2897. HPLC: pureza de 97%.

40

45

50

55

6.18 Etil 18-bromo-2,2-dimetil-octanoato

En una atmósfera de N_2 , una disolución de LDA (2,0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 2,94 L, 5,9 mol) es añadida gota a gota a una disolución agitada de isobutirato de etilo (720 g, 6,2 mol) en THF anhidro (4,7 l) a -45°C. Tras 1 h, es añadido gota a gota 1,6-dibromohexano (2400 g, 9,89 mol), seguido por la adición de DMPU (320 ml). La mezcla de reacción es agitada durante 1 h y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añade una disolución de NH_4Cl saturado (3 l) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 6 l). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera (4,5 l), HCl acuoso 1 M (6 l), una disolución de NaHCO_3 saturado (6 l) y salmuera (4,5 l). La disolución es secada en MgSO_4 y concentrada al vacío. El residuo es destilado al vacío elevado para proporcionar etil 8-bromo-2,2-dimetil-octanoato (856 g, 52%) como un aceite amarillento claro. P. e. 95 – 100°C/0,2 mm. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 4,13 (q, $J = 7,1$, 2 H), 3,39 (t, $J = 6,9$, 2 H), 1,92 – 1,75 (m, 2 H), 1,58 – 1,25 (m, 8 H), 1,25 (t, $J = 7,1$, 3 H), 1,12 (s, 6 H). ^{13}C RMN (75 MHz,

60

65

$\text{CDCl}_3 = 77,52$ ppm): δ (ppm): 177,62, 60,01, 42,08, 40,50, 33,63, 32,68, 29,13, 27,93, 25,00, 24,66, 14,22. HRMS (LSIMS, nba) cal. para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BrO}_2$ (MH⁺): 279,0960, encontrado: 279,0957.

6.19 Éster dietílico de ácido 9-isociano-2,2,16,16-tetrametil-9-(toluen-4-sulfonyl)-heptadecanodioico

A una disolución de etil 8-bromo-2,2-dimetil octanoato (35,0 g, 125,4 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (4,6 g, 12,5 mmol) e isocianuro de *p*-toluenosulfonylmetil (TosMIC, 12,2 g, 62,7 mmol) en DMSO anhidro (450 ml) se le añade añadido hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 6,3 g, 158 mmol) bajo enfriamiento con un baño de hielo fundente y en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción es agitada durante 23 h a temperatura ambiente, a continuación hidrolizada minuciosamente con agua con hielo (500 ml) y se extrae con MTBE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas son lavadas con agua (300 ml) y salmuera (150 ml), secadas en MgSO_4 , y concentradas al vacío para proporcionar éster dietílico de ácido 9-isociano-2,2,16,16-tetrametil-9-(tolueno-4-sulfonyl)-heptadecanodioico en bruto (37,0 g, 100%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 4,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,05 – 1,75 (m, 3 H), 1,65 – 1,20 (m, 21 H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H), 1,10 (s, 12 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 177,89, 163,75, 146,23, 131,35, 130,28, 129,82, 81,79, 60,17, 42,09, 40,57, 33,09, 29,68, 25,17, 24,78, 23,66, 14,31. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{NO}_6\text{S}$ (MH⁺): 592,3672, encontrado: 592,3667.

6.20 Éster dietílico de ácido 2,2,16,16-tetrametil-9-oxoheptadecanodioico

A una disolución de éster dietílico de ácido 9-isociano-2,2,16,16-tetrametil-9-(tolueno-4-sulfonyl)-heptadecanodioico (12,0 g, 20,3 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se le añade HCl concentrado (47 ml). La mezcla de reacción es agitada durante 80 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua (200 ml), las capas son separadas, y la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una disolución de NaHCO_3 saturado (3 x 40 ml) y salmuera (50 ml). La disolución es secada en MgSO_4 , y concentrada al vacío para proporcionar el producto en bruto (7,52 g). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos = 1/9) proporciona éster dietílico de ácido 2,2,16,16-tetrametil-9-oxoheptadecanodioico (3,5 g, 40%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 4 H), 2,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 1,66 – 1,35 (m, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 1,17 (s, 12 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 211,24, 177,89, 60,01, 42,69, 42,07, 40,64, 29,86, 29,07, 25,13, 24,73, 23,74, 14,24. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_5$ (MH⁺): 427,3423, encontrado: 427,3430.

6.21 2,2,16,16-tetrametilheptadecano-1,9,17-triol

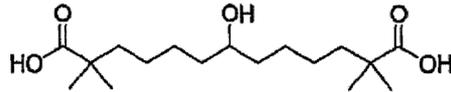
En una atmósfera de N_2 , se añade metil *terc*-butil éter (MTBE, 80 ml) a hidruro aluminico de litio (0,67 g, 17,60 mmol) y la suspensión es agitada bajo enfriamiento con un baño de hielo fundente (0°C). Se añade gota a gota una disolución de éster dietílico de ácido 2,2,16,16-tetrametil-9-oxoheptadecanodioico (3,0 g, 7,04 mmol) en MTBE (20 ml), seguido por MTBE adicional (40 ml). Tras 2 h a 0°C, la mezcla de reacción es enfriada minuciosamente mediante la adición de acetato de etilo (8 ml, 80 mmol) y se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es enfriada con un baño de hielo fundente e hidrolizada minuciosamente mediante la adición de hielo machacado (15 g) y agua (15 ml). El pH es ajustado a 1 mediante la adición de ácido sulfúrico 2 N (28 ml) y la disolución es agitada a temperatura ambiente durante 15 min. Las capas son separadas y la capa acuosa se extrae con MTBE (40 ml). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua desionizada (50 ml), una disolución de NaHCO_3 saturado (40 ml), salmuera (40 ml), secadas en MgSO_4 , concentradas al vacío y secadas en vacío elevado para proporcionar un producto en bruto (2,65 g). El producto en bruto es purificado mediante recristalización a partir de CH_2Cl_2 caliente (20 ml), que es enfriado a temperatura ambiente y a continuación mantenido a -5°C. Los cristales son filtrados, lavados con CH_2Cl_2 enfriado con hielo (20 ml) y secados a un vacío elevado. Este procedimiento se repite para proporcionar 2,2,16,16-tetrametilheptadecano-1,9,17-triol (1,59 g, 65%) como un sólido blanco. Pf 75-77°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 3,57 (m, 1 H), 3,30 (s, 4 H), 1,72 (br, 2 H), 1,50 – 1,16 (m, 25 H), 0,85 (s, 12 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ (ppm): 72,09, 38,79, 37,61, 35,21, 30,70, 29,85, 25,78, 24,05, 23,92. HRMS (LSIMS, gli) cal. para $\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{O}_3$ (MH⁺): 345,3369, encontrado: 345,3364. HPLC: 95% puro.

7. Ensayos biológicos

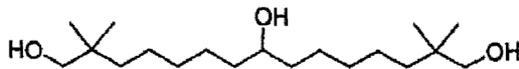
7.1 Efectos de los compuestos ilustrativos de la invención sobre el colesterol no HDL, el colesterol de HDL, los niveles de triglicéridos, los indicadores de control glicémicos y el control del peso corporal en ratas de Zucker obesas hembras

En varios experimentos diferentes, se administraron los compuestos ilustrativos de la invención a una dosis diaria de hasta 100 mg/kg para alimentar ratas de Zucker obesas hembras durante catorce días en la mañana mediante alimentación por sonda oral en 1,5% de carboximetilcelulosa/0,2% de Tween 20 o 20% de etanol/80% de polietilenglicol (vehículos de dosificación). Los animales se pesan diariamente. Se permite libre acceso al alimento de roedores y al agua a los animales durante el estudio excepto en los días de muestreos de sangre en los que el alimento se restringe durante seis horas antes de los muestreos de sangre. La glucosa en la sangre se

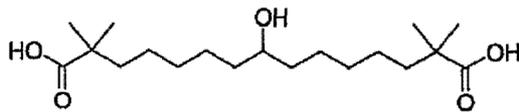
determina después de 6 horas de ayuno durante la tarde sin anestesia, por una vena de la cola. También se prepara el suero de las muestras de sangre antes del tratamiento obtenidas subsecuentemente del plexo venoso orbital (con anestesia de O_2/CO_2) y a continuación de la decimocuarta dosis en el sacrificio del corazón tras la anestesia con O_2/CO_2 . Los sueros se analizaron en cuanto a los perfiles de colesterol de lipoproteína, triglicéridos, colesterol total; colesterol no de HDL, colesterol de HDL, la relación de colesterol de HDL a colesterol no de HDL, insulina, ácidos grasos no esterificados, y ácido beta-hidroxi butírico. También se determinan la ganancia porcentual de peso corporal y la relación de pesos del hígado a corporal. Estos se muestran como valores absolutos o como un cambio porcentual de los valores de pretratamiento en la Tabla 1 para los compuestos A-I.



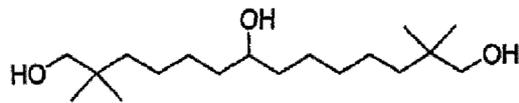
Compuesto A



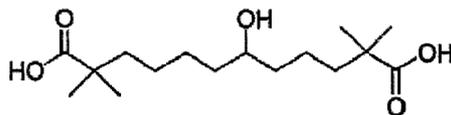
Compuesto B



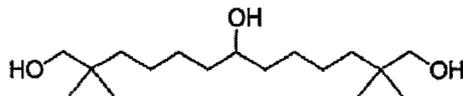
Compuesto C



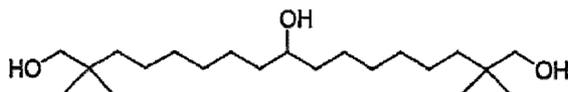
Compuesto D



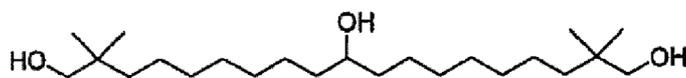
Compuesto E



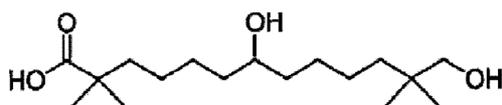
Compuesto F



Compuesto G



Compuesto H



Compuesto I

5 7.2 Efectos de los compuestos ilustrativos de la invención sobre la síntesis de lípidos *in vitro* en hepatocitos aislados

Los compuestos se evaluaron en cuanto a la inhibición de la síntesis de lípidos en cultivos primarios de hepatocitos de rata. Unas ratas de Sprague-Dawley machos se anestesiaron con inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (80 mg/kg). Los hepatocitos de las ratas se aislaron esencialmente como se describe por el método de Seglen (Seglen, P.O. Hepatocyte suspensions and cultures as tools in experimental carcinogenesis. J. Toxicol. Environ. Health 1979, 5, 551-560). Los hepatocitos se suspendieron en medio Eagles modificado de Dulbecco que contiene D-glucosa 25 mM, HEPES 14 mM, L-glutamina 5 mM, leucina 5 mM, alanina 5 mM, lactato 10 mM, piruvato 1 mM, 0.2% de albúmina de suero de bovino, aminoácidos no esenciales 17,4 mM, 20% de suero de bovino fetal, insulina 100 nM, y 20 µg/ml de gentamicina) y se colocaron en placas a una densidad de $1,5 \times 10^5$ células/cm² en placas de 96 pocillos revestidas con colágeno. Cuatro horas después de la colocación en las placas, el medio se reemplazó con el mismo medio sin suero. Las células se cultivaron durante toda la noche para permitir la formación de cultivos monocapa. Las condiciones de síntesis de lípidos se evaluaron inicialmente para asegurar la linealidad de la incorporación de [1-¹⁴C]-acetato en los lípidos de los hepatocitos hasta durante 4 horas. La actividad inhibitoria de la síntesis de lípidos de los hepatocitos se evaluó durante las incubaciones en presencia de 0,25 µCi [1-¹⁴C]/pozo (la actividad radioespecífica final en los ensayos es de 1 Ci/mol) y 0, 1, 3, 10, 30, 100 o 300 pM de los compuestos durante 4 horas. Al final del periodo de incubación de 4 horas, el medio se desechó y las células se lavaron dos veces con solución salina amortiguada con fosfato enfriada con hielo y se almacenaron en el congelador antes del análisis. Para determinar la síntesis total de lípidos, se agregaron 170 µl de MicroScint-E[®] y 50 µl de agua a cada pocillo para extraer y fraccionar los productos solubles en lípidos a la fase orgánica más superior que contiene el centelleante. La radioactividad de los lípidos se evaluó mediante espectroscopia de centelleador en un Packard TopCount NXT. Las velocidades de síntesis de lípidos se usaron para determinar el IC₅₀ de los compuestos que están presentes en la tabla 2

Tabla 1: Ejemplos de los efectos del tratamiento oral diario de ratas de Zucker hembras, obesas con los compuestos A-I de la invención durante catorce días

Compuesto	Expt, #	n	Dosis (mg/kg/día)	% en peso, ganancia	Porcentaje de pretratamiento									
					HDL-C/ no-HDL-C	TG	TC	No-HDL-C	HDL-C	Glucosa	Insulina	NEFA	BHA	
Vehículo A	LR63	5		13	2	6	-17	7	-22	2	-1	50	211	
Vehículo B	LR92	4	100	12	5	-59	14	-41	50	-2	43	-11	231	
Vehículo C	LR107	4	100	7	2	1	-3	24	-10	-5	-9	11	62	
Vehículo D	LR107	4	100	1	35	-87	105	-81	237	-3	-52	-28	199	
Vehículo E	LR107	4	100	8	8	3	-4	3	-3	-14	-11	-13	139	
Vehículo F	LR28	5	100	3	40	-90	105	-80	169	-11	-57	-42	171	
Vehículo G	LR98	2	100	1	1	-41	-14	-39	58	-16	-43	-37	236	
Vehículo H	LR98	5	100	3	2	-46	53	-15	222	10	-4	-43	1056	
Vehículo I	LR98	5	100	9	2	23	1	116	-26	8	19	6	29	
Vehículo J	LR98	2	100	9	12	-80	21	-68	68	14	-38	-62	163	
Vehículo K	LR98	5	100	9	2	23	1	116	-26	8	19	6	29	
Vehículo L	LR98	3	100	9	3	-36	61	-5	115	19	-30	-30	97	

Tabla 2. Efecto de los compuestos Ilustrativos A-I sobre la síntesis de lípidos en hepatocitos primarios de ratas

Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Intervalo de 95% de Confianza		r ²
		Inferior	Superior	
A	3,4	2,5	4,5	0,99
B	5,1	3,6	7,3	0,99
C	1,0	0,5	2,0	0,99
D	1,6	1,2	2,0	0,99
E	8,3	4,6	15,1	0,98
F	6,4	3,7	11,1	0,99
G	7,8	6,7	8,9	0,99
H	2,6	1,5	4,4	0,98
I	2,3	1,4	3,7	0,99

5 7.3 Efectos del compuesto B de la invención sobre los niveles de colesterol de VLDL, colesterol de LDL, colesterol de HDL, triglicéridos, indicadores de control glucémico, peso corporal y ácidos biliares en hámsters sirios hembras

10 Unos hámsters sirios hembras de diez semanas son aclimatados durante 21 días a un ciclo de oscuridad y luz reducido (10 horas de luz/14 horas de oscuridad). Durante la aclimatación y el periodo de intervención de fármaco se permite a los animales un acceso libre a comida para roedores (Purina 5001) y agua excepto durante un periodo de 6 horas antes del muestreo sanguíneo. Tras el periodo de aclimatación de 21 días se administra ESP 55015 diariamente durante tres semanas, entre 8 10 AM, a una dosis de 100 mg/Kg mediante alimentación forzada oral en un vehículo de dosificación que consiste en etanol al 20%/polietilenglicol 200 al 80% [v/v]. Antes de y por la tarde tras las dosis 13^a y 21^a se recogen las muestras sanguíneas, entre 2 PM y 4 PM, administrando una anestesia de O₂/CO₂ y sangrando desde el plexo venoso orbital. Todas las muestras sanguíneas son tratadas para la separación del suero. Las muestras de suero son sometidas a ensayo a continuación respecto al colesterol total, los perfiles de lipoproteína de colesterol total (colesterol de HDL, colesterol de LDL y colesterol de VLDL), la proporción de colesterol de HDL, colesterol de LDL y colesterol de VLDL, la proporción de colesterol de HDL respecto a colesterol no de HDL (C LDL, C VLDL) y triglicéridos (tabla 3). Son determinadas asimismo la ganancia de peso corporal porcentual y la proporción de peso hepático a peso corporal.

15

20

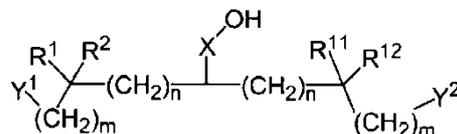
Tabla 3: Efecto del compuesto 3 en los hámsters alimentados con comida tras 3 semanas de dosificación

Compuesto	Expt. #	n	Dosis (mg/kg/día)	Peso corporal (gm)	VLDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	Glucosa	Insulina	Ácidos biliares (ng/ml)
Vehículo	LR100	5	0	184±4	9±1	41±2	83±4	325±	122±4		30.600±
B	LR100	5	100	146±2	4±2	44±4	63±4	128±37	122±3	2,4±0,7	67.108±17.529

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I:

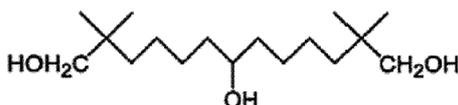
5



I

o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o mezcla del mismo, en el que:

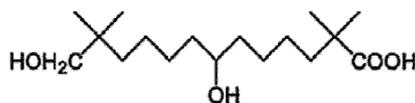
- 10 (a) cada existencia de m es independientemente un número entero comprendido entre 0 y 5;
- (b) cada existencia de n es independientemente un número entero comprendido entre 3 y 7;
- 15 (c) X es $(CH_2)_z$ en la que z es 0;
- (d) cada existencia de R^1 , R^2 , R^{11} y R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilo, o bencilo, en el que R^1 , R^2 , R^{11} y R^{12} no son cada uno simultáneamente H; y
- 20 (e) cada existencia de Y^1 e Y^2 es independientemente OH o COOH.
2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el/la que m es 0.
3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el/la que m es 1.
- 25 4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el/la que n es 4.
5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el/la que n es 5.
6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el/la que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable es seleccionado/a de entre un grupo que consiste en:
- 30



1,7-13-trihidroxi-2,2,12,12-tetrametil-tridecano

35

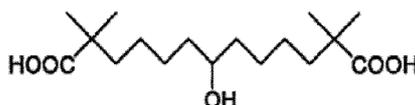
Compuesto 331



40

Ácido 7,13-dihidroxi-2,2,12,12-tetrametil-tridecanoico

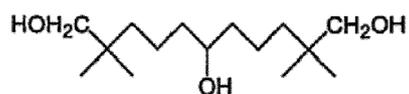
Compuesto 332



45

Ácido 2,2,12,12-tetrametil-7-hidroxi-tridecanodioico

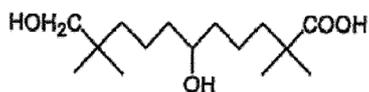
Compuesto 333



1,6,11-trihidroxi-2,2,10,10-tetrametil-undecano

5

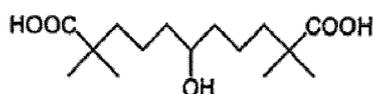
Compuesto 334



Ácido 6,11-dihidroxi-2,2,10,10-tetrametil-undecanoico

10

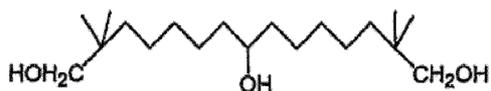
Compuesto 335



Ácido 2,2,10,10-tetrametil-6-hidroxi-undecanodioico

15

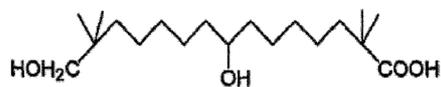
Compuesto 336



20

1,8,15-trihidroxi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecano

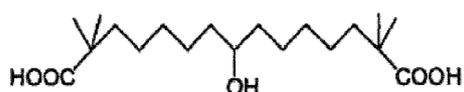
Compuesto 337



25

Ácido 8,15-dihidroxi-2,2,14,14-tetrametil-pentadecanoico

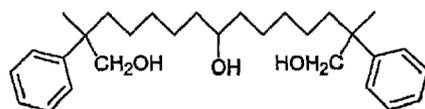
Compuesto 338



30

Ácido 2,2,14,14-tetrametil-8-hidroxi-pentadecanodioico

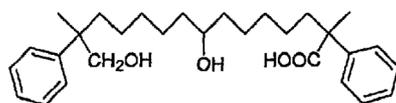
Compuesto 339



35

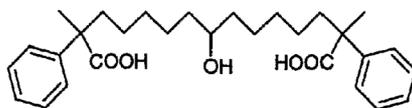
1,8,15-trihidroxi-2,14-dimetil-2,14-difenil-pentadecano

Compuesto 340



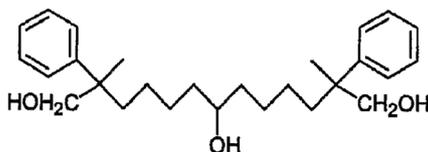
Ácido 8,15-dihidroxi-2,14-dimetil-2,14-difenil-pentadecanoico

Compuesto 341



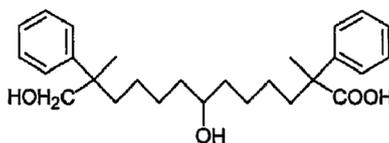
Ácido 2,14-dimetil-8-hidroxi-2,14-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 342



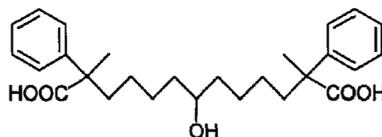
1,7,13-trihidroxi-2,12-dimetil-2,12-difenil-tridecano

Compuesto 343



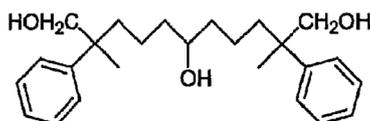
Ácido 7,13-dihidroxi-2,12-dimetil-2,12-difenil-tridecanoico

Compuesto 344



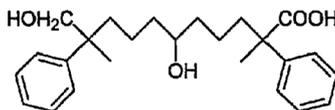
Ácido 2,12-dimetil-7-hidroxi-2,12-difenil-tridecanodioico

Compuesto 345



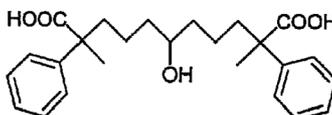
1,6,11-trihidroxi-2,10-dimetil-2,10-difenil-undecano

Compuesto 346



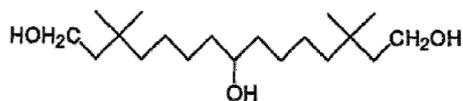
Ácido 6,11-dihidroxi-2,10-dimetil-2,10-difenil-undecanoico

Compuesto 347



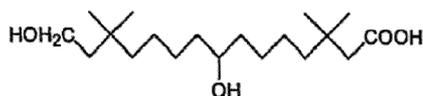
Ácido 2,10-dimetil-6-hidroxi-2,10-difenil-undecanodioico

Compuesto 348



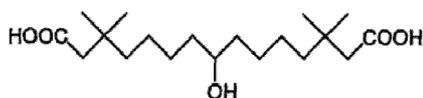
1,8,15-trihidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecano

Compuesto 367



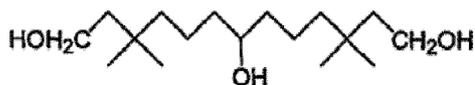
Ácido 8,15-dihidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecanoico

Compuesto 368



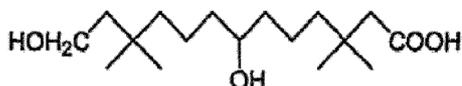
Ácido 8-hidroxi-3,3,13,13-tetrametil-pentadecanodioico

Compuesto 369



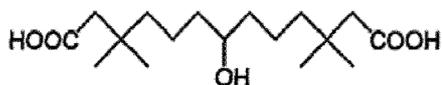
1,7,13-trihidroxi-3,3,11,11-tetrametil-tridecano

Compuesto 370



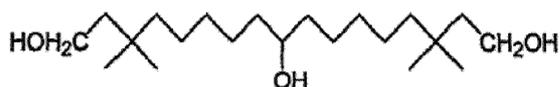
Ácido 7,13-dihidroxi-3,3,11,11-tetrametil-tridecanoico

Compuesto 371



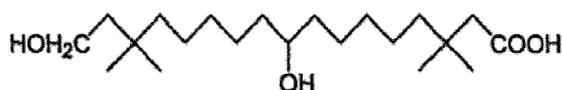
Ácido 3,3,11,11-tetrametil-7-hidroxi-tridecanodioico

Compuesto 372



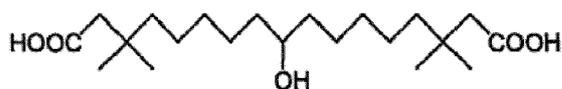
1,9,17-trihidroxi-3,3,15,15-tetrametil-heptadecano

Compuesto 373



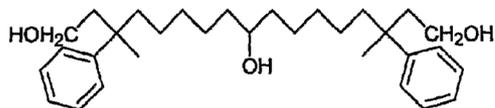
Ácido 9,17-dihidroxi-3,3,15,15-tetrametil-heptadecanoico

Compuesto 374



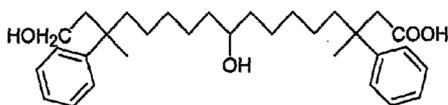
Ácido 3,3,15,15-tetrametil-9-hidroxi-heptadecanodioico

Compuesto 375



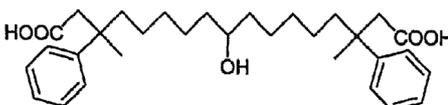
1,9,17-trihidroxi-3,15-dimetil-3,15-difenil-heptadecano

Compuesto 376



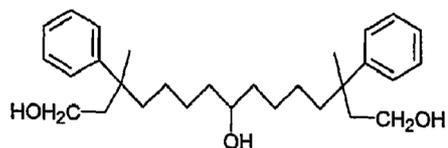
Ácido 9,17-hidroxi-3,15-dimetil-3,15-difenil-heptadecanoico

Compuesto 377



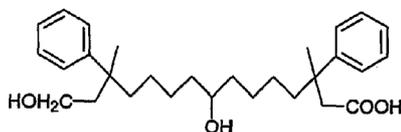
Ácido 3,15-dimetil-9-hidroxi-3,15-difenil-heptadecanodioico

Compuesto 378



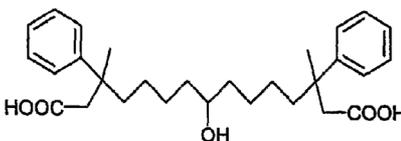
1,8,15-trihidroxi-3,13-dimetil-3,13-difenil-pentadecano

Compuesto 379



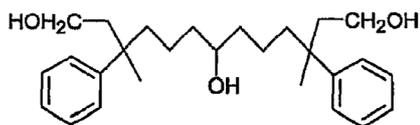
Ácido 8,15-dihidroxi-3,13-dimetil-3,13-difenil-pentadecanoico

Compuesto 380



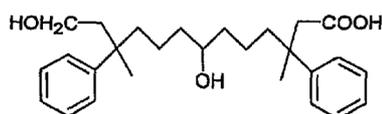
Ácido 3,13-dimetil-8-hidroxi-3,13-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 381



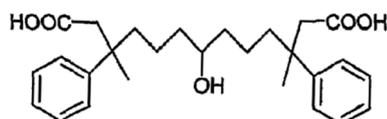
1,7,13-trihidroxi-3,11-dimetil-3,11-difenil-tridecano

Compuesto 382



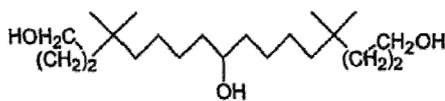
Ácido 7,13-dihidroxi-3,11-dimetil-3,11-difenil-tridecanoico

Compuesto 383



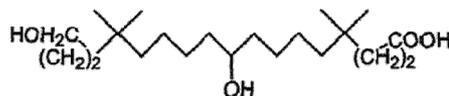
Ácido 3,11-dimetil-7-hidroxi-3,11-difenil-tridecanodioico

Compuesto 384



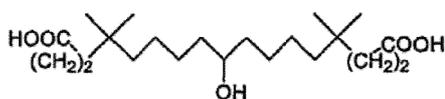
1,9,17-trihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-heptadecano

Compuesto 385



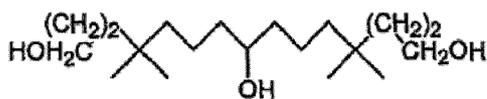
Ácido 9,17-dihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-heptadecanoico

Compuesto 386



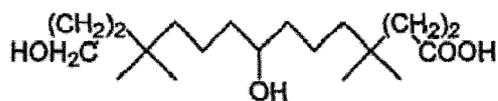
Ácido 4,4,14,14-tetrametil-heptadecan-9-hidroxi-1,17-dicarboxílico

Compuesto 387



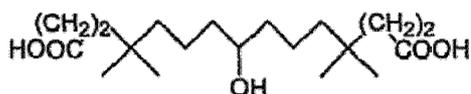
1,8,15-trihidroxi-4,4,14,14-tetrametil-pentadecano

Compuesto 388



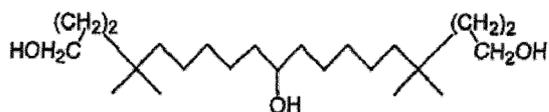
Ácido 8,15-trihidroxi-4,4,12,12-tetrametil-pentadecanoico

Compuesto 389



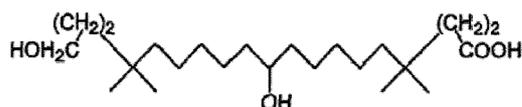
Ácido 4,4,12,12-tetrametil-8-hidroxi-pentadecanodioico

Compuesto 390



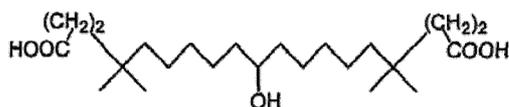
1,10,19-trihidroxi-4,4,16,16-tetrametil-nonadecano

Compuesto 391



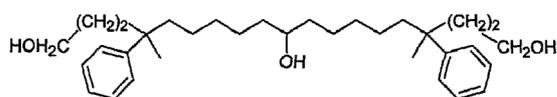
Ácido 10,19-dihidroxi-4,4,16,16-tetrametil-nonadecanoico

Compuesto 392



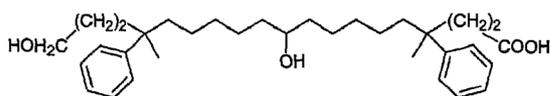
Ácido 4,4,16,16-tetrametil-10-hidroxi-nonadecanodioico

Compuesto 393



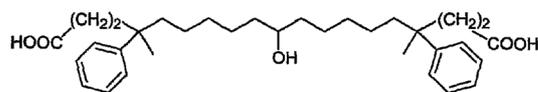
1,10,19-trihidroxi-4,16-dimetil-4,16-difenil-nonadecano

Compuesto 394



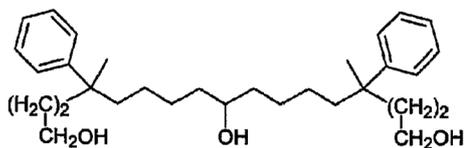
Ácido 10,19-dihidroxi-4,16-dimetil-4,16-difenil-nonadecanoico

Compuesto 395



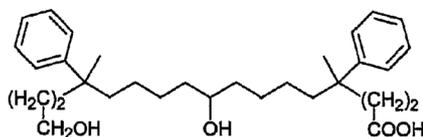
Ácido 4,16-dimetil-10-hidroxi-4,16-difenil-nonadecanodioico

Compuesto 396



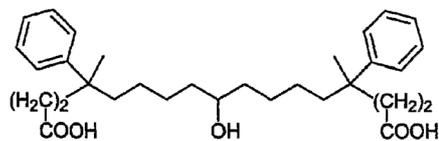
1,9,17-trihidroxi-4,14-dimetil-4,14-difenil-heptadecano

Compuesto 397



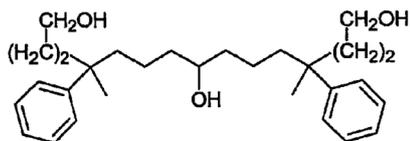
Ácido 9,17-dihidroxi-4,14-dimetil-4,14-difenil-heptadecanoico

Compuesto 398



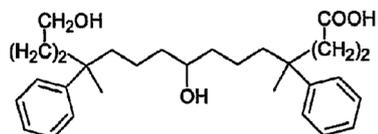
Ácido 4,14-dimetil-4,14-difenil-9-hidroxi-heptadecanodioico

Compuesto 399



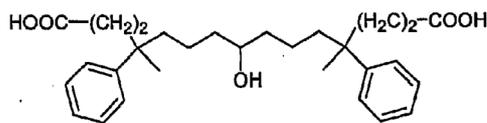
1,8,15-trihidroxi-4,12-dimetil-4,12-difenil-pentadecano

Compuesto 400



Ácido 8,15-dihidroxi-4,12-dimetil-4,12-difenil-pentadecanoico

Compuesto 401



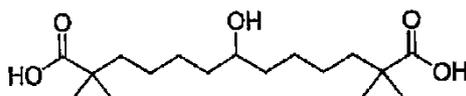
Ácido 4,12-dimetil-8-hidroxi-4,12-difenil-pentadecanodioico

Compuesto 402

o su sal farmacéuticamente aceptable.

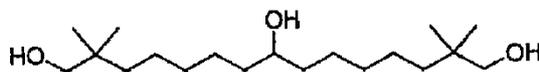
7. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

5



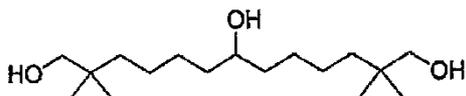
8. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

10



9. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

15



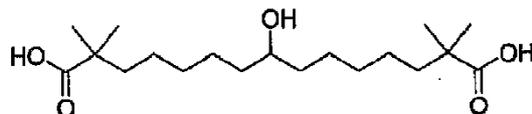
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para la utilización en el tratamiento o la prevención del envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, una enfermedad cardiovascular, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, la dislipidemia, la dislipoproteinemia, la hipertensión, la impotencia, la inflamación, la resistencia de insulina, la eliminación de lípidos en la bilis, la obesidad, la eliminación del oxisterol en la bilis, la pancreatitis, la pancreatitius, la enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado al receptor activado de proliferador de peroxisoma, la eliminación de fosfolípidos en la bilis, la enfermedad renal, la septicemia, el Síndrome X, un trastorno trombotico, una enfermedad o un trastorno neurodegenerativa/o, trastorno de síndrome metabólico, o una enfermedad o un trastorno que puede ser tratada/o o prevenida/o mediante el incremento de los niveles de HDL, la reducción de los niveles de LDL, la modulación de la proteína C reactiva, el aumento de la producción de bilis, la inhibición de la síntesis de ácidos grasos saponificados o no saponificados, o la inhibición de la síntesis de esteroles en un paciente.

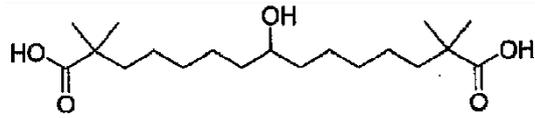
12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables para la utilización en combinación con una estatina.

13. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

40

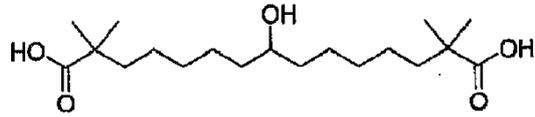


14. Sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto:



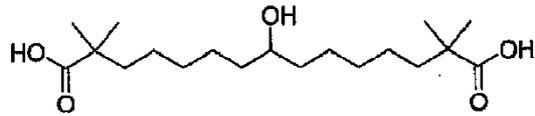
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende el compuesto:

5



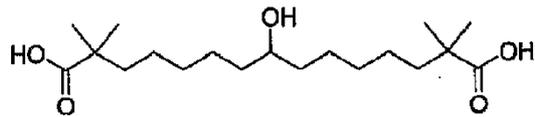
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto:

10



17. Compuesto o composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 11, en el/la que el compuesto es:

15



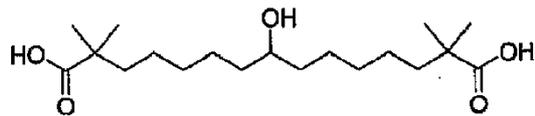
18. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 11 o 17 en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular.

20

19. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 11 o 17 en el tratamiento o la prevención de la dislipidemia.

25

20. Sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 11, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto:



21. Sal farmacéuticamente aceptable para su utilización según la reivindicación 20 en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular.