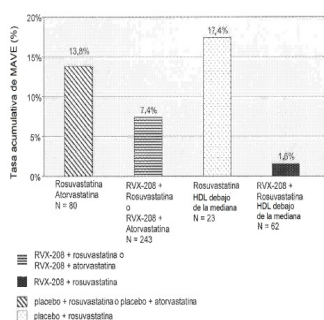


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

Figura 7



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACELERADA DE PLACA			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	RESVERLOGIX CORP.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	300, 4820 Richard Road SW, Calgary, AB T3E 6L1, Canadá.	Domicilio/País de constitución:	CANADA - ALBERTA - CALGARY
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

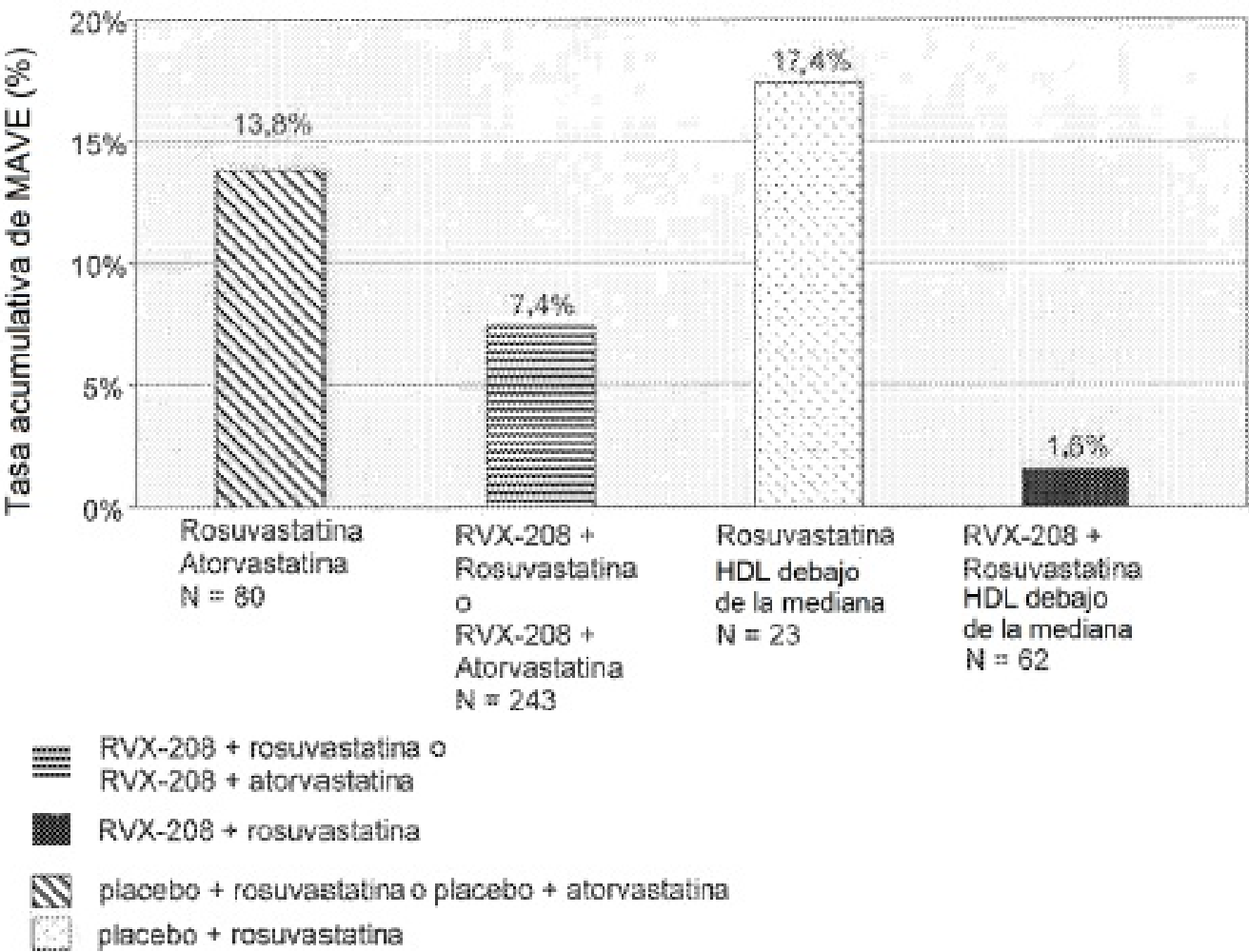
Número:		1048084-		
3	Solicitantes			
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación	
1.	RESVERLOGIX CORP.	EE	1048084	
4	Datos del Inventor			
Nombre:		Kenneth Eugene LEBIODA	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		216 Elbow Ridge Haven S.W., Calgary, AB T3Z 3T2, Canadá.	Domicilio/País de constitución:	CANADA - ALBERTA - CALGARY
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	LEBIODA Kenneth Eugene	CANADA		
2.	JOHANSSON Jan Ove	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	GORDON F. Allan	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	CHIAACCHIA Fabrizio Simone	CANADA		
5.	HALLIDAY Christopher Ross Armstrong	CANADA		

6.	KULIKOWSKI Ewelina B.		CANADA	
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	CANADA	ALBERTA	CALGARY	216 Elbow Ridge Haven S.W., Calgary, AB T3Z 3T2, Canadá.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN RAMON	10 Duberstein Drive, San Ramon, CA 94583, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	PIEDMONT	25 King Avenue, Piedmont, CA 94611, Estados Unidos de América.
4.	CANADA	ALBERTA	CALGARY	4824 Nelson Rd NW, Calgary, AB T2K 2L9, Canadá.
5.	CANADA	ALBERTA	CALGARY	3335 Lakeside Cr. SW, Calgary, AB T3E 6A7, Canadá.
6.	CANADA	ALBERTA	CALGARY	31100 Siwft Creek Terrace, Calgary, AB T3Z 0B7, Canadá.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
	Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
	Dirección:	Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:		53215-	
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/002560	Fecha Solicitud:	21/08/2014
Número Publicacion:	WO 2015/025228 A3	Fecha Publicacion:	26/02/2015
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/868,382
			(32) Fecha 21/08/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:	114	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen			

- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

Figura 7



COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACELERADA DE PLACA

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/868,382, presentada el 21 de agosto de 2013, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

La presente descripción se refiere a métodos para tratar y/o prevenir la aterosclerosis y trastornos relacionados a través de terapia de combinación con rosuvastatina [ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-2-(N-metilmetanosulfonamido)-6-(propan-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o pitavastatina [ácido (3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este que regula por incremento la expresión de la apolipoproteína A-I.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental. Una causa subyacente de ECV es el endurecimiento y estrechamiento de las arterias debido a la aterosclerosis - la acumulación de colesterol en las arterias que forma una placa aterosclerótica. Está presente en todos los lechos vasculares del cuerpo, inclusive, de modo no taxativo, coronarios, cerebrales y periféricos (piernas y brazos). La aterosclerosis es la causa principal de enfermedades, tales como enfermedad coronaria cardíaca, apoplejía, demencia, discapacidad cognitiva, enfermedad renal y enfermedad arterial periférica.

Es un hecho aceptado que los niveles elevados en suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) son responsables por el inicio y la evolución de la aterosclerosis, mientras que los niveles elevados en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) son responsables de la prevención e incluso la regresión de la aterosclerosis. T. Gordon et ál., "High Density Lipoprotein as a Protective Factor Against Coronary Heart Disease: The Framingham Study" *Am. J. Med.* 62:707-714 (1977); G. Assmann et ál., "The Münster Heart Study (PROCAM). Results of Follow-up at 8 Years" *Eur. Heart J.* 19(A);A2-A11 (1998).

Se emplea actualmente una variedad de opciones terapéuticas en el tratamiento de ECV y las afecciones asociada con ECV y niveles anómalos de colesterol (es decir,

trastornos relacionados con colesterol y lípidos). Muchas de estas opciones terapéuticas funcionan mediante la disminución de los niveles de colesterol, particularmente los niveles de LDL. Entre las opciones más populares y eficaces de estas opciones terapéuticas están las estatinas, una clase de compuesto que inhibe la biosíntesis del colesterol y previene la acumulación de placa arterial. Se ha demostrado que la administración de estatina reduce los niveles de LDL y reduce sustancialmente los eventos coronarios y la muerte. T. R. Pedersen et ál., "Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" *Lancet* 344:1383-1389 (1994). Sin embargo, la terapia únicamente con estatina es insuficiente para tratar completamente las ECV y existe aun un riesgo residual sustancial. P. Libby, "The Forgotten Majority: Unfinished Business in Cardiovascular Risk Reduction" *J. Am. Coll. Cardiol.* 48(7): 1225-1228 (2005). Como resultado de esto, existe una necesidad importante de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que complementen las terapias actuales para lograr una reducción más eficaz de eventos cardiovasculares.

Un abordaje terapéutico reciente ha sido elevar los niveles de HDL o Apolipoproteína A-I (ApoA-I) - el componente de proteína principal de HDL - para promover el transporte inverso del colesterol (RCT, por sus siglas en inglés). El efecto protector de HDL contra la aterosclerosis, ya sea mediante RCT, supresión de la acumulación de LDL vascular, inflamación, oxidación, daño endotelial y trombosis [E.A. Fisher et ál., "High-Density Lipoprotein Function, Dysfunction, and Reverse Cholesterol Transport" *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 32:2813-2820 (2012)] ha sustentado la necesidad de terapias que aumenten HDL para abordar este riesgo residual. Las opciones terapéuticas para aumentar HDL incluyen niacina, fibratos, miméticos de ApoA-I, inhibidores de CETP, etc. Además, se ha vuelto cada vez más evidente que la funcionalidad de la partícula de HDL es tan importante como los niveles de HDL. A.V. Khera et ál. "Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis" *N. Engl J. Med.* 364:127-35 (2011). Como resultado de esto, existe una necesidad importante de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que aumenten HDL, pero en particular, la funcionalidad de HDL para lograr una reducción más eficaz de eventos cardiovasculares.

Otra estrategia para elevar los niveles de HDL y reducir el riesgo de aterosclerosis u otros trastornos relacionados con colesterol o lípidos, tal como, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, es aumentar la expresión del transportador A1 del casete de unión a ATP (ABCA1). Se demostró que la expresión de ABCA1 en el hígado era necesaria para la formación de HDL. La inactivación del gen de ABCA1

en ratones lleva a una deficiencia grave de HDL (Aiello, R.J., et ál. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* (2003) 23, 972-980), y la alteración dirigida del gen de ABCA1 en hepatocitos de ratón reduce el nivel de HDL en plasma en un 80 % (Lee, J.Y., Parks, J.S., *Curr. Opin. Lipidol.* (2005) 18, 19-25). Por el contrario, la sobreexpresión de ABCA1 en el hígado de ratones aumenta de forma marcada el nivel de HDL en plasma (Wellington, C.L., et ál. *J. Lipid Res.* (2003) 44, 1470-1480). Se ha demostrado que tanto rosuvastatina (Shimizu, T, et ál. *Circulation* (2011) 124, A11181) como pitavastatina (Kobayasi, M. et ál. *Eur. J. Pharmacol.* (2011) 662, 9-14) aumentan la expresión de ABCA1. En contraste, por ejemplo, parece que la atorvastatina inhibe la expresión de ABCA1 (Qiu, G., Hill, J. S. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2008) 51, 388-395).

Se ha incorporado de forma gradual la imaginología de las paredes arteriales al desarrollo clínico de programas para terapias que tratan enfermedades vasculares. El desarrollo de ultrasonido intravascular (IVUS) permite la imaginología dentro de las arterias coronarias y de otro tipo con transductores de ultrasonido de alta frecuencia. Esto genera imágenes de alta resolución de la totalidad del espesor de la pared arterial, lo cual permite la visualización de la extensión total de la aterosclerosis. Como resultado de esto, IVUS permite la cuantificación precisa de la carga de placa aterosclerótica y, por lo tanto, proporciona una oportunidad para evaluar el impacto de las terapias médicas en la evolución de la enfermedad al medir el porcentaje de volumen de ateroma (PAV, por sus siglas en inglés) o el volumen total de ateroma (TAV, por sus siglas en inglés) antes y después del tratamiento. S. Brugaletta et ál., "NIRS and IVUS for Characterization of Atherosclerosis in Patients Undergoing Coronary Angiography" *JACC: Cardiovasc imaging* 4(6):647- 855 (2011). Los estudios clínicos que emplean IVUS son capaces de esclarecer el impacto beneficioso (prevención o regresión) de las terapias en la carga de aterosclerosis coronaria. S.J. Nicholls et ál., "Relationship Between Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Disease Burden Measured by Intravascular Ultrasound" *J. Am. Coll. Cardiol.* 47(10): 1967-1975 (2006). Más recientemente, los descubrimientos de ensayos clínicos que emplearon imaginología IVUS en serie han proporcionado conocimiento acerca de los beneficios de las terapias con estatina y las terapias de HDL.

Un análisis post-hoc de cuatro estudios clínicos de IVUS de 1455 pacientes con ECV tratados con, ya sea, 40 mg de pravastatina, 80 mg de atorvastatina, 20 mg de enalapril, 10 mg de amlopipina, 100 mg de pactimiba o 40 mg de rosuvastatina, ilustró el impacto beneficioso de las estatinas en la evolución de la placa. Este estudio demostró que la evolución anual natural de PAV es, en promedio, de

alrededor de 0,6 %. S.J. Nicholls et ál., "Statins, High- Density Lipoprotein Cholesterol and Regression of Coronary Atherosclerosis" *JAMA* 297(5):499-508 (2007). En un ensayo (REVERSAL), se compararon 2 años de tratamiento con la dosis más alta de pravastatina (40 mg por día) con una dosis intensiva de atorvastatina (80 mg por día). Los resultados mostraron que ni pravastatina (cambio de mediana de PAV = +1,6 %) ni atorvastatina produjeron la regresión de la aterosclerosis (cambio de mediana de PAV = +0,2 %). S.E. Nissen et ál., "Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial" *JAMA* 291 (9): 1071-1080 (2004).

En otro ensayo (SATURN), se compararon 2 años de tratamiento con la dosis más alta de rosuvastatina (40 mg por día) con la dosis más alta de atorvastatina (80 mg por día). Ambos regímenes de tratamiento mostraron regresión de la aterosclerosis (cambio de mediana de PAV de -1,22 % y -0,99 %, respectivamente). S.J. Nicholls et ál., "Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease" *N. Engl. J. Med* 365:2078-2087 (2011).

En otro ensayo (ASTEROID), 2 años de tratamiento con la dosis máxima de rosuvastatina (40 mg por día) mostraron una regresión general de la aterosclerosis (cambio de mediana de PAV = -0,79 %). En un subgrupo de pacientes con HDL bajo, pacientes con el riesgo mayor de evento cardiovascular, y definido como paciente con un HDL-C promedio durante el tratamiento con menos de 40 mg/dL, el tratamiento con rosuvastatina mostró una disminución promedio de PAV desde el valor al comienzo del estudio de -1,3 %. S.E. Nissen et ál., "Effect of Very High-intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial" *JAMA* 295(13):1556-1563 (2006). Se observó que las dosis máximas de estatinas evitan y producen la regresión de la aterosclerosis durante períodos de tiempo largos (mayores a 2 años). Sin embargo, estas dosis a menudo no son toleradas por los pacientes y producen varios efectos secundarios, inclusive miopatía y eventos renales. V.M. Alla et ál., "A Reappraisal of the Risks and Benefits of Treating to Target with Cholesterol Lowering Drugs" *Drugs* 73(10):1025-1054 (2013). Por lo tanto, existe una necesidad de tratar pacientes con dosis menores y mejor toleradas de estatinas, a la vez que se produce la regresión de la aterosclerosis durante un período de tiempo menor.

En el ensayo MILANO, 6 semanas de tratamiento con ApoA-I Milano formulada con fosfolípidos e infundida una vez por semana a concentraciones de 15 y 45 mg/kg de peso corporal mostraron una regresión combinada de PAV de -1,06 % a partir del

valor al comienzo del estudio. S.E. Nissen et ál., "Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial" *JAMA* 290(17):2292-2300 (2003). En el ensayo ERASE, se infundieron partículas de fosfolípidos/ApoA-I de tipo salvaje una vez por semana durante 6 semanas y se hallaron resultados similares. J.C. Tardif et ál., "Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein Infusions on Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial" *JAMA* 297(15):1615-1082 (2007). Los datos que anteceden ilustran que las terapias de HDL tienen un efecto potencialmente más potente para reducir la aterosclerosis y una aparición de la acción más rápida que las estatinas. Este último aspecto es particularmente importante en la prevención secundaria, debido a que se conoce que ocurre un segundo evento cardiovascular poco después de un primer evento cardiovascular en pacientes con ECV.

Dado este antecedente, no hay dudas acerca del vínculo entre la aterosclerosis y los eventos vasculares, particularmente cardiovasculares. Como consecuencia de esto, los tratamientos que producen la regresión de la aterosclerosis son de mayor interés en términos de la prevención de las ECV y otros eventos vasculares asociados con los trastornos relacionados con colesterol y lípidos en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, existe una necesidad continua de tratamientos que produzcan la regresión de la aterosclerosis, dado que son cruciales para prevenir las enfermedades y trastornos relacionados con colesterol y lípidos.

También existe la necesidad de tratamientos y/o prevención de la aterosclerosis y trastornos relacionados con colesterol o lípidos que permitan beneficios máximos con dosis reducidas de fármacos de estatina. Todas las estatinas están asociadas con determinados efectos secundarios no deseados, inclusive, por ejemplo, dolor y/o debilidad muscular, daño muscular (rabdomiolisis), problemas digestivos (tal como náuseas, gases, diarrea, constipación, dolor abdominal), cefaleas, pérdida de la memoria o confusión, aumento del riesgo a desarrollar diabetes tipo 2, daño hepático y, en algunos casos, insuficiencia renal. El riesgo de incurrir en cualquiera de estos efectos secundarios aumenta cuando aumenta la dosis de la estatina.

La presente invención satisface ambas necesidades al proporcionar composiciones que comprenden rosuvastatina [ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-2-(N-metilmetanosulfonamido)-6-(propan-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o pitavastatina [ácido (3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o una

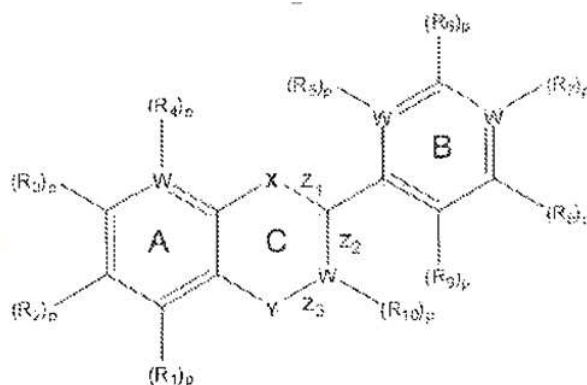
sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, así como métodos de tratamiento con estas composiciones y/o composiciones de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) y un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) que promueven la regresión de la aterosclerosis y/o maximizan los beneficios de las estatinas, lo cual permite administrar dosis inferiores y, por consiguiente, minimizar los efectos secundarios no deseados de la terapia de estatina.

Compuestos de Fórmula I

Siguen siendo de gran interés las estrategias terapéuticas que aumenten la síntesis endógena de ApoA-I en el desarrollo de nuevas terapias para promover la función de HDL y RCT. Los compuestos de la Fórmula I son miembros de una clase novedosa de moléculas pequeñas que aumentan los niveles de ApoA-I mediante regulación por incremento transcripcional. Al aumentar ApoA-I, el tratamiento con un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede permitir la eliminación de la placa aterosclerótica por medio del aumento de HDL y RCT, el proceso natural mediante el cual se transporta la placa aterosclerótica hacia el exterior de las arterias y se elimina del cuerpo por medio del hígado.

Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que determinados compuestos de la Fórmula I aumentan los niveles en plasma de ApoA-I y HDL, y las partículas funcionales de HDL, inclusive las partículas de prebeta-HDL y alfa-HDL. Véase, por ejemplo, D, Bailey et ál., "RVX- 208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in vitro and in vivo" *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(23):2581-2589 (2010). Estos datos demuestran que los compuestos de la Fórmula I pueden inducir "HDL funcional", lo cual puede tener utilidad en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

Los Compuestos de la Fórmula I han sido descritos previamente en la patente estadounidense 8,053,440, la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia. Los compuestos de la Fórmula I incluyen:



Fórmula I

donde:

X es N;

Y es CO;

cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, halógeno e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_5 y R_9 es hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, amida, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

R_{10} es hidrógeno;

cada W se selecciona independientemente de C y N, donde si W es N, entonces p es 0 o 1, y si W es C, entonces p es 1;

para W-(R_{10})_p, W es N y p es 1;

para W-(R_7)_p, W es C y p es 1;

para W-(R_4)_p, W es C, p es 1 y R_4 es H, o W es N y p es 0;

para (R_1)_p, p es 1;

para (R_2)_p, p es 1;

para (R_3)_p, p es 1;

para (R_6)_p, p es 1;

para (R_8)_p, p es 1;

para (R_9)_p, p es 1;

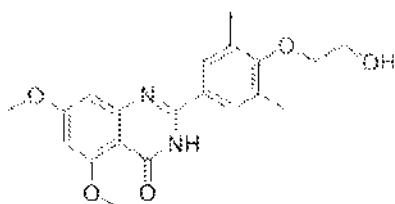
Z_1 es un enlace doble, y cada uno de Z_2 y Z_3 es un enlace simple;

con la condición de que si R_1 es hidrógeno, entonces R_3 es alcoxi;

con la condición de que si R_3 es hidrógeno, entonces R_1 se selecciona de amino y alcoxi;

con la condición de que si R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo y alcoxi, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino y halógeno.

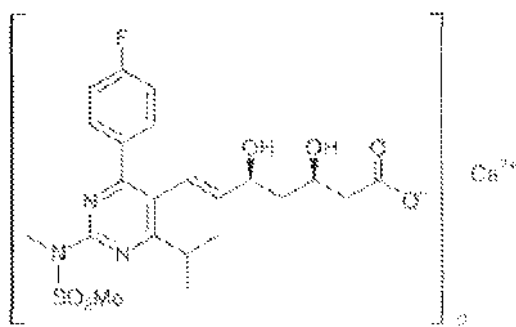
En un ejemplo de modalidad, el compuesto de la Fórmula I es RVX-208, que tiene el nombre químico [2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona] y la fórmula estructural:



La fórmula empírica para RVX-208 es $C_{20}H_{22}N_2O_5$ y el peso molecular es de 370,41.

Rosuvastatina

La sal de calcio de rosuvastatina (rosuvastatina cálcica, comercializada como CRESTOR®) es un agente de reducción de lípidos sintético para administración oral. El nombre químico de rosuvastatina cálcica es sal de calcio del ácido bis[(E)7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico]. La estructura de la rosuvastatina cálcica es:

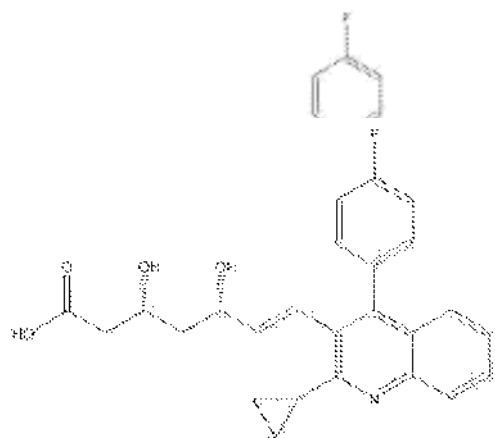


La fórmula en Ca y el peso molecular es de 1001,14.

Rosuvastatina, y sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente su sal de calcio, son inhibidores selectivos de HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad que convierte la coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutarilo en mevalonato, un precursor del colesterol. Los estudios *in vivo* han demostrado que la rosuvastatina, particularmente la rosuvastatina cálcica, produce sus efectos modificadores de lípidos mediante el aumento de la cantidad de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular para mejorar la absorción y catabolismo de LDL.

Pitavastatina

La pitavastatina (también conocida como LIVALO®) es otro inhibidor sintético de HMG-CoA reductasa que, al igual que la rosuvastatina, se administra típicamente como una sal de calcio. El nombre químico de la pitavastatina es ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico. La pitavastatina tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula molecular es de 421,461.

Un estudio de intervención de 6 meses en pacientes con un historial de enfermedad arterial coronaria tratados con RVX-208 y medicamentos de estándar de cuidado, inclusive una o dos estatinas, rosuvastatina o atorvastatina, mostró una mejora estadísticamente significativa en la aterosclerosis en las arterias coronarias de los participantes del estudio, según se evaluó mediante ultrasonido intravascular (IVUS). El estudio también mostró una reducción en la incidencia de eventos vasculares (por ejemplo, cardiovasculares) adversos graves. Los efectos del tratamiento con RVX-208 y rosuvastatina fueron sorprendente y significativamente mejores que los efectos del tratamiento con rosuvastatina o atorvastatina sola, o con RVX-208 y atorvastatina.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra el cambio de mediana en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) en pacientes con dosificación de RVX-208 + atorvastatina que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana (línea 1) o HDL por encima de la mediana (línea 3); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina en pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana (línea 2) o HDL por encima de la mediana (línea 4). Valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere al número de pacientes. Dosis de rosuvastatina = 5, 10 o 20 mg. Dosis de atorvastatina = 10, 20 o 40 mg.

La **Figura 2** muestra el cambio de mediana en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) en pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de atorvastatina (línea 1); en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al iniciar el estudio) (líneas 2 y 3); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana (líneas 4 y 5). Valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes.

La **Figura 3** muestra el cambio de mediana en el volumen total de ateroma (TAV) en pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de atorvastatina (línea 1); en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al iniciar el estudio) (líneas 2 y 3); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana. Valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes.

La **Figura 4** muestra el cambio de mediana en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) en pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de atorvastatina (línea 1); en pacientes con dosificación de placebo + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de placebo + cualquier concentración de atorvastatina (línea 2); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina o placebo + rosuvastatina (sin importar los valores iniciales de HDL) (líneas 3-6); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina o placebo + rosuvastatina en pacientes con HDL por debajo de la mediana (líneas 7-12), valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes.

La **Figura 5** muestra el cambio de mediana en el volumen total de ateroma (TAV) en pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de RVX-208 + cualquier concentración de atorvastatina (línea 1); en pacientes con dosificación de placebo + cualquier concentración de rosuvastatina y pacientes con dosificación de placebo + cualquier concentración de

atorvastatina (línea 2); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina o placebo + rosuvastatina (sin importar los valores iniciales de HDL) (líneas 3-6); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + concentraciones especificadas de rosuvastatina o placebo + rosuvastatina en pacientes con HDL por debajo de la mediana (líneas 7-12), valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes.

La **Figura 6A** muestra el porcentaje de eventos vasculares adversos graves (MAVE) en pacientes que reciben RVX-208 + rosuvastatina en comparación con los pacientes que reciben solamente rosuvastatina. La **Figura 6B** muestra el porcentaje de eventos vasculares adversos graves (MAVE) en pacientes que reciben RVX-208 + atorvastatina en comparación con los pacientes que reciben solamente atorvastatina. Dosis de rosuvastatina = 5, 10 o 20 mg. Dosis de atorvastatina = 10, 20 o 40 mg.

La **Figura 7** muestra el porcentaje de eventos vasculares adversos graves (MAVE) en pacientes con dosificación de rosuvastatina sola y pacientes con dosificación de atorvastatina sola (línea 1); en pacientes con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina y pacientes con dosificación de RVX-208 + atorvastatina (línea 2); en pacientes que recibieron placebo + rosuvastatina que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana (línea 3); y en pacientes con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana. Valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes. Dosis de rosuvastatina = 5, 10 o 20 mg. Dosis de atorvastatina = 10, 20 o 40 mg.

La **Figura 8** muestra el cambio de mediana del porcentaje de volumen de ateroma (PAV) en pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana con dosificación de placebo + rosuvastatina (línea 1); o con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina con diversas dosificaciones (líneas 2-4). Valor al comienzo del estudio de mediana de HDL = 39 mg/dL. N se refiere a la cantidad de pacientes.

Descripción detallada de las modalidades

Se llevó a cabo un estudio de intervención de 6 meses con un compuesto de la Fórmula I, RVX-208 y medicamentos de estándar de cuidado, rosuvastatina o atorvastatina. El criterio de inclusión para el ensayo clínico era de hombres con un

valor de HDL al comienzo del estudio <40 y mujeres con un valor de HDL al comienzo del estudio <45, donde ambos valores se consideran bajos de acuerdo con pautas clínicas. El estudio muestra que la administración de un compuesto de la Fórmula I, RVX-208 y rosuvastatina da como resultado mejoras estadísticamente significativas en las mediciones de ateroma mediante IVUS coronario. El estudio también mostró una reducción de la incidencia de eventos vasculares adversos graves. De manera sorprendente, se descubrió que los pacientes tratados con la combinación de un compuesto de la Fórmula I, RVX-208 y rosuvastatina mostraron una regresión de la aterosclerosis más pronunciada y rápida (6 meses).

El efecto de 6 meses de RVX-208 y rosuvastatina se cuantificó mediante el uso de IVUS en el volumen total de ateroma (TAV) y el porcentaje de volumen de ateroma (PAV). La terapia de combinación no solo detuvo la evolución de la aterosclerosis, sino que también dio como resultado una regresión significativa. La cantidad mayor de regresión se observó cuando se administró RVX-208 (200 mg) + rosuvastatina (20 mg) como una dosis combinada, que dio como resultado un TAV de -15,94 mm³ y PAV de -2,04 % ($n = 16$).

Este efecto sinérgico de regresión en los marcadores de carga de aterosclerosis por IVUS - PAV y TAV - en todos los pacientes tratados con RVX-208 y rosuvastatina, pero particularmente en pacientes con un valor inicial de HDL < 39 mg/dL - en una duración de tratamiento de 6 meses fue inesperado y sorprendente. Es incluso más sorprendente dado el hecho de que no se observó un efecto similar con la combinación de RVX-208 y atorvastatina. También se observó una disminución en los eventos de ECV en pacientes con valores iniciales de HDL bajos (hombres con HDL < 40 y mujeres con HDL < 45) cuando se trataron con RVX-208 y rosuvastatina, y eso fue congruente con la regresión potente de aterosclerosis observada.

Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar y/o prevenir enfermedad de aterosclerosis y otros trastornos relacionados con colesterol y lípidos, mediante la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina. Aunque el ácido bis[(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico] y el ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico se formulan normalmente como sales de calcio, se contemplan otras formas de sal para su uso en las composiciones y terapias de combinación de la invención.

Se pretende que las referencias a la aterosclerosis y otros trastornos relacionados con colesterol o lípidos incluyan enfermedades y trastornos afectados por niveles anómalos de LDL o HDL, o asociados con estos, o que sean el resultado de la acumulación de placa en los vasos sanguíneos. Estas enfermedades y trastornos tienen un impacto sobre el sistema circulatorio, e incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares periféricas (o enfermedades arteriales periféricas), enfermedades vasculares del lecho renal y enfermedades cerebrovasculares. Los ejemplos de enfermedades y trastornos que pueden ser tratados con las composiciones y combinaciones de la invención, incluyen, de modo no taxativo, síndrome coronario agudo, angina, aterosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carotídea, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, fallo cardíaco congestivo, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, estabilización de placas coronarias, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunción endotelial, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades cardíacas isquémicas, isquemia cardíaca, síndrome metabólico, demencia multiinfarto, infartos de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis, aterosclerosis de la arteria renal, enfermedad cardíaca reumática, apoplejía, trastorno trombótico, ataques isquémicos transitorios y anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes mellitus, síndrome X, impotencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedades inflamatorias.

Tal como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible de estos. En una modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el sujeto. En otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, el tratamiento de un trastorno de colesterol puede comprender disminuir los niveles de colesterol en la sangre.

Tal como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dados, o un síntoma de dicha

enfermedad o trastorno.

"Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para la terapia humana y aplicaciones veterinarias. En una modalidad, el sujeto es un humano.

Un "evento vascular adverso grave" (MAVE) se refiere a eventos adversos causados por un proceso de enfermedad que afectan generalmente el sistema cardiovascular, el sistema cerebrovascular, enfermedades vasculares del lecho renal y/o el sistema vascular periférico. Estos eventos incluyen, de modo no taxativo, muerte, infarto de miocardio, apoplejía, intervención de revascularización (tal como, por ejemplo, implante de un stent), isquemia crítica de las extremidades, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y hospitalización relacionada con el sistema vascular.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un compuesto de la Fórmula I, rosuvastatina o pitavastatina, que retenga sus propiedades biológicas y que no sea tóxica o no deseable de otro modo para su uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, inclusive: (1) sales de adición ácida formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4- hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenesulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftatenosulfónico, 4-toluenosulfónico, canfórico, canforsulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, giucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, terc-butilacético, lauril sulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexylsulfámico, quínico, mucónico y ácidos similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original (a) se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, cinc y bario, amoníaco o (b) se coordina con una base orgánica, tales como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas aromáticas, tales como hidróxido de tetrametilamonio, amoníaco, metilamina,

dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletlen-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N- bencilfenetilamina, N-metilglucamina piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen además, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares y, cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, besilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

El término “coadministración” y sus cognados, se utiliza para referirse a la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina juntos como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición que comprende tanto el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina) o como formas de dosificación múltiples separadas. De manera alternativa, un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) puede administrarse antes, a la vez o después de la administración de rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de estas, tal como, por ejemplo, una sal de calcio). En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de estas, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) se administran mediante métodos convencionales. La coadministración de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de estas, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) a un paciente no evita la administración separada de cualquiera de los agentes terapéuticos, cualquier otro agente terapéutico a un paciente en cualquier momento durante el curso del tratamiento.

Por lo tanto, un aspecto de la invención proporciona composiciones que comprenden tanto un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) junto con uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente

aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio), donde el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) están asociados entre sí. La expresión “asociados entre sí” se usa en la presente con el significado de que las formas de dosificación separadas se empacan juntas o se acoplan de otro modo entre sí, de manera que sea evidente que se pretende que las formas de dosificación separadas se vendan y administren juntas (dentro de las 24 horas de la administración de la otra, de forma consecutiva o simultánea). En otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, se proporciona además de rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) para su uso en terapia, en particular para el tratamiento de la aterosclerosis.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) se formulan juntos o por separado para su administración oral. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades separadas, tales como cápsulas, píldoras, caramelos, comprimidos o parches, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente descripción como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado de farmacia que incluya la etapa de asociar al menos un compuesto de la presente descripción como el compuesto activo y un portador o excipiente (que puede constituir uno o más ingredientes accesorios). Los portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el receptor. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con al menos un compuesto descrito en la presente como el compuesto activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde alrededor de 0,05 % a alrededor de 95 % en peso de al menos un compuesto activo. También puede haber presente otras sustancias

farmacológicamente activas, inclusive otros compuestos. Las formulaciones de la presente descripción pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas conocidas de farmacia que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas pasibles de administración farmacológica, por ejemplo, pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución o dispersión de al menos un compuesto activo de la presente divulgación tal como se describe en la presente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución, ungüento o suspensión. En general, las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante la mezcla uniforme y exhaustiva de al menos un compuesto activo de la presente descripción con un portador líquido o sólido finamente dividido, y entonces, de ser necesario, formar el producto. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante la compresión o moldeo de un polvo o gránulos de al menos un compuesto de la presente descripción, que puede estar combinado opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión, en una máquina adecuada, de al menos un compuesto de la presente descripción en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que pueden mezclarse opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente tensioactivo/de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse mediante moldeo, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de al menos un componente de la presente descripción se humecta con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden al menos un compuesto de la presente descripción en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, y grageas que comprenden el al menos un compuesto en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

La cantidad de compuesto activo administrada puede depender del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la vía de administración y el criterio del profesional de la salud que lo receta. Por ejemplo, un cronograma de dosificación puede implicar la administración diaria o dos veces al día del compuesto o compuestos encapsulados a una dosificación de alrededor de 100-300 mg de un compuesto de

la fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) con 5,0-20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) o 1,0-4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, pitavastatina cálcica).

En otra modalidad, puede emplearse la administración intermitente, tal como con una base mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración de los ingredientes activos simultáneamente, lo cual en teoría produce un efecto sinérgico. De acuerdo con los regímenes de dosificación estándar, los profesionales de la medicina podrán determinar fácilmente las dosificaciones óptimas y serán capaces de modificar fácilmente la administración para lograr dichas dosificaciones.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrita en la presente puede medirse mediante la eficacia terapéutica del compuesto. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está utilizando. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito es suficiente para establecer una concentración máxima en plasma. Las dosis preliminares determinadas, por ejemplo, de acuerdo con pruebas en animales, y el escalado de las dosificaciones para administración a seres humanos, se lleva a cabo de acuerdo con prácticas aceptadas en la técnica.

Las modalidades específicas de la invención comprenden la coadministración de 100-300 mg/día del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5-20 mg/día de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) o 0,5-4 mg/día de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio). Estas dosificaciones del compuesto de la Fórmula I y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) pueden administrarse una vez al día o dividirse para una administración de dos veces al día como una composición individual. De manera alternativa, las dosificaciones diarias de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) pueden administrarse como composiciones separadas, una vez al día o dividirse para administración dos veces al día. En dicho caso, las composiciones pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. En algunas modalidades, la

dosificación de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) puede administrarse dos veces al día, mientras que la rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) pueden administrarse una vez al día. En algunas modalidades, la dosificación del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es de 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg por día, y la dosificación de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg o 20 mg por día, o la dosificación de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) es de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg o 4,0 mg por día.

Una modalidad específica de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 100 mg de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica). En una modalidad alternativa, los 100 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y los 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de rosuvastatina están en composiciones separadas. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica). En una modalidad alternativa, los 200 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y los 5 mg, 10 mg, 15 mg o 10 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) están en composiciones separadas.

En otras modalidades específicas, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica). En una modalidad alternativa, los 100 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y los 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) están en composiciones separadas. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0

mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, una sal de calcio). En una modalidad alternativa, los 200 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y los 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) están en composiciones separadas.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 5 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 5 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 10 mg de rosuvastatina, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 10 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 15 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 15 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal

farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y 300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 1 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 1 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 2 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 2 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 4 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 4 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina

cálcica, y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 4 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y 300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, cualquiera de las composiciones o combinaciones de composiciones de la invención establecida anteriormente puede usarse para tratar o prevenir la aterosclerosis o cualquier enfermedad o trastorno relacionado con colesterol o lípidos, tal como se describe para cualquiera de los métodos de la invención establecidos a continuación.

Métodos de tratamiento

La presente invención proporciona métodos para tratar y/o prevenir aterosclerosis u otros trastornos relacionados con colesterol y lípidos, mediante la coadministración de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, los métodos de la invención incluyen métodos para reducir la aterosclerosis, métodos para inhibir o retrasar la evolución de la aterosclerosis, métodos para reducir o prevenir los MAVE, métodos para reducir el porcentaje de volumen de ateroma; y/o métodos para reducir el volumen total de ateroma en un paciente mediante la coadministración de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio). En determinadas modalidades, la coadministración de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) puede efectuarse para detener la evolución de la aterosclerosis de forma más eficaz que la administración de rosuvastatina o rosuvastatina cálcica, o pitavastatina o pitavastatina cálcica sola. En algunas modalidades, la coadministración de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) da como

resultado la regresión de la aterosclerosis en un paciente.

En algunas modalidades, los trastornos que pueden ser tratados o prevenidos con las composiciones o métodos de la invención incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades vasculares del lecho renal y enfermedades cerebrovasculares. En algunas modalidades, los trastornos que pueden ser tratados o prevenidos con las composiciones o métodos de la invención incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas relacionadas con aterosclerosis coronaria y la acumulación de placa arterial.

En algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula I (dos veces al día y la administración de rosuvastatina o pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina, tal como, por ejemplo, una sal de calcio) una vez al día.

En determinadas modalidades, los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) en una única formulación una o dos veces al día. En modalidades alternativas, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) se administran por separado en los métodos de la invención. En dichas modalidades, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) se administran en una única formulación una o dos veces al día. En modalidades alternativas, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) se administran por separado en los métodos de la invención. En dichas modalidades, el compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de

esta, tal como pitavastatina cálcica) pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.

En algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden la administración de una única composición que comprende 100, 150, 200, 250 o 300 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5, 10, 15, 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) una vez o dos veces al día. En algunas modalidades, los métodos de la invención comprenden la administración de composiciones separadas, donde una comprende 100, 150, 200, 250 o 300 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y la otra comprende 5, 10, 15 o 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica). En modalidades más específicas, los métodos de la invención comprenden la administración de 200 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 5, 10, 15 o 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) como una única composición o como composiciones separadas, una vez al día para tratar la aterosclerosis. En una modalidad alternativa, los métodos de la invención comprenden la administración de 100 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) dos veces al día y la administración de 5, 10, 15 o 20 mg de rosuvastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, rosuvastatina cálcica) una vez al día.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, se administra una única composición que comprende 100, 150, 200, 250 o 300 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como pitavastatina cálcica) y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) una vez o dos veces al día. En algunas modalidades de los métodos de la invención, se administran composiciones separadas, donde una comprende 100, 150, 200, 250 o 300 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y la otra comprende 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica). En modalidades más específicas de los métodos de la invención, 200 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y 1,0 mg, 2,0 mg o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) se administran como una única composición o como composiciones separadas, una vez al día para tratar la aterosclerosis. En una modalidad alternativa, el método

comprende la administración de 100 mg del compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) dos veces al día y la administración de 1,0, 2,0 o 4,0 mg de pitavastatina (o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica) una vez al día.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición.

En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 15 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de

esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

En algunas modalidades, inclusive cada modalidad enumerada anteriormente, los métodos de la invención comprenden administrar la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este como una única composición. En algunas modalidades, inclusive cualquiera de las enumeradas anteriormente, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, rosuvastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, una sal de calcio, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad

terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición. En algunas modalidades, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de

este es de 200 mg.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

En algunas modalidades, inclusive cada modalidad enumerada anteriormente, los métodos de la invención comprenden administrar la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este como una única composición. En algunas modalidades, inclusive cualquiera de las enumeradas anteriormente, la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, pitavastatina cálcica, y el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

Ejemplos

Ejemplo 1

Para demostrar la capacidad de los compuestos de la Fórmula I de regular por incremento ApoA-I, se cuantificó ARNm que codifica ApoA-I en células de cultivo de tejido para medir la regulación por incremento transcripcional de ApoA-I cuando se la trata con un compuesto de la Fórmula I. Se colocaron células HepG2 ($\sim 2 \times 10^5$ por pocillo) en una placa de 24 pocillos en $\sim 400 \mu\text{L}$ MEM, complementados con FBS al 0,5 % (v/v), 24 horas antes de la adición del compuesto de interés. Al momento de la recolección, el medio agotado se retiró de las células HepG2 y se colocó inmediatamente en hielo (para uso inmediato) o a -80°C (para uso futuro) en ELISA de albúmina y ApoA-I. Las células restantes en los pocillos de la placa se enjuagaron con $200 \mu\text{L}$ de PBS. El PBS se retiró cuidadosamente para evitar retirar cualquier célula que estuviera débilmente acoplada.

Una vez que se retiró el PBS, se agregaron $85 \mu\text{L}$ de solución de lisis a las células en cada pocillo y se incubó durante 5-10 minutos a temperatura ambiente, para permitir la lisis celular y desacoplamiento completo. Luego, se preparó el ARNm utilizando la "placa mRNA Catcher PLUS" de Invitrogen, de acuerdo con el protocolo proporcionado. Después del último lavado, se aspiró tanto amortiguador de lavado

como fue posible sin dejar que se secaran los pocillos. Se le agregó luego el amortiguador de elución (E3, 80 µL) a cada pocillo. Se eluyó entonces el ARNm mediante la incubación de la placa mRNA Catcher PLUS con amortiguador de elución durante 5 minutos a 68°C y entonces se colocó inmediatamente la placa en hielo.

El ARNm eluido se aisló y luego se usó en una reacción de PCR a temperatura ambiente en tiempo real de una etapa, utilizando los componentes del kit Ultra Sense junto con mezclas de cebador-sonda de Applied Biosystems. Los datos de PCR en tiempo real se analizaron, utilizando los valores de Ct, para determinar la proporción de inducción de cada muestra desconocida, en relación con el control (es decir, en relación con el control para cada concentración de DMSO independiente).

Los siguientes compuestos de la Fórmula I se evaluaron en este ensayo. Un compuesto activo es el que produce un aumento de >15 % en el ARNm de ApoA-I a una concentración menor o igual que 100 µM.

Nombre del compuesto	Efecto sobre los niveles de ARNm de ApoA-I
N-(2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida	Activo
Metilcarbamato de 2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo	Activo

Propilcarbamato de 2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida	Activo
4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida	Activo
2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida	Activo
2-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona	Inactivo
2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(benciloxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
6-bromo-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo

(E)-N'-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilformimidamida	Activo
2-(3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Inactivo
2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo

5,7-dimetoxi-2-(6-(4-(metiltio)fenil)piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(6-metilpiridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-o-tolilquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(2-clorofenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
4-(4-etoxi-5,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenol	Inactivo
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	Activo

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(5,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etanol	Activo
2-(4-hidroxi-3-(2-hidroxietil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5-hidroxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-diisopropoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo

2-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	Inactivo
N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquina zolin-6-il)acetamida	Activo
2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinaz olin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-1-metilquinazolin-4(1 H)-ona	Activo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pi rimidin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3 H)-ona	Activo
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona	Activo

2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3 H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)-2-hidro xiacetamida	Activo

Ácido 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metoxifen oxi)acético	Activo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)- ona	Activo
7-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin- 5(6H)-ona	Activo
N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfe nil)-2-hidroxiacetamida	Activo
5,7-dimetboxi-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinazolin-4 (3H)-ona	Activo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3 H)-ona	Activo

2-(3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetamida	Activo
N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida	Activo
Ácido 3-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)propanoico	Activo
2-(2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Inactivo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona	Activo
7-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo

2-(2,3-dihidrabenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(dimetilamino)piridin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acetamida	Activo
2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
Ácido 2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acético	Activo
2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acetamida	Activo

2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(piridin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(3,5-dimetoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-(4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo

3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
4-(2-(4-(6,8-dimetoxiisoquinolin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)morfolina	Activo
2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
5,7-dimetoxi-2-p-tolilquinazolin-4(3H)-ona	Inactivo
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
3-(3,5-dimetil[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
4-(6,8-dimetoxiisoquinolin-3-il)-2,6-dimetilfenol	Activo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-2-metil-7-(morfolinometil) isoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-2,7-dimetilisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo
6,8-dimetoxi-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dióxido	Activo

3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisouinolin-1(2H)-ona	Activo
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
2-hidroxi-7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-metoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(4-hidroxifenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Inactivo

4-(1,6-naftiridin-7-il)fenol	Activo
4-(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)fenil 2-amino-5-guanidinopentanoato	Activo
Tetraclorhidrato de 4-(Isoquinolin-3-il)fenil 2-amino-5-guanidinopentanoato	Activo
4-Isoquinolin-3-il-fenol	Activo
3-(4-Hidroxifenil)-2H-isoquinolin-1-ona	Activo
Ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida	Activo

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida	Activo
N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida	Activo
1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea	Activo
1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea	Activo
1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea	Activo
3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea	Activo

Ejemplo 2

El ensayo ASSURE I (ApoA-I Synthesis Stimulation and Intravascular Ultrasound for Coronary Atheroma Regression Evaluation) era un ensayo clínico controlado por placebo de grupos paralelos aleatorizado doble ciego multicentro de fase dos para la evaluación de los cambios en la placa coronaria con RVX-208, según se determina mediante ultrasonido intravascular.

Era un estudio de grupos paralelos en dos ramas controlado por placebo doble ciego con un período de tratamiento activo de 26 semanas (o 6 meses) (relación de asignación 3:1) de RVX-208 a una dosis diaria de 200 mg o dosis igual de placebo a pacientes con un nivel bajo de HDL-c que requerían angiografía coronaria para verificar una indicación clínica. En total, se inscribieron 324 pacientes.

El estudio ASSURE I fue diseñado para caracterizar los efectos tempranos de la síntesis de ApoA-I con RVX-208 en la enfermedad aterosclerótica coronaria cuando se administra a pacientes con enfermedad arterial coronaria y que tienen un nivel bajo de HDL-c, tal como se evalúa mediante el uso de ultrasonido intravascular (IVUS) además de terapia de fondo estándar, inclusive, de modo no taxativo, estatinas.

El objetivo era evaluar el efecto de RVX-208 sobre el cambio de carga de aterosclerosis coronaria, según se mide mediante porcentaje en volumen de ateroma (PAV) y volumen total de ateroma (TAV) en pacientes con enfermedad arterial coronaria con un nivel bajo de HDL-c y que requerían de angiografía para una indicación clínica. El criterio de inclusión para el ensayo ASSURE era de hombres con un valor de HDL al comienzo del estudio <40 y mujeres con un valor de HDL al comienzo del estudio <45 , donde ambos valores se consideran bajos de acuerdo con pautas clínicas. El valor al comienzo del estudio de mediana de HDL para todos los pacientes era de 39 mg/dL.

Se midió el cambio de mediana del porcentaje de volumen de ateroma (PAV) en pacientes tratados con RVX-208 + rosuvastatina en comparación con RVX-208 + atorvastatina en pacientes con valor bajo de mediana de HDL al comienzo del estudio (<39 mg/dL) y pacientes con valor de HDL por encima de la mediana (>39 mg/dL). La Figura 1 muestra que en los pacientes que comenzaron el estudio con un valor de HDL por debajo de la mediana, el PAV aumentó un 0,19 % en pacientes tratados con RVX-208 + atorvastatina, en comparación con una disminución del

PAV del 1,43 % en pacientes tratados con RVX-208 + rosuvastatina. En los pacientes que comenzaron el estudio con un valor de HDL por encima de la mediana, el PAV aumentó un 0,14% en pacientes tratados con RVX-208 + atorvastatina, en comparación con una disminución del PAV del 0,27% en pacientes tratados con RVX-208 + rosuvastatina. El tratamiento con RVX-208 + rosuvastatina mostró efectos superiores en comparación con el tratamiento con RVX-208 + atorvastatina para aterosclerosis coronaria (Figura 1), independientemente del nivel de HDL al comienzo del estudio.

El cambio de mediana del porcentaje de volumen de ateroma (PAV) se midió en (1) todos los pacientes que recibieron RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (2) solamente los pacientes que recibieron RVX-208 + rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio) y (3) solamente los pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana que recibieron dosificación con RVX-208 + rosuvastatina. (Figura 2). Los efectos más dramáticos se observaron en el grupo de pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y que fueron tratados con RVX-208 + rosuvastatina (1,64 % de disminución del PAV).

El cambio de mediana del volumen total de ateroma (TAV) se midió en (1) todos los pacientes con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (2) solamente los pacientes con dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (sin importar los valores de mediana de HDL) y (3) solamente los pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y que recibieron dosificación con RVX-208 + rosuvastatina. (Figura 3). Los efectos más dramáticos se observaron en el grupo de pacientes con HDL por debajo de la mediana y que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (13,35% de disminución del TAV).

El cambio de mediana del porcentaje de volumen de ateroma (PAV) se midió en (1) todos los pacientes que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina; (2) pacientes que recibieron dosificación con placebo + rosuvastatina o placebo + atorvastatina; (3) pacientes que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (4) pacientes que recibieron dosificación con placebo + rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (5) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y recibieron RVX-208 + rosuvastatina; y (6) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y

recibieron placebo + rosuvastatina (Figura 4). Los efectos más dramáticos se observaron en el grupo de pacientes con HDL por debajo de la mediana al comienzo del estudio y que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (2,04% de disminución del PAV).

El cambio de mediana del volumen total de ateroma (TAV) se midió en (1) todos los pacientes que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina; (2) pacientes que recibieron dosificación con placebo + rosuvastatina o placebo + atorvastatina; (3) pacientes que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (4) pacientes que recibieron dosificación con placebo + rosuvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (5) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y recibieron RVX-208 + rosuvastatina; y (6) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y recibieron placebo + rosuvastatina (Figura 5). Los efectos más dramáticos se observaron en el grupo de pacientes con HDL por debajo de la mediana al comienzo del estudio y que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina (15,95% de disminución del TAV). RVX-208 + rosuvastatina mostró efectos mejorados sobre la aterosclerosis coronaria (Figuras 4 y 5), que no se observó para la rosuvastatina sola.

El porcentaje de eventos vasculares adversos graves (MAVE) se midió en pacientes que recibieron (1) RVX-208 + rosuvastatina en comparación con rosuvastatina sola y (2) para RVX-208 + atorvastatina en comparación con atorvastatina sola. La Figura 6 muestra que la tasa de MAVE fue inferior en pacientes que recibieron dosificación de RVX-208 + rosuvastatina en comparación con rosuvastatina sola, y también que la tasa de MAVE fue inferior en pacientes que recibieron dosificación con RVX-208 + atorvastatina en comparación con atorvastatina sola.

El porcentaje de MAVE se midió en (1) pacientes que recibieron dosificación con rosuvastatina sola o atorvastatina sola; (2) pacientes que recibieron RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina (sin importar los valores de HDL al comienzo del estudio); (3) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y recibieron dosificación de rosuvastatina + placebo; y (4) pacientes que comenzaron el estudio con HDL por debajo de la mediana y recibieron dosificación con RVX-208 + rosuvastatina. La Figura 7 muestra que la frecuencias de MAVE en pacientes tratados con rosuvastatina sola o atorvastatina sola fue de 13,8 %, mientras que la tasa de MAVE en pacientes tratados con RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina fue de 7,4 %. En los pacientes con HDL al

comienzo del estudio por debajo de 39 mg/dL, la frecuencia de MAVE fue de 17,4 % en los pacientes tratados con rosuvastatina y atorvastatina solas, mientras que la tasa de MAVE fue de 1,6% en pacientes tratados con RVX-208 + rosuvastatina o RVX-208 + atorvastatina. El tratamiento con RVX-208 + rosuvastatina también redujo los eventos vasculares adversos más que RVX-208 + atorvastatina (Figura 6), y este efecto fue incluso más pronunciado en la población con HDL-c al comienzo del estudio por debajo de la mediana (Figura 7).

El cambio de mediana en el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) se midió en (1) pacientes que recibieron dosificación de rosuvastatina sola y (2) en pacientes que recibieron RVX-208 + varias dosificaciones de rosuvastatina. La Figura 8 muestra que los pacientes con dosificación de 40 mg de rosuvastatina sin RVX-208 tuvieron una disminución de PAV de 1,30 % después de 104 semanas. Los pacientes con dosificación de RVX-208 + todas las dosificaciones de rosuvastatina (5+10+20 mg), experimentaron una disminución de PAV de 1,43 % después de 26 semanas. En los pacientes que recibieron dosificación con RVX-208 + rosuvastatina (10 mg), el PAV disminuyó un 1,43 % después de 26 semanas. En los pacientes que recibieron dosificación con RVX-208 + rosuvastatina (20 mg), el PAV disminuyó un 2,04% después de 26 semanas.

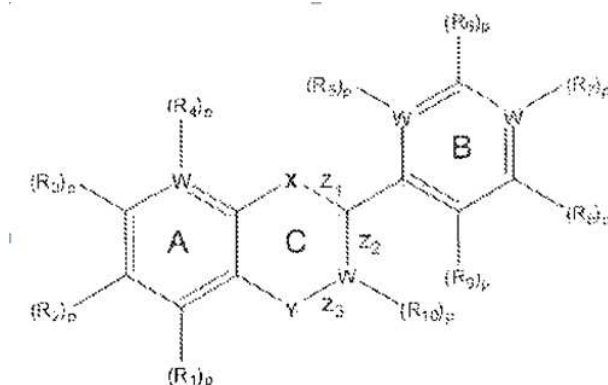
Estos datos muestran que el tratamiento con RVX-208 + rosuvastatina fue el más eficaz en la aterosclerosis coronaria en la población con HDL-c al comienzo del estudio por debajo de la mediana (<39 mg/dL), donde la rosuvastatina sola no fue tan eficaz. En comparación con un ensayo anterior de IVUS (ASTEROID), la combinación de RVX-208 + rosuvastatina en la población con HDL-c al comienzo del estudio por debajo de la mediana fue más eficaz para reducir la aterosclerosis coronaria en un período de tiempo menor(6 meses) y con una dosis inferior (20 mg) de rosuvastatina (Figura 8).

Todos los documentos, publicaciones, manuales, artículos, patentes, resúmenes, referencias y otros materiales citados en la presente se incorporan mediante esta referencia en su totalidad. Otras modalidades de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica al considerar la memoria descriptiva y la puesta en práctica de la invención descrita en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren como ilustrativos únicamente, donde el alcance y espíritu verdaderos de la invención se indican mediante las reivindicaciones que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es N;

Y es CO;

cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, halógeno e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_5 y R_9 es hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, amida, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

R_{10} es hidrógeno;

cada W se selecciona independientemente de C y N, donde si W es N, entonces p es 0 o 1, y si W es C, entonces p es 1 ;

para W- $(R_{10})_p$, W es N y p es 1;

para W- $(R_7)_p$, W es C y p es 1;

para W- $(R_4)_p$, W es C, p es 1 y R_4 es H, o W es N y p es 0;

para $(R_1)_p$, p es 1;

para $(R_2)_p$, p es 1;

para $(R_3)_p$, p es 1 ;

para $(R_6)_p$, p es 1;

para $(R_8)_p$, p es 1 ;

para $(R_9)_p$, p es 1 ;

Z_1 es un enlace doble, y cada uno de Z_2 y Z_3 es un enlace simple;

con la condición de que si R_1 es hidrógeno, entonces R_3 es alcoxi;

con la condición de que si R_3 es hidrógeno, entonces R_1 se selecciona de amino y alcoxi;

con la condición de que si R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo y alcoxi, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino y halógeno.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 5-20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100-300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 5 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 5 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 10 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 10 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 15 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 15 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un

compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es rosuvastatina cálcica.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 1,0-4,0 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100-300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 1 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 1 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 2 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 2 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 4 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 100 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

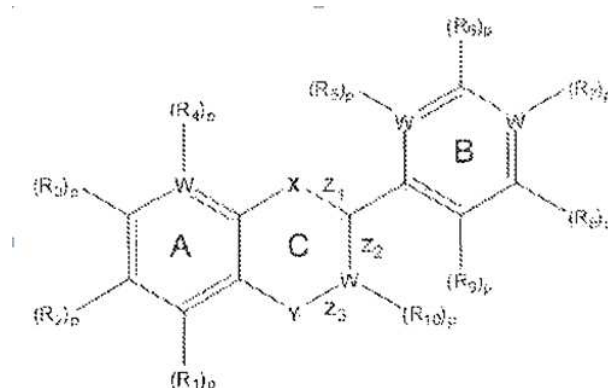
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 4 mg de

pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende 4 mg de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 300 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

21. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13-20, donde la sal farmacéuticamente aceptable de pitavastatina es pitavastatina cálcica.

22. Un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con colesterol y lípidos que comprende coadministrar cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es N;

Y es CO;

cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, halógeno e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_5 y R_9 es hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, amida, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

R_{10} es hidrógeno;

cada W se selecciona independientemente de C y N, donde si W es N, entonces p es 0 o 1, y si W es C, entonces p es 1;

para $W-(R_{10})_p$, W es N y p es 1;

para $W-(R_7)_p$, W es C y p es 1;

para $W-(R_4)_p$, W es C, p es 1 y R_4 es H, o W es N y p es 0;

para $(R_1)_p$, p es 1;

para $(R_2)_p$, p es 1;

para $(R_3)_p$, p es 1;

para $(R_6)_p$, p es 1;

para $(R_8)_p$, p es 1;

para $(R_9)_p$, p es 1;

Z_1 es un enlace doble, y cada uno de Z_2 y Z_3 es un enlace simple;

con la condición de que si R_1 es hidrógeno, entonces R_3 es alcoxi;

con la condición de que si R_3 es hidrógeno, entonces R_1 se selecciona de amino y alcoxi;

con la condición de que si R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo y alcoxi, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino y halógeno.

23. El método de la reivindicación 22, donde el trastorno es un trastorno cardiovascular.

24. El método de la reivindicación 22, donde el trastorno es un trastorno cerebrovascular.

25. El método de la reivindicación 22, donde el trastorno es un trastorno vascular periférico.

26. El método de la reivindicación 22, donde el trastorno es un trastorno vascular del lecho renal.

27. El método de la reivindicación 22, donde el trastorno relacionado con colesterol o lípidos es un trastorno metabólico.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-27, donde el trastorno es aterosclerosis.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce la aterosclerosis

en el paciente.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 28 o la reivindicación 29, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este inhibe o retrasa la evolución de la aterosclerosis en el paciente.

31. El método de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 28-30, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de estas y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce el porcentaje de volumen de ateroma y/o el volumen total de ateroma.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde la coadministración de las cantidades farmacéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce la incidencia de eventos vasculares adversos graves en el paciente.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 5-20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100-300 mg.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 15 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 40, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 42, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran una vez al día.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-42, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran dos veces al día.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-42, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra una vez al día y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable se administra dos veces al día.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-45, donde el paciente tiene HDL < 39 mg/dL al comienzo del tratamiento con rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

47. El método de la reivindicación 46, que comprende la coadministración de 10-20 mg/día de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

48. El método de la reivindicación 46, que comprende la coadministración de 20 mg/día de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-48, donde la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es rosuvastatina cálcica.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1-4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100-300 mg.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 57, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición.

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 57, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 59, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran una vez al día.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 59, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran dos veces al día.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 59, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra una vez al día y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable se administra dos veces al día.

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 o 50 a 62, donde el paciente tiene HDL < 39 mg/dL al comienzo del tratamiento con pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

64. El método de la reivindicación 63, que comprende la coadministración de 1-4 mg/día de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

65. El método de la reivindicación 63, que comprende la coadministración de 4 mg/día de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 22-32 o 50-65, donde la sal farmacéuticamente aceptable de pitavastatina es pitavastatina cálcica.

67. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o el método de cualquiera de las reivindicaciones 22-66, donde la composición de la Fórmula I se selecciona de:

2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

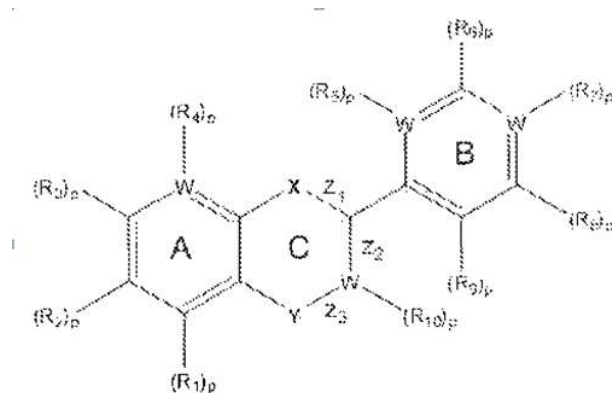
5,7-dimetoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetamida;
 2-(3-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)-2-hidroxiacetamida;
 Ácido 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acético;
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)-2-hidroxiacetamida;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxi-pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-(2-metoxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 (E)-N'-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilformimidamida;
 2-(4-(benciloxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 Ácido 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metoxifenoxi)acético;
 Propilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 Metilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea;

2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 Ácido 2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acético;
 2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acetamida;
 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(5,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etanol;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilquinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 6-bromo-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(piridin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(dimetilamino)piridin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-1-metilquinazolin-4(1H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 5-hidroxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;
 3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida;
 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
 Ácido 3-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)propanoico;

5,7-dimetoxi-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 Ciclohexilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutir amida;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea; y
 3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)1,1-dimetilurea.

68. El uso de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis u otro trastorno relacionado con colesterol o lípidos, donde:

X es N;

Y es CO;

cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, halógeno e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_5 y R_9 es hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, amida, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

R_{10} es hidrógeno;

cada W se selecciona independientemente de C y N , donde si W es N , entonces p es 0 o 1, y si W es C , entonces p es 1;

para $W-(R_{10})_p$, W es N y p es 1;

para $W-(R_7)_p$, W es C y p es 1;

para $W-(R_4)_p$, W es C , p es 1 y R_4 es H , o W es N y p es 0;

para $(R_1)_p$, p es 1;

para $(R_2)_p$, p es 1;

para $(R_3)_p$, p es 1;

para $(R_6)_p$, p es 1;

para $(R_8)_p$, p es 1;

para $(R_9)_p$, p es 1;

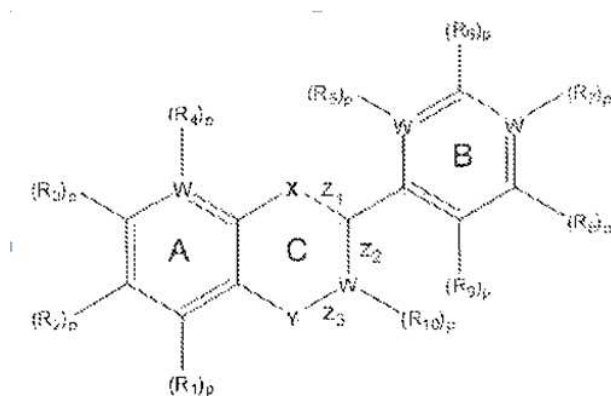
Z_1 es un enlace doble, y cada uno de Z_2 y Z_3 es un enlace simple;

con la condición de que si R_1 es hidrógeno, entonces R_3 es alcoxi;

con la condición de que si R_3 es hidrógeno, entonces R_1 se selecciona de amino y alcoxi;

con la condición de que si R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo y alcoxi, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino y halógeno.

69. El uso de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este para tratar o prevenir un trastorno relacionado con colesterol o lípidos, donde:

X es N;

Y es CO;

cada uno de R_1 y R_3 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo, amino, halógeno e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino, halógeno e hidrógeno;

cada uno de R_5 y R_9 es hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, amida, alquilo, hidroxilo y alcoxi;

R_{10} es hidrógeno;

cada W se selecciona independientemente de C y N, donde si W es N, entonces p es 0 o 1, y si W es C, entonces p es 1;

para $W-(R_{10})_p$, W es N y p es 1;

para $W-(R_7)_p$, W es C y p es 1;

para $W-(R_4)_p$, W es C, p es 1 y R_4 es H, o W es N y p es 0;

para $(R_1)_p$, p es 1 ;

para $(R_2)_p$, p es 1;

para $(R_3)_p$, p es 1 ;

para $(R_6)_p$, p es 1 ;

para $(R_8)_p$, p es 1;

para $(R_9)_p$, p es 1;

Z_1 es un enlace doble, y cada uno de Z_2 y Z_3 es un enlace simple;

con la condición de que si R_1 es hidrógeno, entonces R_3 es alcoxi;

con la condición de que si R_3 es hidrógeno, entonces R_1 se selecciona de amino y alcoxi;

con la condición de que si R_7 se selecciona de alquilo, hidroxilo y alcoxi, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, amino y halógeno.

70. El uso de la reivindicación 69, donde el trastorno es un trastorno cardiovascular.

71. El uso de la reivindicación 69, donde el trastorno es un trastorno cerebrovascular.

72. El uso de la reivindicación 69, donde el trastorno es un trastorno vascular

periférico.

73. El uso de la reivindicación 69, donde el trastorno es un trastorno vascular del lecho renal.

74. El uso de la reivindicación 69, donde el trastorno relacionado con colesterol o lípidos es un trastorno metabólico.

75. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-74, donde el trastorno es aterosclerosis.

76. El uso de acuerdo con la reivindicación 75, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce la aterosclerosis en el paciente.

77. El uso de acuerdo con la reivindicación 75 o la reivindicación 76, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este inhibe o retrasa la evolución de la aterosclerosis en el paciente.

78. El uso de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 75-77, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce el porcentaje de volumen de ateroma y/o el volumen total de ateroma.

79. El uso de acuerdo con la cualquiera de las reivindicaciones 75-77, donde la coadministración de las cantidades terapéuticamente eficaces de rosuvastatina o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este reduce la incidencia de eventos vasculares adversos en el paciente.

80. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de

esta es de 5-20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100-300 mg.

81. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

82. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 5 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

83. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

84. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 10 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

85. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 15 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

86. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

87. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 80, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 20 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

88. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 87, donde la rosuvastatina o

una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición.

89. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 87, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

90. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-88, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran una vez al día.

91. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 89, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran dos veces al día.

92. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-89, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra una vez al día y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable se administra dos veces al día.

93. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-92, donde el paciente tiene HDL < 39 mg/dL al comienzo del tratamiento con rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

94. El uso de la reivindicación 93, que comprende la coadministración de 10-20 mg/día de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

95. El uso de la reivindicación 93, que comprende la coadministración de 20 mg/día de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

96. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-95, donde la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es rosuvastatina cálcica.

97. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1-4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100-300 mg.

98. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

99. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 1 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

100. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

101. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 2 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

102. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 100 mg.

103. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 200 mg.

104. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 4 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de 300 mg.

105. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-104, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como una única composición.

106. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-104, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran como composiciones separadas.

107. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-106, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran una vez al día.

108. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-106, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran dos veces al día.

109. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-106, donde la pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra una vez al día y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable se administra dos veces al día.

110. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79 o 97-109, donde el paciente tiene HDL < 39 mg/dL al comienzo del tratamiento con pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

111. El uso de la reivindicación 110, que comprende la coadministración de 1-4 mg/día de pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200 mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

112. El uso de la reivindicación 110, que comprende la coadministración de 4 mg/día de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 200

mg/día de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

113. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-79 y 97-112, donde la sal farmacéuticamente aceptable de pitavastatina es pitavastatina cálcica.

114. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 69-113, donde el compuesto de la Formula I se selecciona de:

2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetamida;
 2-(3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)-2-hidroxiacetamida;
 Ácido 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)acético;
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)-2-hidroxiacetamida;
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-hidroxi-3-(2-hidroxietil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxi-pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-(2-metoxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 (E)-N'-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenil)-N,N-dimetilformimidamida;
 2-(4-(benciloxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 Ácido 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metoxifenoxi)acético;
 Propilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 Metilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metil

benzamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida;

1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea;

1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea;

2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)quinazolin-4(3H)-ona;

Ácido 2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acético;

2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)acetamida;

2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(5,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etanol;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilquinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

6-bromo-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxi-2-(piridin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(dimetilamino)piridin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-1-metilquinazolin-4(1H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5-hidroxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida;
 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil) bencenosulfonamida;
 Ácido 3-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenil)propanoico;
 5,7-dimetoxi-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 Ciclohexilcarbamato de
 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea; y
 3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea.



(51) International Patent Classification:

A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2014/002560

(22) International Filing Date:

21 August 2014 (21.08.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/868,382 21 August 2013 (21.08.2013) US

(71) Applicant: **RESVERLOGIX CORP.** [CA/CA]; 300,
 4820 Richard Road SW, Calgary, AB T3E 6L1 (CA).

(72) Inventors: **LEBIODA, Kenneth, Eugene**; 216 Elbow Ridge Haven S.W., Calgary, AB T3Z 3T2 (CA). **JOHANSSON, Jan, Ove**; 10 Duberstein Drive, San Ramon, CA 94583 (US). **GORDON, F., Allan**; 25 King Avenue, Piedmont, CA 94611 (US). **CHIACCHIA, Fabrizio, Simone**; 4824 Nelson Rd NW, Calgary, AB T2K 2L9 (CA). **HALLIDAY, Christopher, Ross, Armstrong**; 3335 Lakeside Cr. SW, Calgary, AB T3E 6A7 (CA). **KULIKOWSKI, Ewelina, B.**; 31100 Siwft Creek Terrace, Calgary, AB T3Z 0B7 (CA).

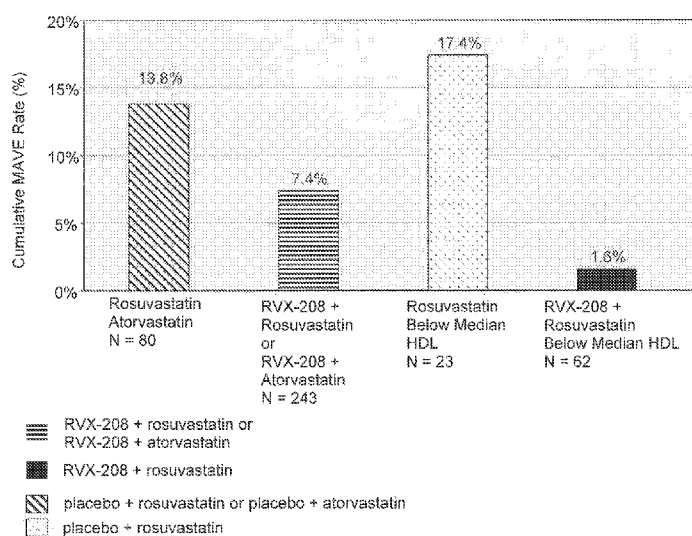
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS AND THERAPEUTIC METHODS FOR ACCELERATED PLAQUE REGRESSION

Figure 7



(57) Abstract: The invention comprises methods for treating and/or preventing cardiovascular, cholesterol, and lipid related disorders, including atherosclerosis, through co-administration of therapeutically effective amounts of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and rosuvastatin or pravastatin or a pharmaceutically acceptable salt of rosuvastatin or pitavastatin. The invention further provides compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically effective amount of or pitavastatin or a pharmaceutically acceptable salt of rosuvastatin or pitavastatin.

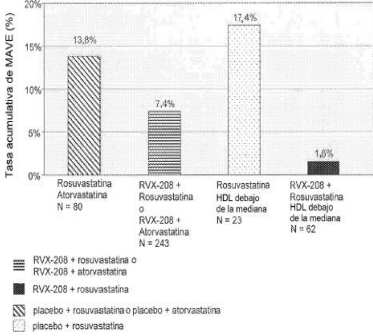


TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(88) Date of publication of the international search report:
2 July 2015

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐												
(21) No. de solicitud: (51) Clasificación Internacional: A61K 31/517		Figura 7  <table border="1"><caption>Data for Figura 7</caption><thead><tr><th>Grupo</th><th>Tasa acumulativa de MAVE (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Rosuvastatina Atorvastatina N = 80</td><td>13.8%</td></tr><tr><td>RVX-208 + Rosuvastatina o RVX-208 + Atorvastatina N = 243</td><td>7.4%</td></tr><tr><td>Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 23</td><td>17.4%</td></tr><tr><td>RVX-208 + Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 62</td><td>1.8%</td></tr></tbody></table>	Grupo	Tasa acumulativa de MAVE (%)	Rosuvastatina Atorvastatina N = 80	13.8%	RVX-208 + Rosuvastatina o RVX-208 + Atorvastatina N = 243	7.4%	Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 23	17.4%	RVX-208 + Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 62	1.8%
Grupo	Tasa acumulativa de MAVE (%)											
Rosuvastatina Atorvastatina N = 80	13.8%											
RVX-208 + Rosuvastatina o RVX-208 + Atorvastatina N = 243	7.4%											
Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 23	17.4%											
RVX-208 + Rosuvastatina HDL debajo de la mediana N = 62	1.8%											
(71) Solicitante(s): RESVERLOGIX CORP.												
(72) Inventor(es): LEBIODA, Kenneth, Eugene; JOHANSSON, Jan, Ove; GORDON, F., Allan; CHIACCHIA, Fabrizio, Simone; HALLIDAY, Christopher, Ross, Armstrong y KULIKOWSKI, Ewelina, B.												
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE												
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País									
	61/868,382	21-08-13	US									
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-14 No. de solicitud: PCT/IB2014/002560		(87) Publicación internacional Fecha: 26-02-2015 No. Publicación: WO 2015/025228 A3										
(54) Título: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACCELERADA DE PLACA"												
(57) Resumen – Sector(es):												
Resumen: La presente invención comprende métodos para tratar y/o prevenir trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol y lípidos, inclusive la aterosclerosis, mediante la coadministración de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y rosuvastatina o pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina. La invención proporciona además composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad terapéuticamente eficaz de o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de este de rosuvastatina o pitavastatina. Sector: Salud, Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos.												

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) No. de solicitud: (51) Clasificación Internacional: A61K 31/517		(22) Fecha de solicitud: 29-02-16	
(71) Solicitante(s): RESVERLOGIX CORP.			
(72) Inventor(es): LEBIODA, Kenneth, Eugene; JOHANSSON, Jan, Ove; GORDON, F., Allan; CHIACCHIA, Fabrizio, Simone; HALLIDAY, Christopher, Ross, Armstrong y KULIKOWSKI, Ewelina, B.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/868,382	21-08-13	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-14 No. de solicitud: PCT/IB2014/002560		(87) Publicación internacional Fecha: 26-02-2015 No. publicación: WO 2015/025228 A3	
(54) Título: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACCELERADA DE PLACA"			

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 31/517	
(22) Fecha de solicitud: 29-02-16				(71) Solicitante(s): RESVERLOGIX CORP.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): LEBIODA, Kenneth, Eugene; JOHANSSON, Jan, Ove; GORDON, F., Allan; CHIACCHIA, Fabrizio, Simone; HALLIDAY, Christopher, Ross, Armstrong y KULIKOWSKI, Ewelina, B.	
	61/868,382	21-08-13	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-16			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 26-02-2015	
	Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-14			No. publicación: WO 2015/025228 A3	
	No. de solicitud: PCT/IB2014/002560				
54) Título:					
“COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACELERADA DE PLACA”					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente invención comprende métodos para tratar y/o prevenir trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol y lípidos, inclusive la aterosclerosis, mediante la coadministración de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y rosuvastatina o pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina. La invención proporciona además composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad terapéuticamente eficaz de o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de este de rosuvastatina o pitavastatina.

Sector: Salud, Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

To: MCDONELL, LESLIE A. Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner LLP 901 New York Avenue N.W. Washington, District of Columbia United States of America, 20001

Date of mailing <i>(day/month/year)</i>	19 March 2015 (19-03-2015)
--	----------------------------

Applicant's or agent's file reference 9741.22-304
--

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
--

International application No. PCT/IB2014/002560	International filing date <i>(day/month/year)</i> 21 August 2014 (21-08-2014)	Priority date <i>(day/month/year)</i> 21 August 2013 (21-08-2013)
---	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 31/517 (2006.01), A61K 31/47 (2006.01), A61K 31/505 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), A61P 9/10 (2006.01)
--

Applicant RESVERLOGIX CORP.

1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43<i>bis</i>.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1<i>bis</i>(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220.
--

Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Date of completion of this opinion 18 March 2015 (18-03-2015)	Authorized officer Lu Jiang (819) 934-6738
---	--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2014/002560

Box No. I

Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2014/002560

Box No. III **Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claim Nos. 22-66 and 67 (in part)

because:

☒ the said international application, or the said claim Nos. 22-66 and 67 (in part) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims 22-66 and 67 (in part) are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Searching Authority is not required to examine under Rule 67.1(iv) of the PCT. Moreover, this Authority has established a written opinion based on the alleged use of the product defined in claims 22-66 and 67 (in part).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																																	
1. Statement	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; vertical-align: top;">Novelty (N)</td> <td style="width: 45%; vertical-align: top;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table> </td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Inventive step (IS)</td> <td style="vertical-align: top;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table> </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Industrial applicability (IA)</td> <td style="vertical-align: top;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td>None</td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table> </td> <td></td> </tr> </table>	Novelty (N)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims			NO		Inventive step (IS)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims			NO		Industrial applicability (IA)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td>None</td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims	None		NO	
Novelty (N)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims			NO																									
Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES																															
Claims			NO																															
Inventive step (IS)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims			NO																									
Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES																															
Claims			NO																															
Industrial applicability (IA)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Claims</td> <td style="width: 30%;">1-21, 67 (in part) and 68-114</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 40%; text-align: right;">YES</td> </tr> <tr> <td>Claims</td> <td>None</td> <td></td> <td style="text-align: right;">NO</td> </tr> </table>	Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES	Claims	None		NO																									
Claims	1-21, 67 (in part) and 68-114		YES																															
Claims	None		NO																															
2. Citations and explanations:	Prior Art D1 US 8,053,440 B2 (HANSEN) 8 November 2011 (08-11-2011) D2 WO 2012/112531 A1 (JACKOWSKI et al) 23 August 2012 (23-08-2012) D3 NZ 556,545 A (DAMON et al) 31 March 2009 (31-03-2009) D1 discloses RVX-208 for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder such as atherosclerosis. D2 discloses the combination of statins (<i>e.g.</i>, rosuvastatin and pitavastatin) and Omega 3 fatty acids for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder such as atherosclerosis. D3 discloses the combination of HMG CoA reductase inhibitors (<i>e.g.</i>, rosuvastatin and pitavastatin) and a glucagon-like peptide-1 agonist for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder such as atherosclerosis. Alleged Invention The present invention is directed to the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I for the treatment or prevention of a cholesterol- or lipid-related disorder. Novelty None of D1-D3 discloses the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I and their use for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder, therefore claims 1-21, 67 (in part) and 68-114 are novel and comply with PCT Article 33(2). Claims 22-66 and 67 (in part) relate to subject-matter that this authority is not required to search in view of rule 39.1 of the PCT. As no search has been performed on the subject-matter of these claims, no comment is made regarding their novelty. As noted in Box III, this authority has nevertheless conducted a search based on the alleged use of the product. In the opinion of this authority, had claims 22-66 and 67 (in part) been made to such a use, they would meet the requirement for novelty because none of D1-D3 discloses the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I and their use for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder. (Continued in Supplemental Box)																																	

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2014/002560

Box No. VI **Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO 2015/025226 A2	26 February 2015 (26-02-2015)	21 August 2014 (21-08-2014)	21 August 2013 (21-08-2013)

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 62 and 109 do not comply with Article 6 and Rule 6.4(b) of the PCT. The scope of both claims is outside the scope of claims 58 and 105 from which they depend, respectively, because claims 58 and 105 define a single composition whereas claims 62 and 109 are directed to more than a single composition.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box No. V

Inventive Step

Although **D1** discloses compounds of Formula I for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder and each of **D2** and **D3** discloses the combinations of HMG CoA reductase inhibitors (*e.g.*, rosuvastatin or pitavastatin) and another active agent in treating a cholesterol- or lipid-related disorder, none of **D1-D3** discloses or even suggests the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I and their surprisingly and significantly better results for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder (see paragraph [024] of the description). Therefore, the subject matter of claims 1-21, 67 (in part) and 68-114 is inventive and complies with PCT Article 33(3).

Claims 22-66 and 67 (in part) relate to subject-matter that this authority is not required to search in view of rule 39.1 of the PCT. As no search has been performed on the subject-matter of these claims, no comment is made regarding their inventive step. As noted in Box III, this authority has nevertheless conducted a search based on the alleged use of the product. In the opinion of this authority, had claims 22-66 and 67 (in part) been made to such a use, they would meet the requirement for inventive step because none of **D1-D3** discloses or even suggests the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I and their surprisingly and significantly better results for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder (see paragraph [024] of the description).

Industrial Applicability

As no unified standard exists among the PCT contracting states as to whether methods of medical treatment have industrial applicability, and since “use” claims may be interpreted in some states as being methods, no opinion is rendered in respect of industrial applicability of such “use” claims.

Claims 1-21, 67 (in part) and 68-114 are related to the combinations of rosuvastatin or pitavastatin and a compound of Formula I and their use for the treatment of a cholesterol- or lipid-related disorder. This could represent an industrial applicability and thus these claims comply with PCT Article 33(4).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9741.22-304	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
International application No. PCT/IB2014/002560	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 August 2014 (21-08-2014)	(Earliest)Priority date (<i>day/month/year</i>) 21 August 2013 (21-08-2013)
Applicant RESVERLOGIX CORP.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 7

☐ as suggested by the applicant.

☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2014/002560**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claim Nos.: 22-66 and 67 (in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22-66 and 67 (in part) are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Searching Authority is not required to search under Rule 39.1(iv) of the PCT. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims 22-66 and 67 (in part).
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2014/002560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: **A61K 31/517** (2006.01), **A61K 31/47** (2006.01), **A61K 31/505** (2006.01), **A61K 31/519** (2006.01), **A61P 9/10** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: **A61K 31/** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)

STN (compound search in Registry; CAPlus: combination search), QUESTEL (FAMPAT: rosuvastatin, pitavastatin, RVX-208, RVX, 208, atherosclerosis and Inventor search) and GOOGLE (rosuvastatin, pitavastatin, rvx-208, atherosclerosis, combination therapy)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2015/025226 A2 (LEBIODA et al) 26 February 2015 (26-02-2015) See the whole document.	1-114
A	US 8,053,440 B2 (HANSEN) 8 November 2011 (08-11-2011) See the whole document.	1-114
A	WO 2012/112531 A1 (JACKOWSKI et al) 23 August 2012 (23-08-2012) See the whole document.	1-114
A	NZ 556,545 A (DAMON et al) 31 March 2009 (31-03-2009) See the whole document.	1-114

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 March 2015 (02-03-2015)Date of mailing of the international search report
19 March 2015 (19-03-2015)Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001-819-953-2476

Authorized officer

Lu Jiang (819) 934-6738

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2014/002560

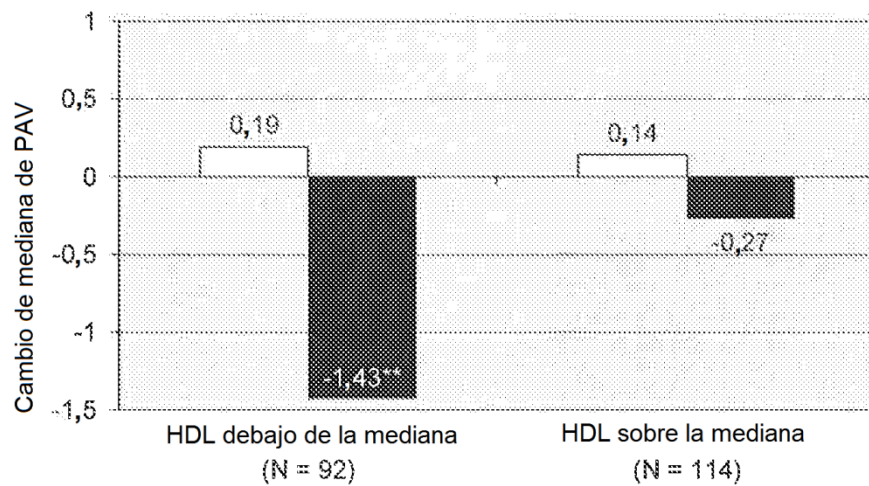
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2015025228A2	26 February 2015 (26-02-2015)	None	
US8053440B2	08 November 2011 (08-11-2011)	US2008188467A1 AU2007345526A1 AU2007345526A2 AU2007345526B2 CA2676984A1 CN101641339A CN101641339B DK2118074T3 EP2118074A1 EP2118074A4 EP2118074B1 ES2454966T3 HK1136283A1 JP2010517946A JP5236664B2 KR20100014845A KR101444489B1 MX2009008099A NZ579355A PT2118074E SI2118074T1 US2012015905A1 US8889698B2 WO2008092231A1	07 August 2008 (07-08-2008) 07 August 2008 (07-08-2008) 08 October 2009 (08-10-2009) 28 February 2013 (28-02-2013) 07 August 2008 (07-08-2008) 03 February 2010 (03-02-2010) 17 July 2013 (17-07-2013) 10 March 2014 (10-03-2014) 18 November 2009 (18-11-2009) 15 June 2011 (15-06-2011) 22 January 2014 (22-01-2014) 14 April 2014 (14-04-2014) 27 December 2013 (27-12-2013) 27 May 2010 (27-05-2010) 17 July 2013 (17-07-2013) 11 February 2010 (11-02-2010) 24 September 2014 (24-09-2014) 14 December 2009 (14-12-2009) 30 March 2012 (30-03-2012) 20 March 2014 (20-03-2014) 30 May 2014 (30-05-2014) 19 January 2012 (19-01-2012) 18 November 2014 (18-11-2014) 07 August 2008 (07-08-2008)
WO2012112531A1	23 August 2012 (23-08-2012)	WO2012112531A1 CA2827585A1 EP2675445A1 EP2814484A1 JP2014505732A US2013079310A1 US8951514B2 WO2013122620A1	23 August 2012 (23-08-2012) 23 August 2012 (23-08-2012) 25 December 2013 (25-12-2013) 24 December 2014 (24-12-2014) 06 March 2014 (06-03-2014) 28 March 2013 (28-03-2013) 10 February 2015 (10-02-2015) 22 August 2013 (22-08-2013)
NZ556545A	31 March 2009 (31-03-2009)	NZ556545A AR039090A1 AU2003209745A1 AU2003209745B2 BR0308613A CA2479880A1 CN1642559A CN101537182A ECSP045307A EP1523316A2 IL163929D0 JP2005526788A KR20050012720A MXPA04009227A NO20044487A NZ535386A PE02912004A1 PL371723A1 RU2004131535A TW200305415A TW200810743A US2004002519A1 US2007027197A1 WO03080070A2 WO03080070A3 ZA200407011A	31 March 2009 (31-03-2009) 09 February 2005 (09-02-2005) 08 October 2003 (08-10-2003) 17 May 2007 (17-05-2007) 01 March 2005 (01-03-2005) 02 October 2003 (02-10-2003) 20 July 2005 (20-07-2005) 23 September 2009 (23-09-2009) 26 October 2004 (26-10-2004) 20 April 2005 (20-04-2005) 18 December 2005 (18-12-2005) 08 September 2005 (08-09-2005) 02 February 2005 (02-02-2005) 26 November 2004 (26-11-2004) 20 December 2004 (20-12-2004) 31 August 2007 (31-08-2007) 02 July 2004 (02-07-2004) 27 June 2005 (27-06-2005) 10 June 2005 (10-06-2005) 01 November 2003 (01-11-2003) 01 March 2008 (01-03-2008) 01 January 2004 (01-01-2004) 01 February 2007 (01-02-2007) 02 October 2003 (02-10-2003) 25 March 2004 (25-03-2004) 31 January 2007 (31-01-2007)

COMPOSICIONES Y MÉTODOS TERAPÉUTICOS PARA LA REGRESIÓN ACELERADA DE PLACA

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

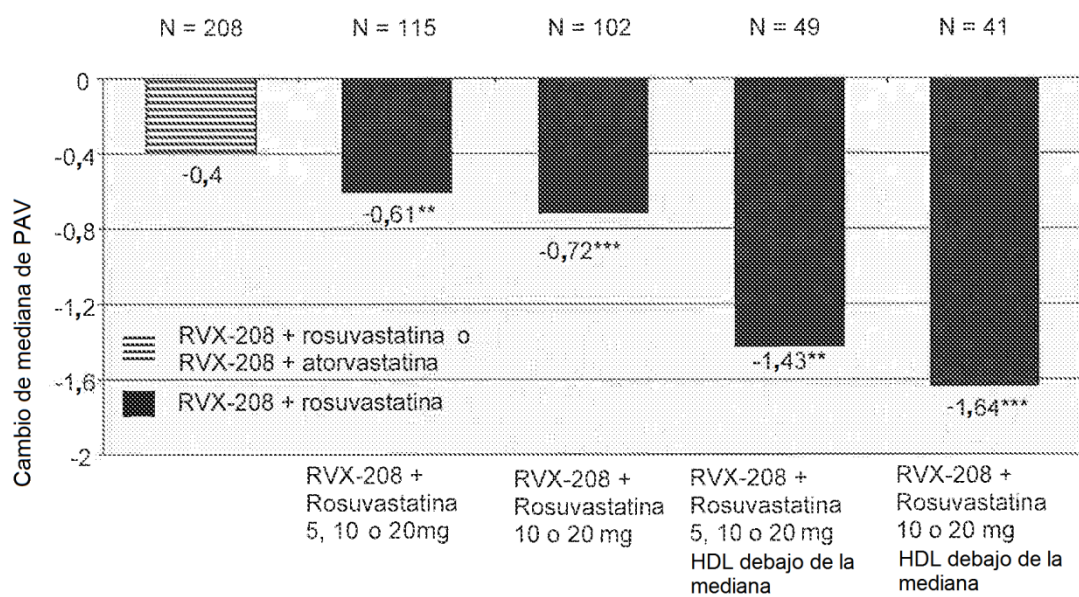
La presente invención comprende métodos para tratar y/o prevenir trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol y lípidos, inclusive la aterosclerosis, mediante la coadministración de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y rosuvastatina o pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina o pitavastatina. La invención proporciona además composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad terapéuticamente eficaz de o pitavastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de este de rosuvastatina o pitavastatina.

Sector: Salud, Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos.

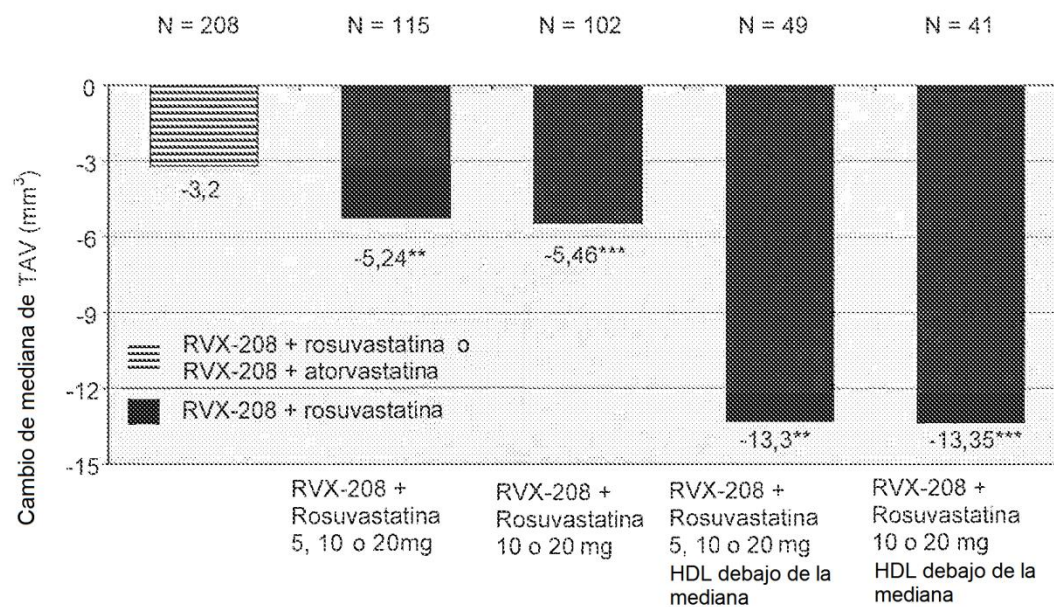
Figura 1

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el valor inicial

RVX-208 + Atorvastatina
RVX-208 + Rosuvastatina

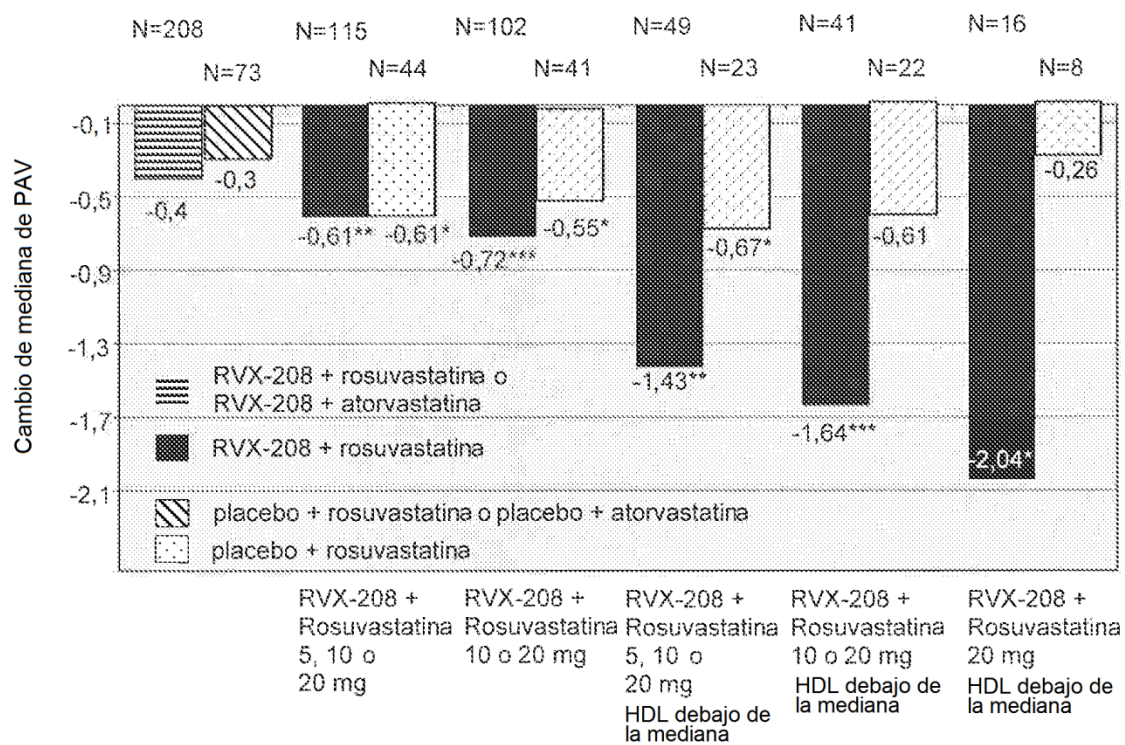
Figura 2

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el valor inicial

Figura 3

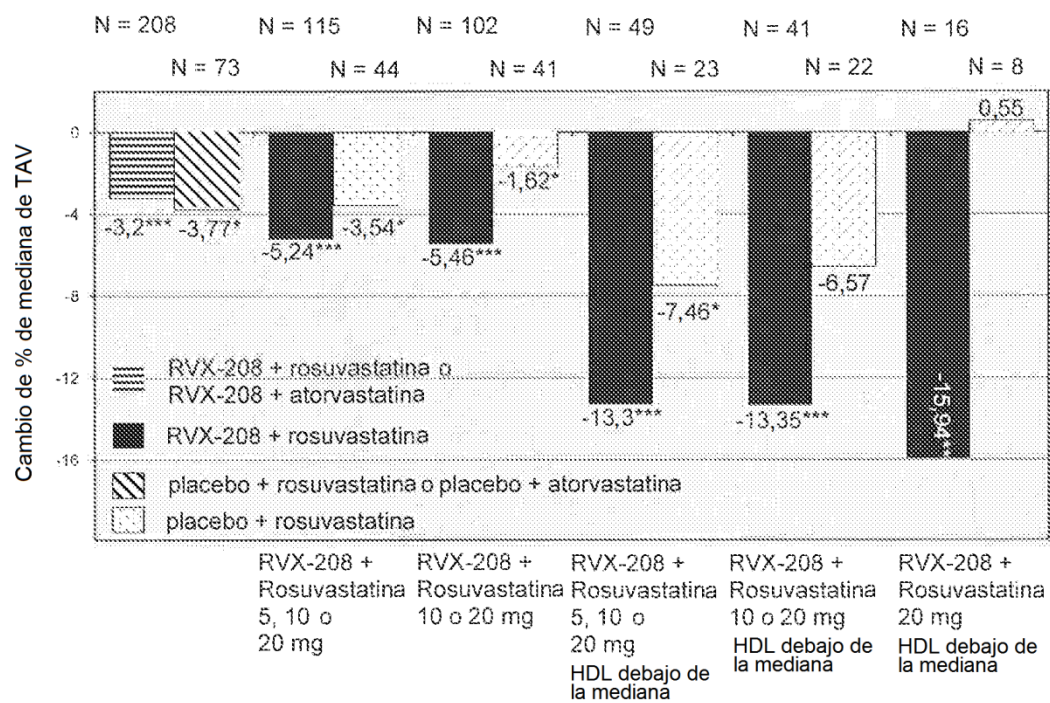
* p < 0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 en comparación con el valor inicial

Figura 4



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el valor inicial

Figura 5



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el valor inicial

Figura 6

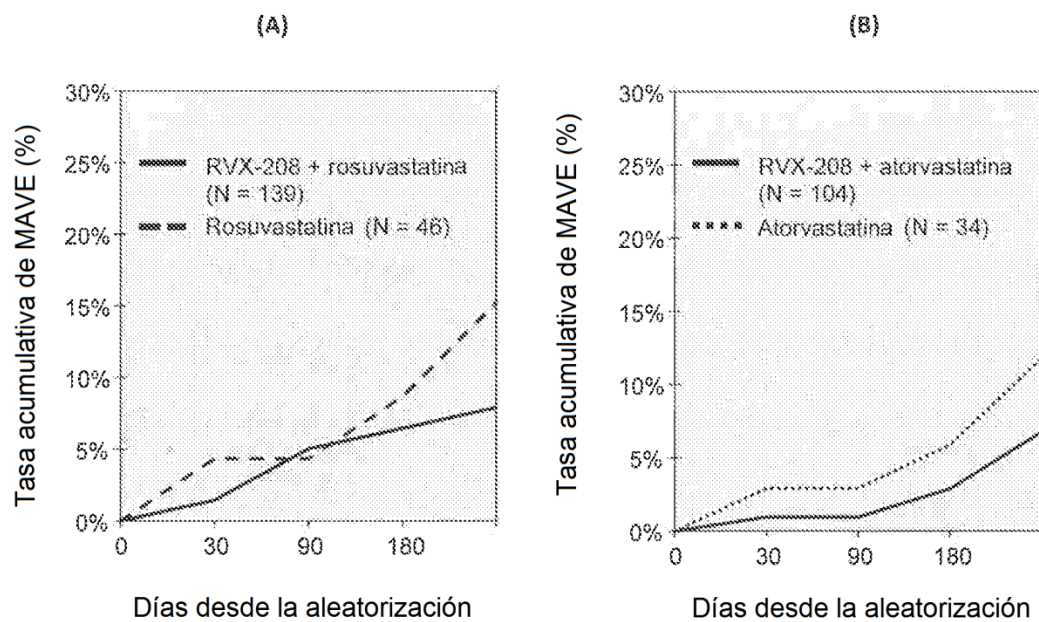


Figura 7

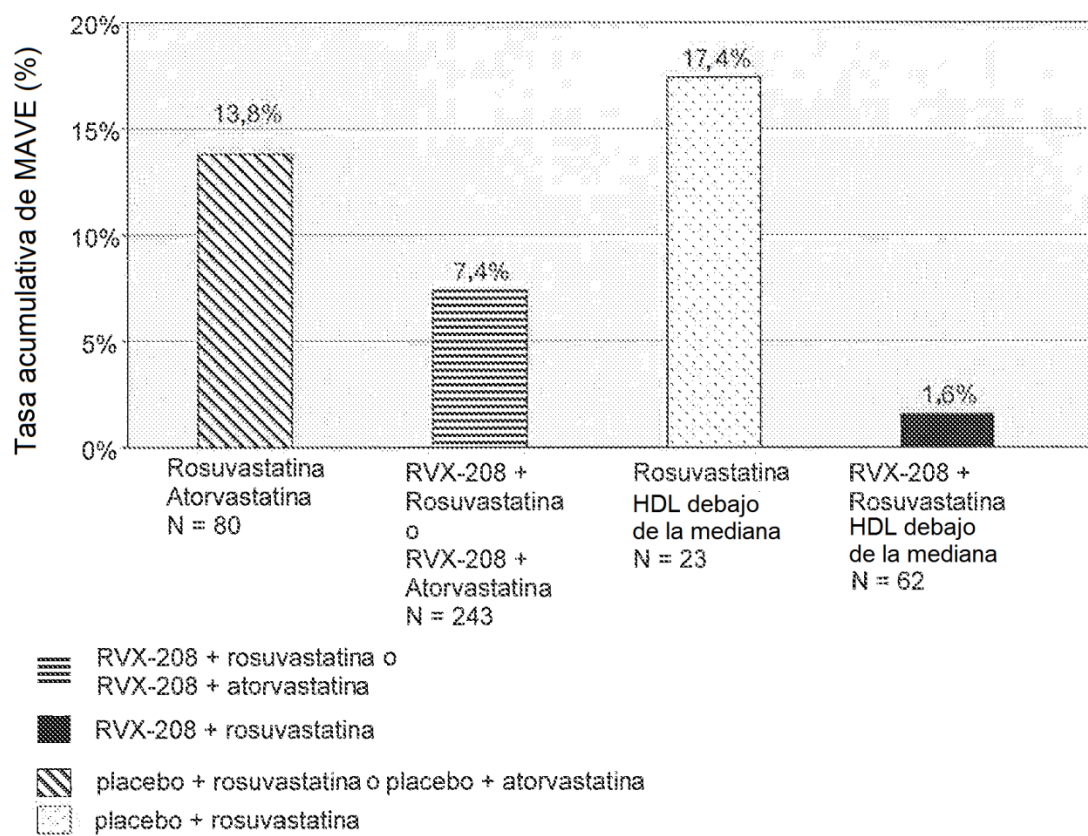
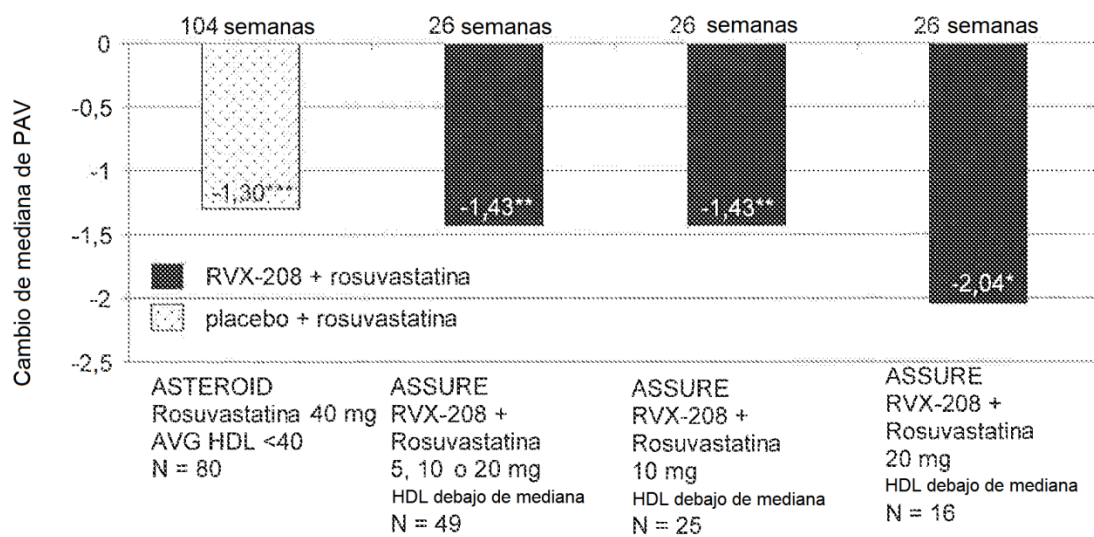


Figura 8



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en comparación con el valor inicial