Organizacion CSA Ltda.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OBS.

IC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ITE No. 00-48079

COMBINACION DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES
DE HMG-CoA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS

ACION INTERNACIONAL A61K 31/41 // 31/12
31/075 // 31/10

ITE BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Leverkusen, Alemania.

DO EMILIO FERRERO

Código No. 1092

DE BOGOTA, D.C. 27-06-2.000

202038

SS

WO 01 00183

EP 1196194

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TRAA 00 48079 1 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio **Alemania**

Departamento o Estado

Dirección **Leverkusen**

Ciudad **D-51368**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio **Carrera 4 Nº 72-35 Piso 4º**

Ciudad **BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1- Rudi GRUTZMANN, 2- Ulrich MÜLLER
3- Hilmar BISCHOFF

Identificación

Dirección 1 - Helsinkistr. 20, 42657 Solingen, Alemania.
2- Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal, Alemania.
3- Am Rohn 78, 42113 Wuppertal, Alemania.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **COMBINACION DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☑ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	Fecha	No. Solicitud
DE. Convención de París.	25 de Junio de 1999	199.29.065.2

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

COLO 0698-801-116-6
ATM/mrm-ld-816

CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/41 // 31/12
31/075 // 31/10

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP seleccionado (componente A) y un inhibidor de HMg-CoA reductasa (componente B) para la lucha contra enfermedades del sistema cardiocirculatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva por un valor de $ 608.000	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: Alemania 19929065.2	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.

Combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa y su uso en medicamentos

La invención se refiere al uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP (componente A) seleccionado y un inhibidor de HMG-CoA reductasa (componente B) para la lucha contra enfermedades del sistema cardiocirculatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.

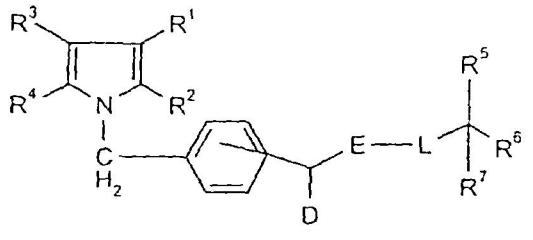
Los compuestos del componente A se describen ya como inhibidores de la secreción de ApoB en las publicaciones EP 705831, EP 779279, EP 779276, EP 802198 y EP 799828. Sin embargo no se encuentra ninguna indicación sobre su combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son una clase de reductores del nivel de lípidos bien conocida por los expertos. En el marco de esta invención las estatinas preferidas como inhibidores de HMG-CoA reductasa se describen por ejemplo en los documentos EP 325 130 o US 5177080.

Se conocen combinaciones de inhibidores de MTP con otros compuestos reductores del nivel de colesterol por otros

documentos: PCT WO 98/31366 y WO 98/03069. Los inhibidores de MTP allí citados concretamente se diferencian sin embargo claramente en su estructura química de los inhibidores de MTP seleccionados que se reivindican en la presente invención.

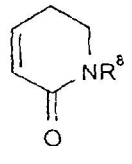
Es objeto de la presente invención el uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP como componente A de fórmula general (A1)



(A1)

en la que

R^1 y R^2, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo, piridilo o un anillo de fórmula



en la que

R^8 significa hidrógeno o un alquilo lineal o

ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^3 y R^4, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo o un resto cicloalqueno u oxocicloalqueno de 4 a 8 eslabones,

estando en su caso todos los sistemas de anillos citados como R^1/R^2 y R^3/R^4 *sustituidos hasta 3 veces de* forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o por alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

D representa hidrógeno, cicloalquilo de 4 a 12 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 12 átomos de carbono,

E representa un grupo -CO- o -CS-,

L representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula $-NR^9$,

en la que

R^9 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi o fenilo,

R^5 representa fenilo o un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

estando los ciclos sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,
y/o los ciclos están sustituidos en su caso por un grupo de fórmulas $-OR^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$,

en las que

R^{10} significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal

o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

R^{11} o R^{12} son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o representa acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por un grupo de fórmula $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} y R^{14} son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

R^{9} representa hidrógeno, carboxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxilo o por un grupo de fórmula $-O-CO-R^{15}$,

en la que

R^{15} significa fenilo, que en su caso está sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi o por alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o significa alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 22 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sutituido por un grupo de fórmula $-OR^{16}$,

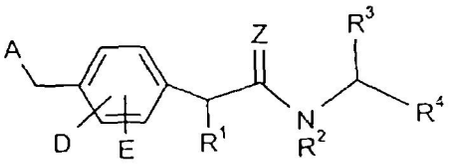
en la que

R^{16} significa hidrógeno, bencilo, trifenilmetilo o acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^7 representa hidrógeno o

R^6 y R^7 representan juntos el grupo de fórmula =O,

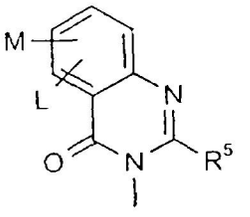
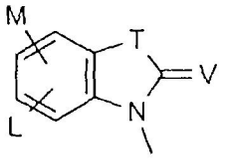
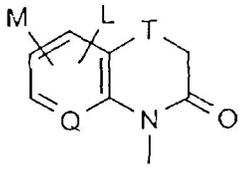
o de fórmula general (A2)

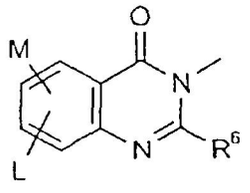
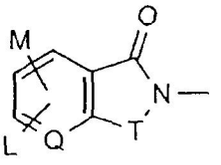
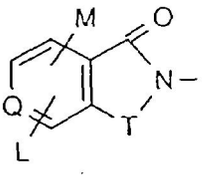


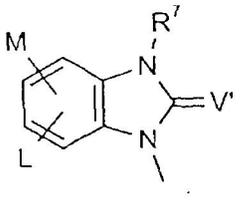
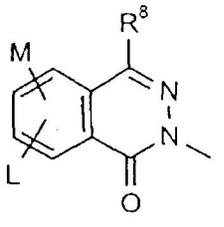
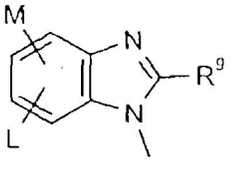
(A2)

en la que

A representa un resto de fórmulas


,

,

,


,

,

,


,

o


en las que

L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno,

trifluorometilo, carboxilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fenilo o alquilo, alcoxicarbonilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

Q significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

T significa un grupo de fórmula $-SO_2$ o -CO o un átomo de oxígeno o azufre,

V significa un átomo de oxígeno o azufre,

R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que en su caso están sustituidos por halógeno o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^9 significa trifluorometilo, bencilo o un heterociclo, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi

lineal o ramificado en cada caso de hasta 4 átomos de carbono, o

significa un grupo de fórmula $-S(O)_a-R^{10}$,

en la que

a significa un número 0, 1 o 2,

R^{10} significa un alquilo o alquenilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o por arilo o aroílo, en cada caso de hasta 10 átomos de carbono, que a su vez pueden estar sustituidos hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o significa arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

D y E son iguales o distintos y

representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

Z representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono

o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo que en su caso está sustituido hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o

representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

representa fenilo o heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S,

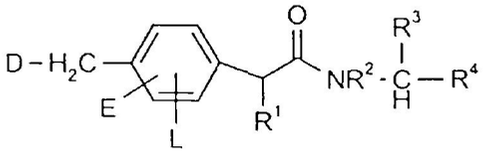
N y/o O, que en su caso está sustituido de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{II}$,

en la que

R^{II} significa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

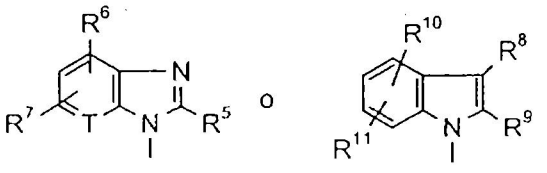
o de fórmula general (A3)



(A3)

en la que

D representa un resto de fórmula



en la que

T significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

R^6, R^7, R^{10} y R^{11} son iguales o distintos y significan hidrógeno, trifluorometilo, halógeno o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5, R^8 y R^9 son iguales o distintos y significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno,

o, en caso de que T represente un átomo de nitrógeno, R^5 puede significar tambien bencilo,

E y L son iguales o distintos y

representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono

o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso ésta sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta por halógeno, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o

representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3

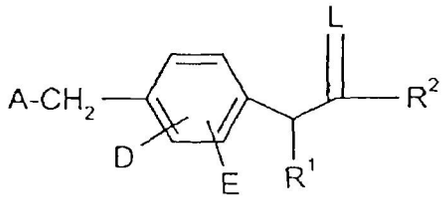
veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{12}$,

en la que

R^{12} representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

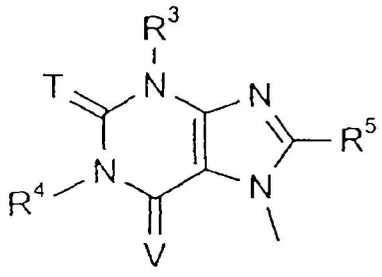
o de fórmula geneal (A4)



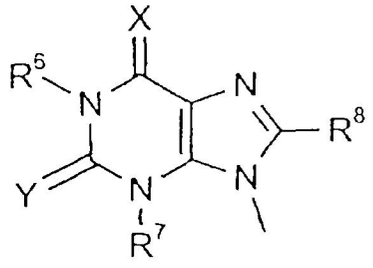
(A4)

en la que

A representa un resto de fórmulas



o



en las que

R^3, R^4, R^6 y R^7 son iguales o distintos y

significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

T, V, X e Y son iguales o distintos y

significan un átomo de oxígeno o azufre,

R^5 y R^8 son iguales o distintos y

significan hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que

en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones, en su caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, pudiendo los ciclos por su parte pueden estar sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por fenilo, bencilo, halógeno, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o

significan arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 atómos de carbono en cada caso o

por un grupo de fórmula $-(CO)_a-NR^9R^{10}$,

en la que

a significa un número 0 o 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y significan hidrógeno, fenilo o alquilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrógeno o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o

representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a

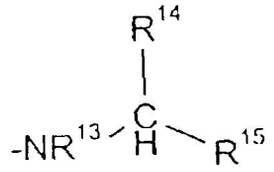
6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando los sistemas de anillo sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso, hidroxi o por un grupo de fórmula $-NR^{11}R^{12}$,

en la que

R^{11} y R^{12} tienen el significado dado anteriormente para R^9 y R^{10} y son iguales o distintos a éstos,

L representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^2 representa mercapto, hidroxi, alcoxi lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o representa el grupo de fórmula



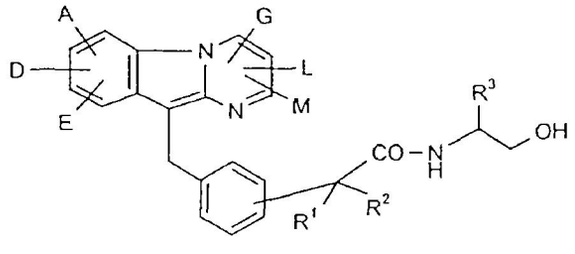
en la que

R^{13} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^{14} significa hidrógeno, fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

R^{15} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi,

o de la fórmula general (A5)



(A5)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de

carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y

representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta

6 átomos de carbono en cada caso,

y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

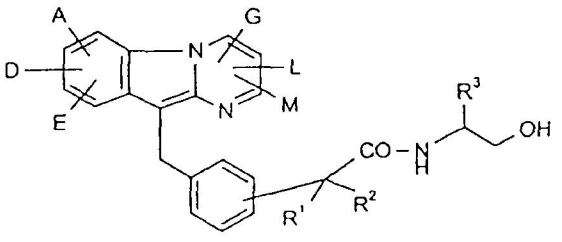
R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

o de la fórmula general (A6)



(A6)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo

cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,
y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

en su caso en forma isómera, y sus sales,

con inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente B en la profilaxis y tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, preferiblemente dichas enfermedades del sistema cardiocirculatorio que estén asociadas a enfermedades o déficits metabólicos, como por ejemplo trastornos del metabolismo de las grasas o del metabolismo de los hidratos de carbono, como por ejemplo diabetes.

Son objeto de la invención además preparaciones médicas que contienen estas combinaciones de componentes A y B y su preparación.

Como miembros de la combinación del componente A son de

gran interés los compuestos según la fórmula general (A1), igualmente son de especial importancia los compuestos de los siguientes ejemplos 1 a 119, especialmente los compuestos de los ejemplos 92 a 119, muy especialmente los compuestos de los ejemplos 48 y 80, (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida (ejemplo 48) y (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida (ejemplo 80).

En el marco de la presente invención se reivindica también el uso de las sales fisiológicamente inocuas de los inhibidores de MTP anteriormente citados. Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención son por ejemplo las sales de los compuestos según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente, por ejemplo, las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los inhibidores de MTP anteriormente citados pueden ser igualmente sales de metales o amonio de los compuestos según la invención que poseen un grupo carboxilo libre. Se prefieren especialmente, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio que derivan del amoniaco o aminas orgánicas, como por ejemplo etilamina, dietilamina o trietilamina, dietanolamina o trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

Los inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa según la invención pueden existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto e imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto e imagen especular (diastereosiómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereoisómeros o a sus correspondientes mezclas. Estas mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros pueden separarse de manera conocida en los componentes estereisómeros unitarios.

La combinación de los inhibidores de MTP seleccionados según las fórmulas generales (A1)-(A6) como componentes A e inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente (B) es nueva.

Se encontró finalmente que las combinaciones según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas e inesperadas, especialmente son adecuadas para la profilaxis y tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio que están asociadas a trastornos del metabolismo.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa representan en el marco de la invención en general, todos los tipos de sustancias del estado de la técnica citadas bajo este término. La abreviatura "HMG-CoA" representa aquí "3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A". Dentro de este término se prefieren las estatinas, como por ejemplo las descritas en los documentos EP 247633, US 5006530, EP 33538, US 4346227, EP 22478 o EP 114027.

Se citan preferiblemente:

- Atorvastatina (comercialmente disponible con la referencia Lipitor(R) de Parke-Davis),
- Cerivastatina (comercialmente disponible con la referencia Lipobay(R) o Baycol(R) de Bayer),
- Fluvastatina (comercialmente disponible con la referencia Lescol(R) de Novartis),
- Lovastatina (comercialmente disponible con la

referencia Mevacor(R) de Merck),

- Pravastatina (comercialmente disponible con la referencia Lipostat(R) de Bristol-Myers Squibb),
- Simvastatina (comercialmente disponible con la referencia Zocor(R) de Merck),
- Itavastatina (también llamada "Nisvastatina", NK-104, nombre sistemático: ácido [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluórofenil)-3-quinolinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico),
- Dalvastatina,
- Mevastatina,
- Dihidrocompactina,
- Compactina, y
- Ácido (+)-(3R,5S)-bis-(7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidin-5-il)-3,5-dihidroxi-6(E)-heptenoico.

Las estatinas se utilizan convencionalmente en forma de lactonas (véase por ejemplo lovastatina), ésteres o ácidos carboxílicos o sales de ácidos carboxílicos (véase por ejemplo cerivastatina de sodio).

Según la invención las estatinas pueden utilizarse en cualquier forma adecuada, es decir, en forma de las correspondientes sales, hidratos, alcoholatos, ésteres,

lactonas y tautómeros.

Entre las estatinas de mayor preferencia se encuentran: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, itavastatina, simvastatina y ácido (+)-(3R,5S)-bis-(7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidin-5-il)-3,5-dihidroxi-6(E)-heptenoico, así como sus correspondientes sales, hidratos, alcoholatos, ésteres, lactonas y tautómeros.

De nuevo, entre estas, las más especialmente preferidas son la atorvastatina y especialmente la cerivastatina, así como sus sales, hidratos, alcoholatos, ésteres, lactonas y tautómeros.

Para detalles adicionales sobre las estatinas antes citadas, remitimos a los trabajos en *Drugs of the Future* 1994, 19(6), páginas 537-541 así como 1995, 20(6), página 611, así como 1996, 21(6), página 642, cuyos correspondientes contenidos están incluidos en la presente como referencia en su totalidad.

Con respecto a los *inhibidores* de HMG-CoA reductasa, el término "sal" en el sentido de la presente invención significa sales fisiológicamente inocuas de los compuestos

respectivos: estas pueden ser por ejemplo sales de ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, especialmente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico o también sales dobles. Pero también puede tratarse de sales con bases convencionales, como por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas como por ejemplo dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina así como sales dobles.

Ejemplos de sales de estatinas utilizables según la invención son la fluindostatina (la sal monosódica de la fluvastatina), la sal monopotásica y la sal cálcica de la itavastatina, así como la sal cálcica del ácido (+)-(3R,5S)-bis-(7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidin-5-il)-3,5-dihidroxi-6(E)-heptenoico ("ZD 4522" o "S4522" de la compañía Shionogi o

AstraZeneca). Otros ejemplos de sales de estatinas utilizables según la invención son las sales monosódica y monopotásica así como la sal cálcica de la cerivastatina, de la atorvastatina y de la pravastatina. Se utiliza con especial preferencia la sal monosódica de la cerivastatina ("Cerivastatina de sodio").

Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos se describen en los documentos EP-A-0325130 y EP-A-0491226, ambos a nombre de Bayer SA, cuyos contenidos están incluidos en la presente como referencia. El objeto del documento EP-A-0325130 son piridinas sustituidas, y en el documento EP-A-0491226 se describen derivados de ácido piridildihidroxiheptenoico y sus sales, especialmente la cerivastatina preferida especialmente según la invención (*reivindicación 6 del documento EP-A-0491226*).

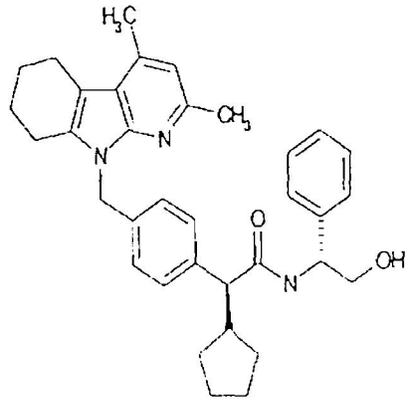
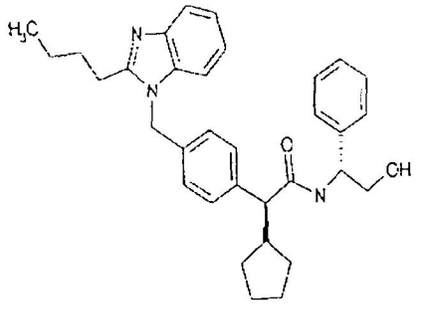
Según la invención son igualmente preferidas las estatinas citadas en el documento WO-A-99/11263, cuyos descubrimientos están incluidos como referencia.

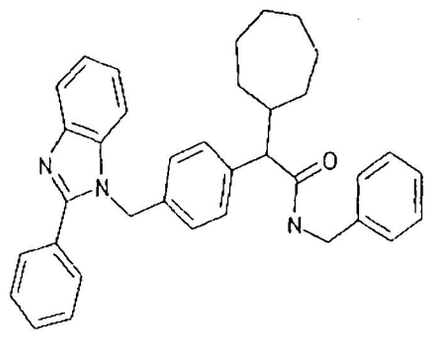
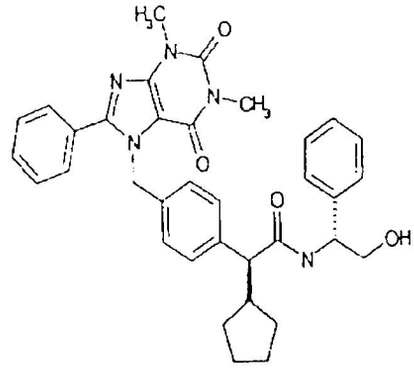
Del mismo modo son de especial preferencia según la invención los inhibidores de HMG-CoA reductasa que se citan en la publicación *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 5, n°2, páginas 437-444 (1997), cuyos descubrimientos se

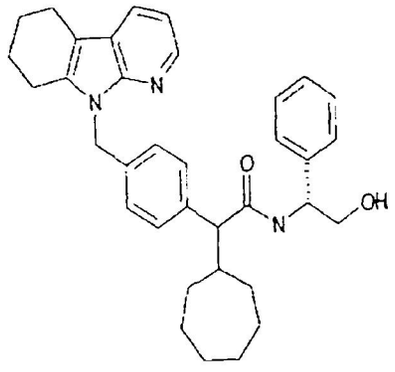
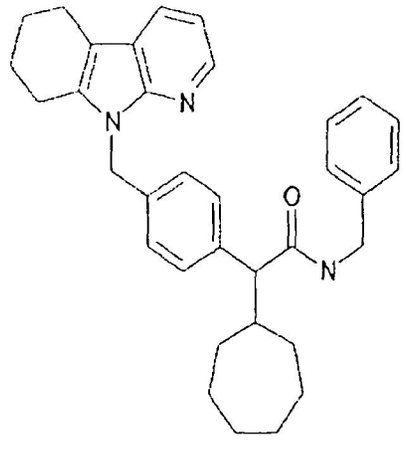
incluyen en la presente como referencia en su totalidad.

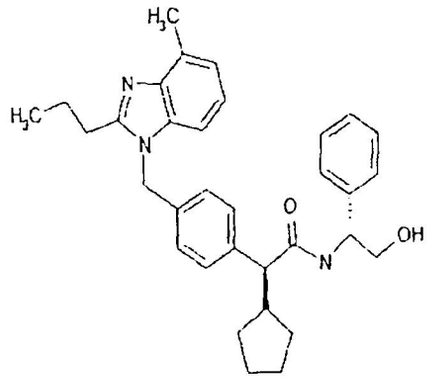
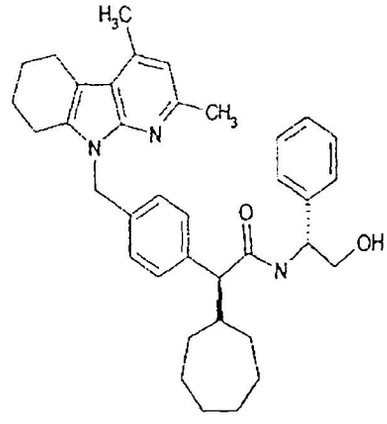
Se encuentra otro resumen sobre inhibidores de HMG-CoA reductasa en *Pharmazie in unserer Zeit*, 28° R. anual, n°3, páginas 147-152 (1999).

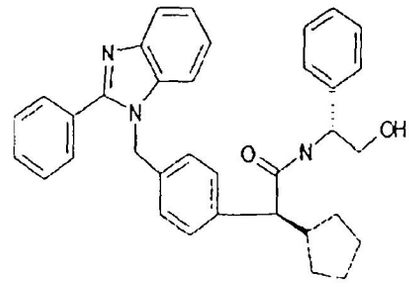
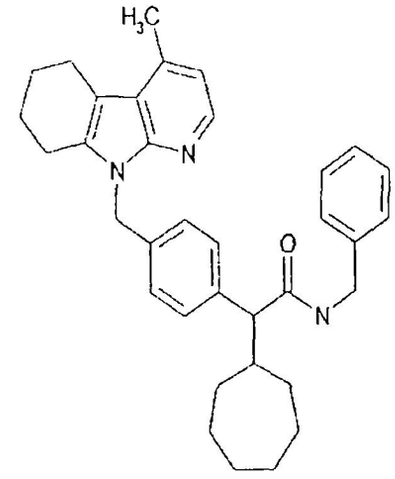
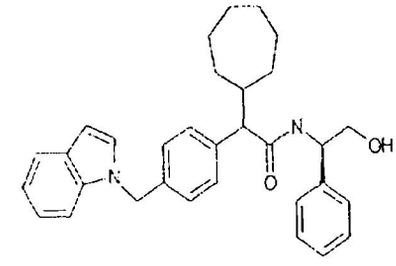
Los inhibidores de MTP preferidos son los compuestos citados en la siguiente tabla:

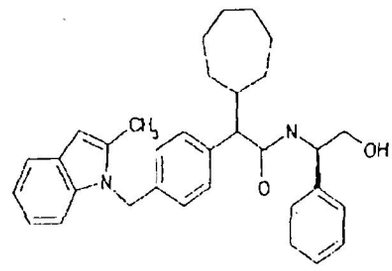
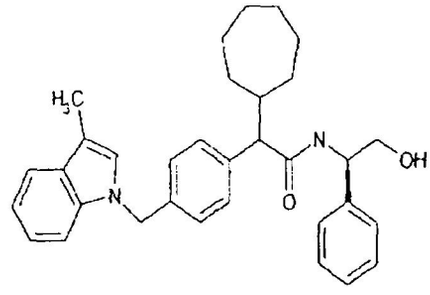
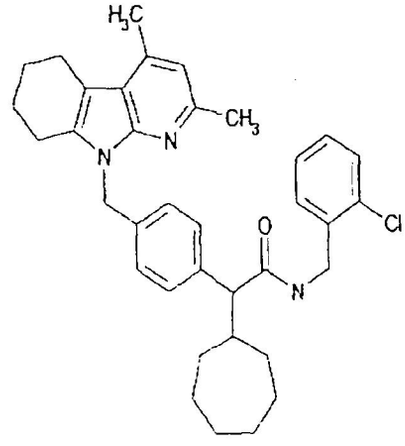
N° Ej.	Estructura	Nombre
1		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
2		2-[4-(2-Butilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

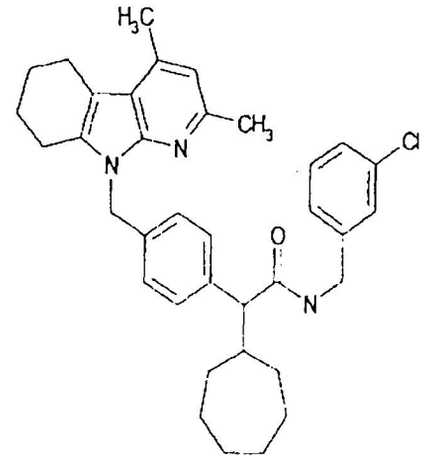
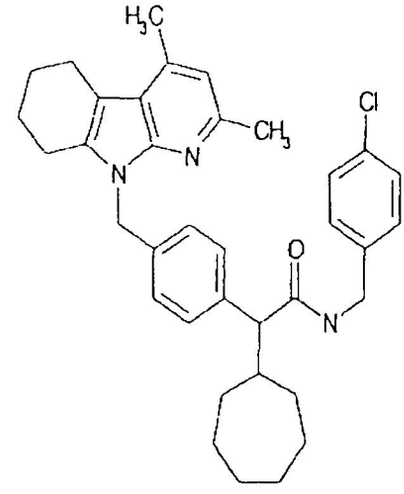
3		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
4		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-fenil-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

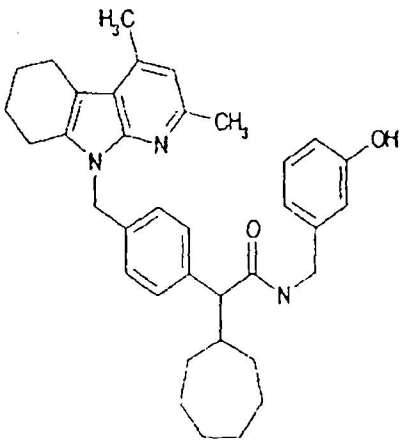
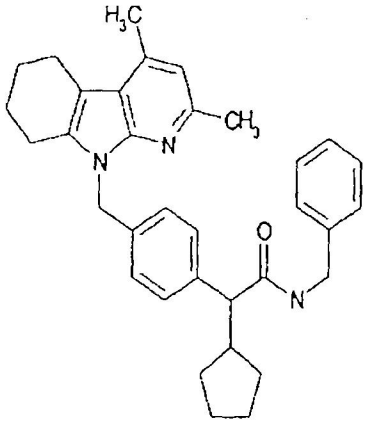
5		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
6		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

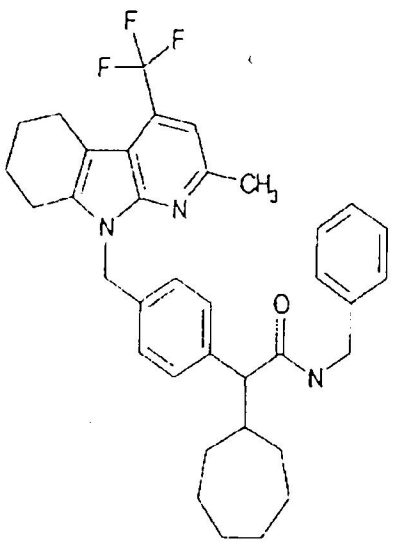
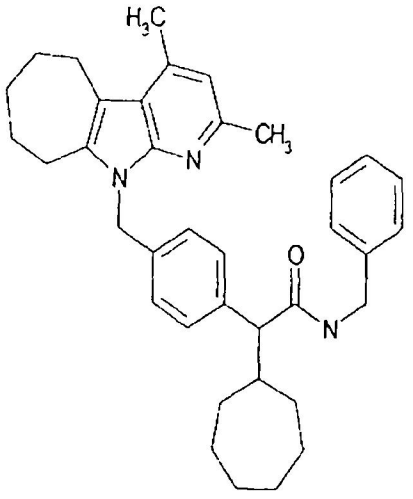
7		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
8		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

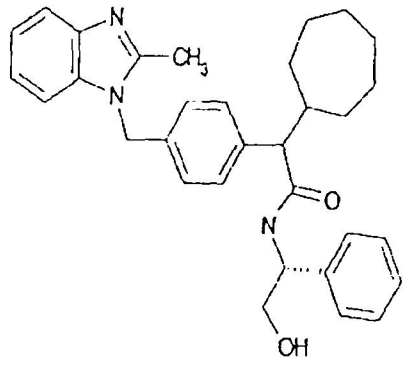
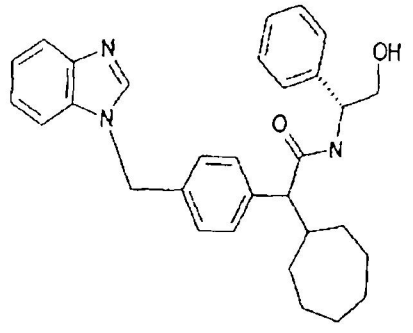
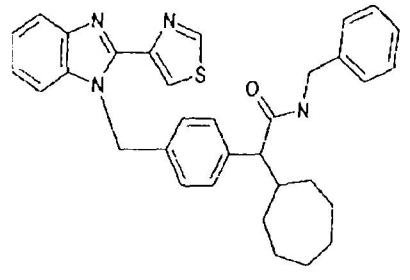
9		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
10		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
11		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-indol-1-ilmetilfenil)acetamida

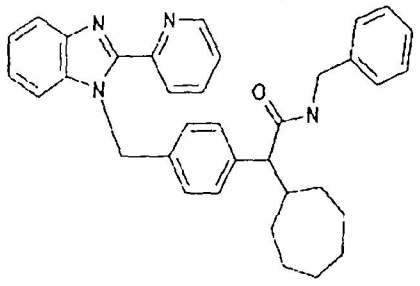
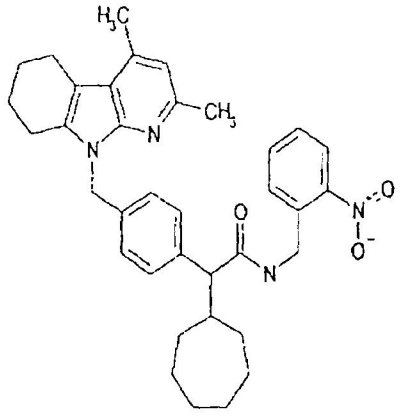
12		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilindol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
13		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(3-metilindol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
14		N-(2-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

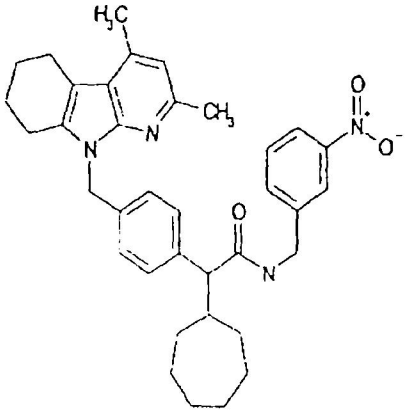
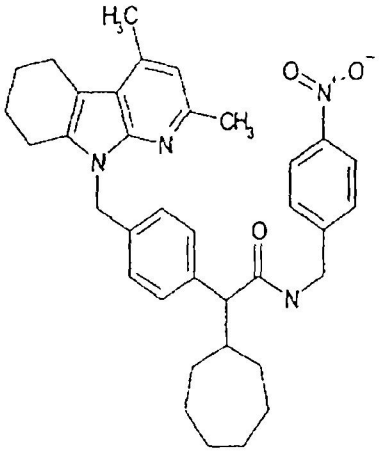
15		N-(3-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
16		N-(4-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

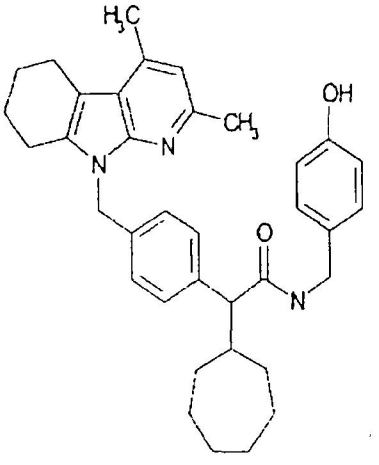
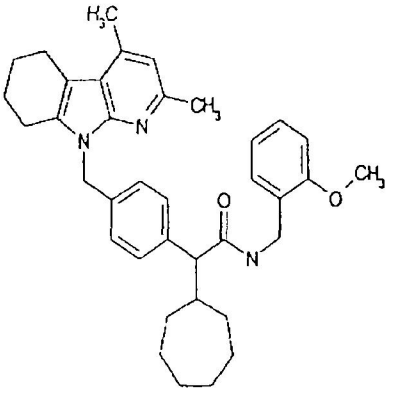
17		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)-acetamida
18		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

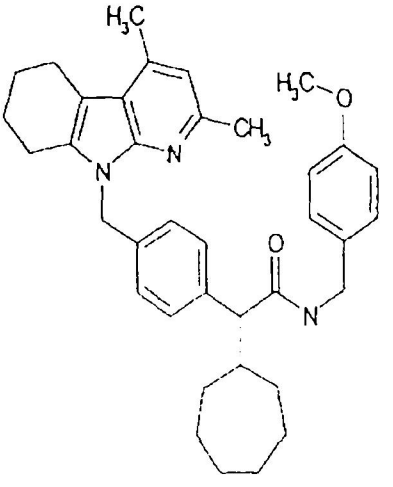
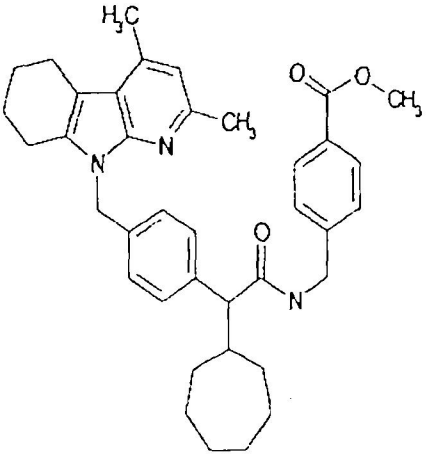
19		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
20		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-acetamida

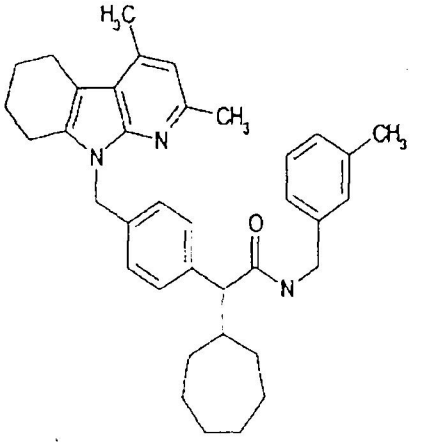
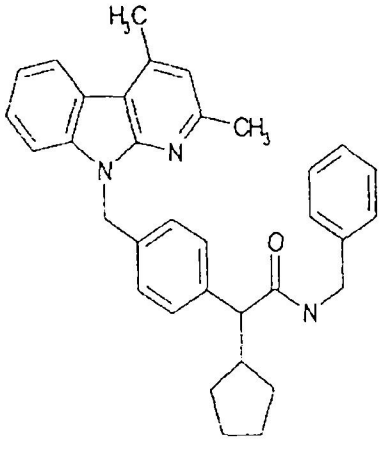
21		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
22		2-(4-Benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-2-cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
23		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

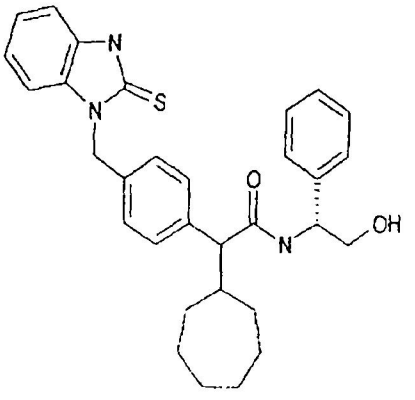
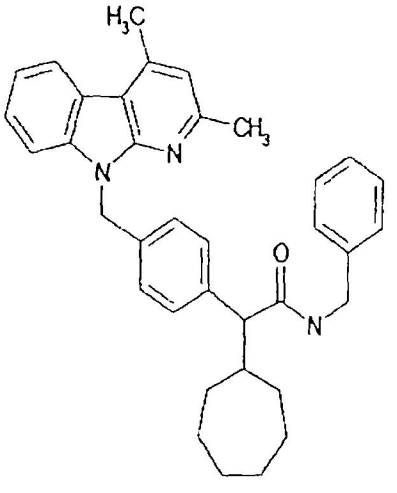
24		N-bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-piridin-2-il benzoimidazol-1-il metil)fenil]acetamida
25		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-nitrobencil)acetamida

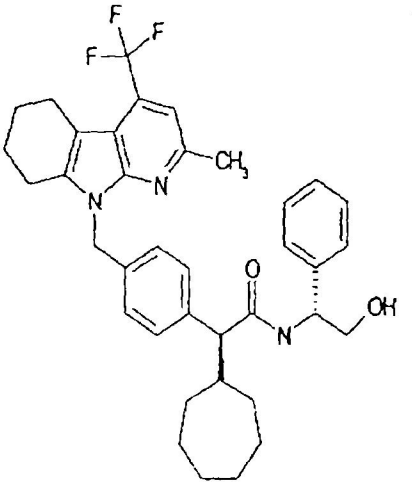
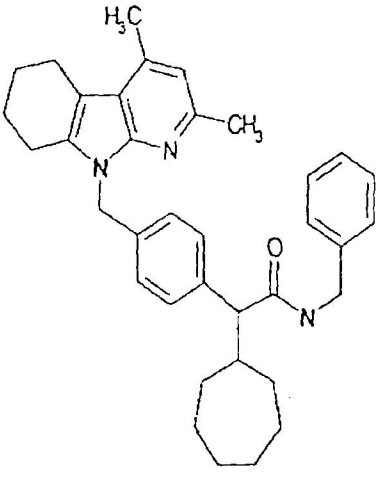
26		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-nitrobencil)acetamida
27		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-nitrobencil)acetamida

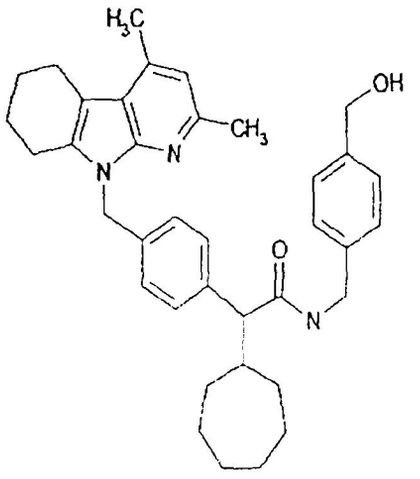
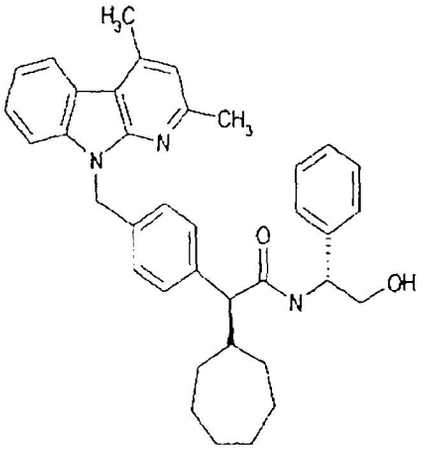
28		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)-acetamida
29		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-metoxibencil)acetamida

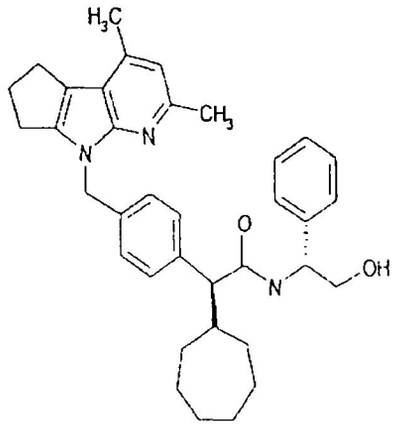
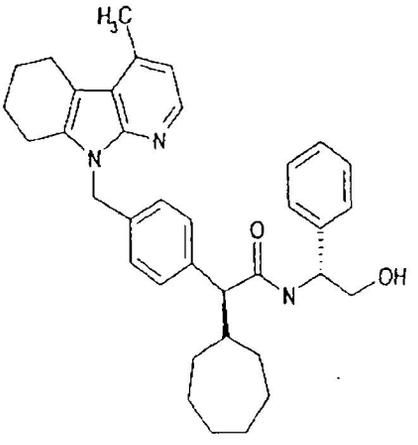
30		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida
31		Ester metílico del ácido 4-({2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]acetil-amino}metil)benzoico

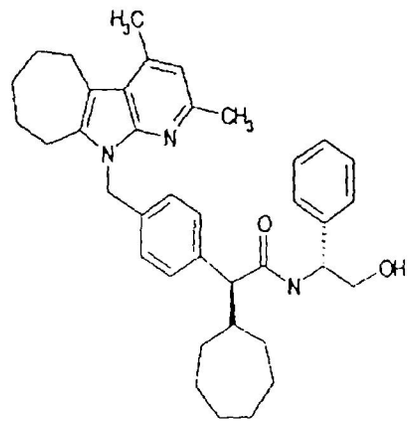
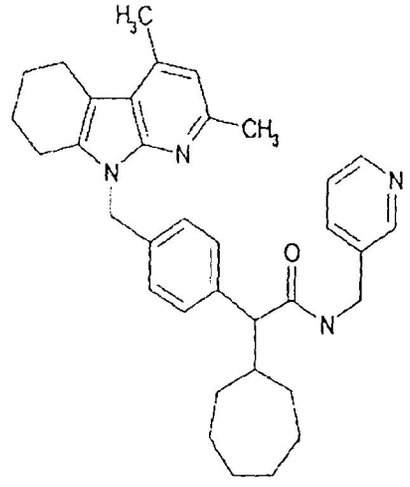
32		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-metilbencil)acetamida
33		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

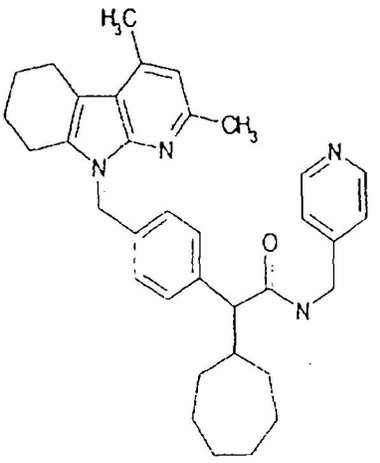
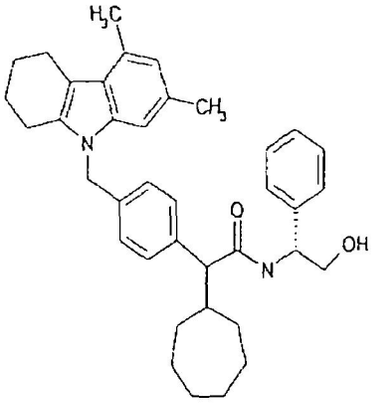
34		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tioxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
35		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenıl]-acetamida

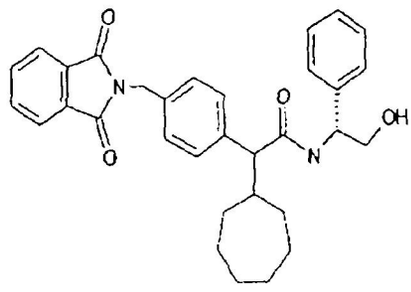
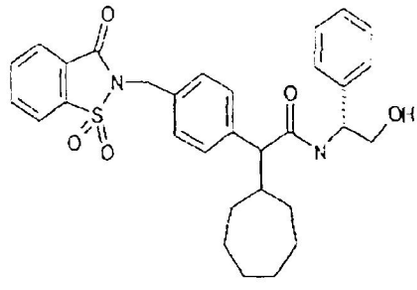
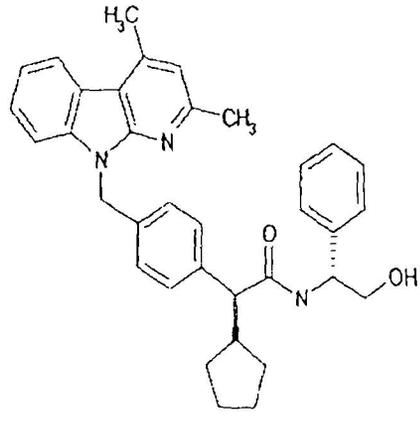
36		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
37		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

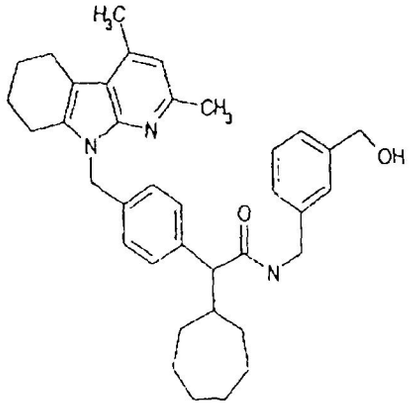
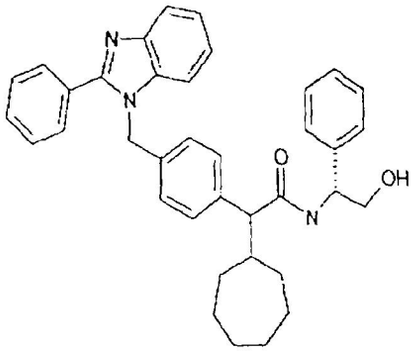
38		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroximetilbencil)-acetamida
39		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

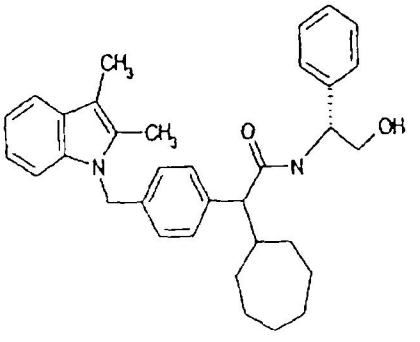
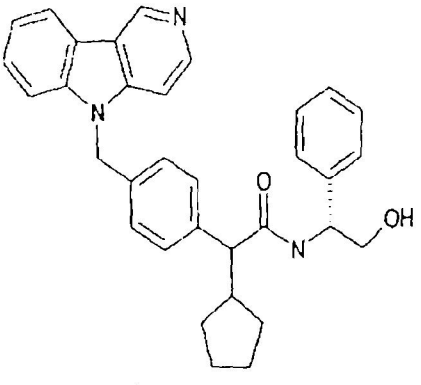
40		2-Cicloheptil-2-[4-(4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-7,8-diazaciclopentan[a]-inden-8-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
41		2-CIcloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

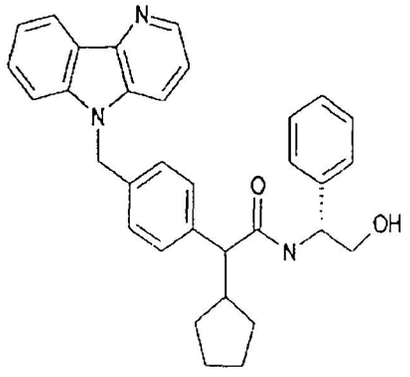
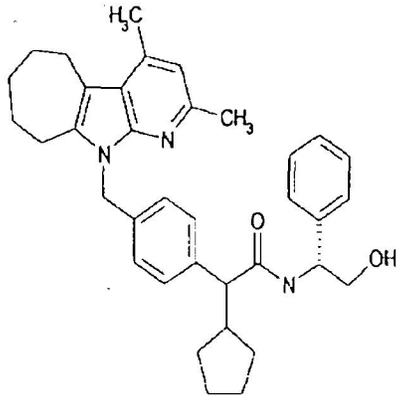
42		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
43		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-3-ilmetilacetamida

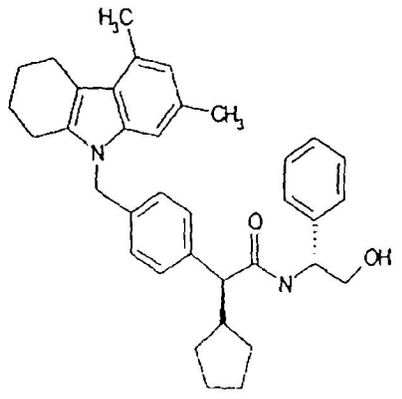
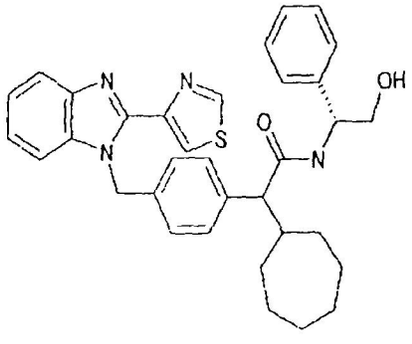
44		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-4-ilmetilacetamida
45		2-Cicloheptil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

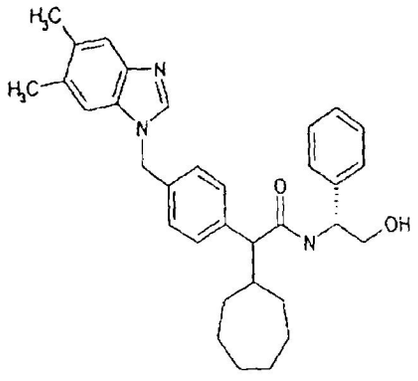
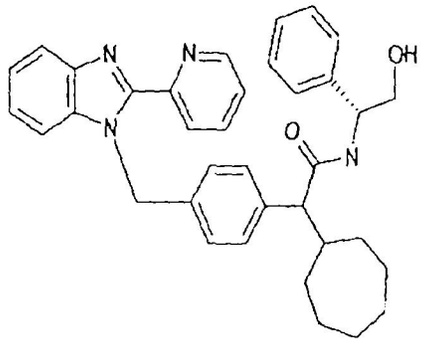
46		2-Cicloheptil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
47		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-1,6-benzo[d]isotiazol-2-ilmetil)fenil]-acetamida
48		(2S)-2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)-acetamida

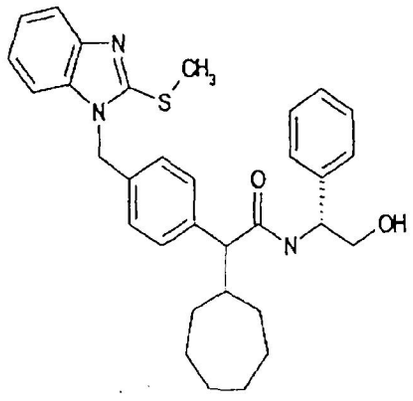
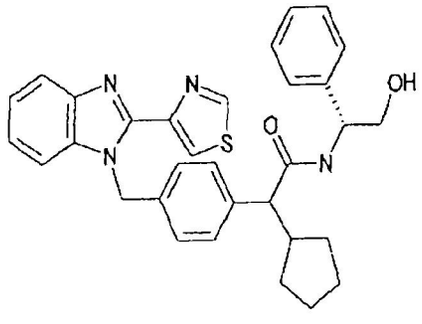
49		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroximetil)bencil)-acetamida
50		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

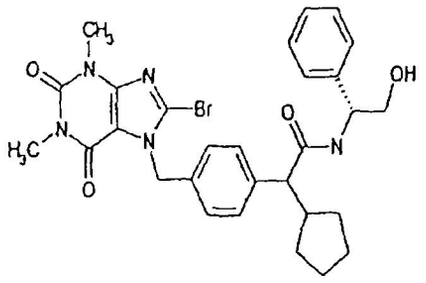
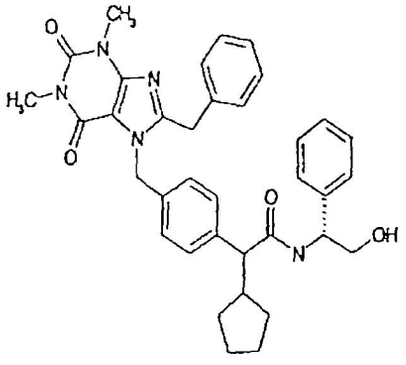
51		2-Cicloheptil-2-[4-(2,3-dimetilindol-1-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
52		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-pirido[4,3-b]indol-5-ilmetilfenil)acetamida

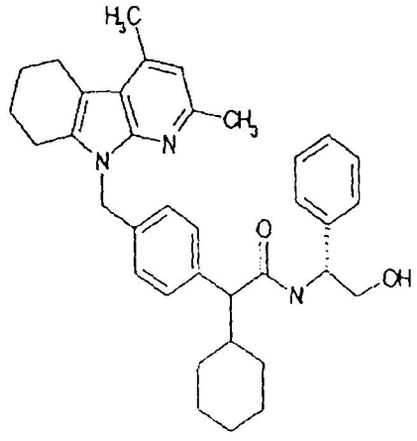
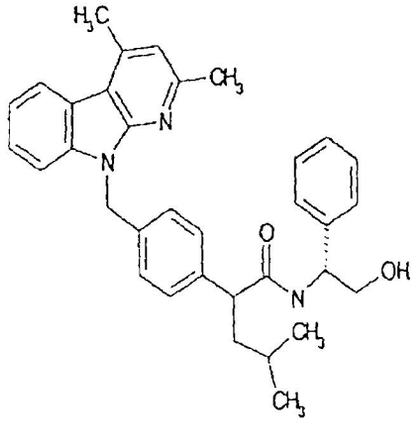
53		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-pirido[3,2-b]indol-5-ilmetilfenil)acetamida
54		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

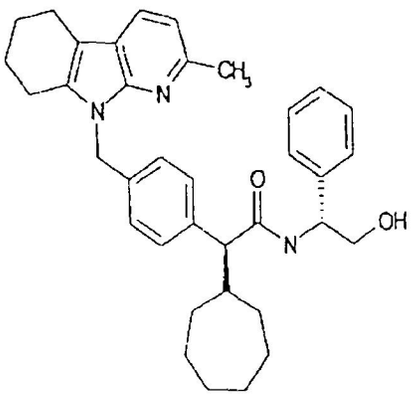
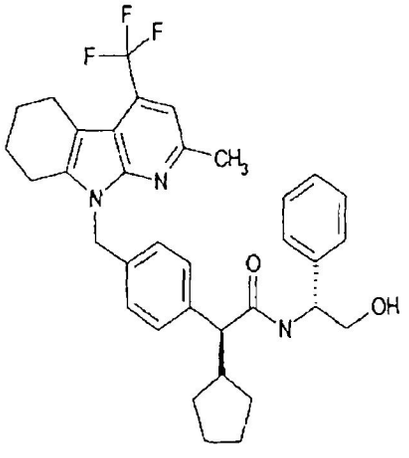
55		2-Ciclopentil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
56		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

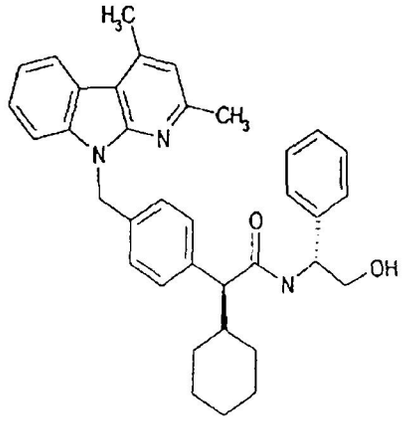
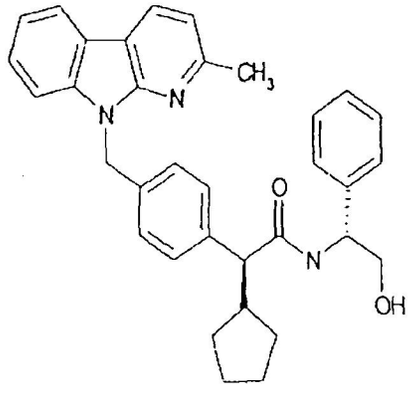
57		2-Cicloheptil-2-[4-(5,6-dimetilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
58		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-piridin-2-ilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

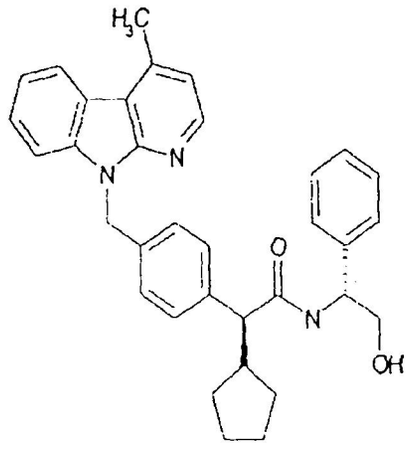
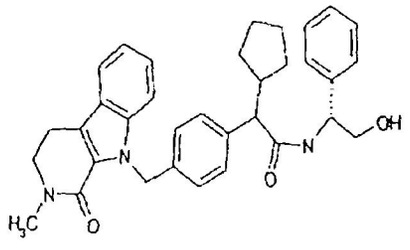
59		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilsulfanilbenzo-imidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
60		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

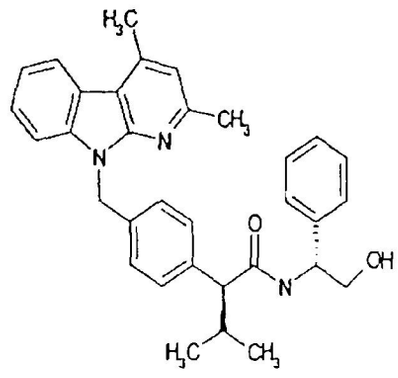
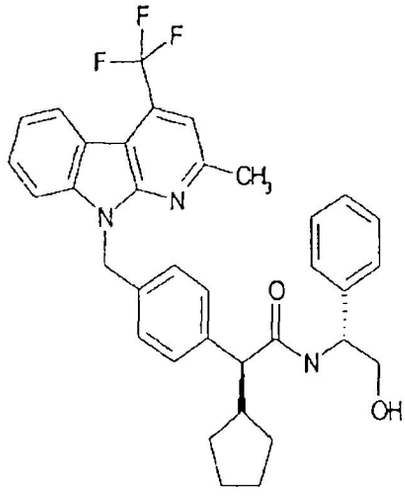
61		2-[4-(8-Bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
62		2-[4-(8-Bencil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

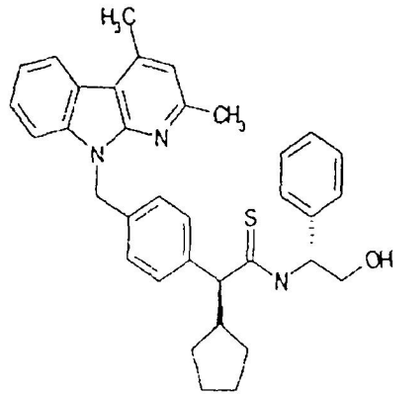
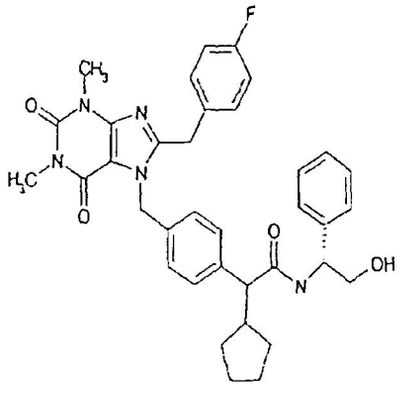
63		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
64		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-4-metilpentanoico

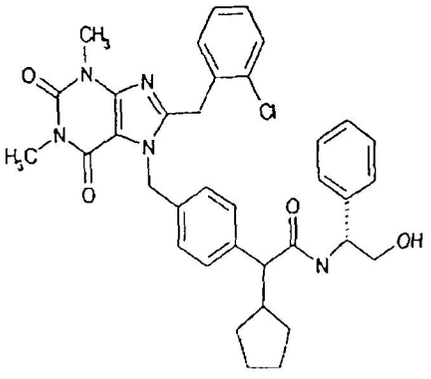
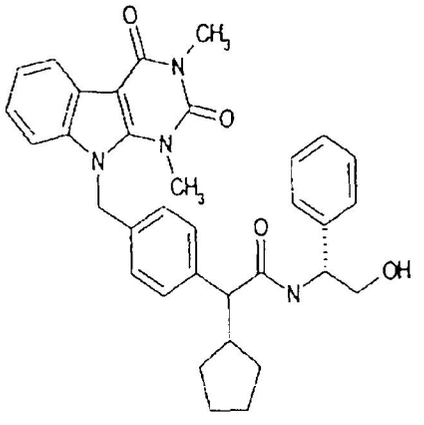
65		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
66		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

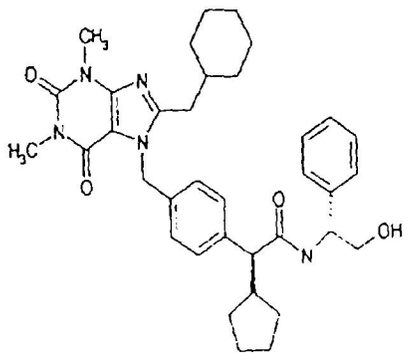
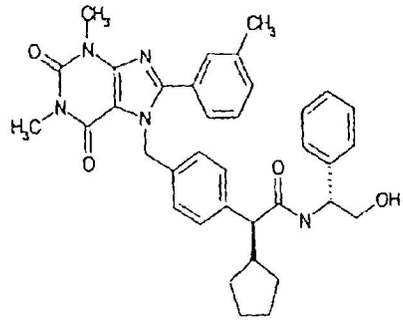
67		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
68		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi1-feniletil)-2-[4-(2-metilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

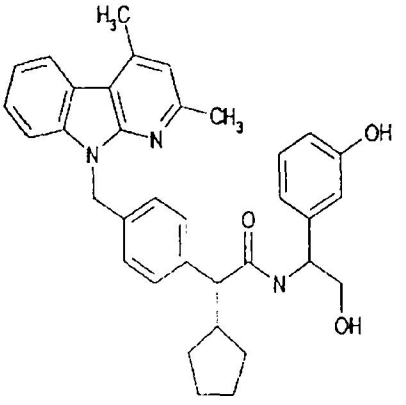
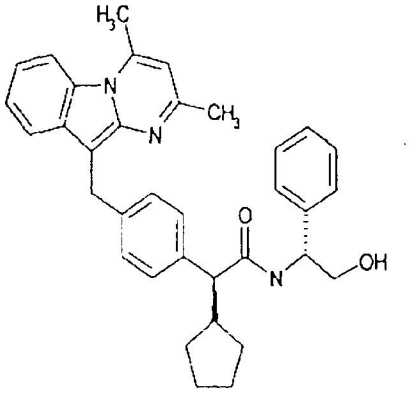
69		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
70		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolin-9-ilmetil)fenil]-acetamida

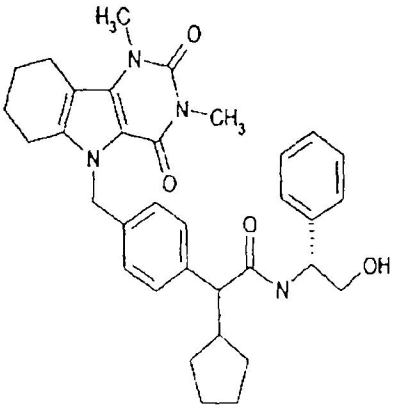
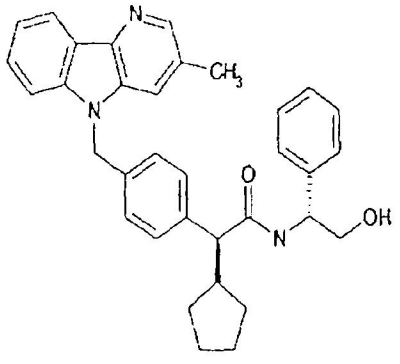
71		2-[4-(2,4-Dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-3-metilbutiramida
72		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

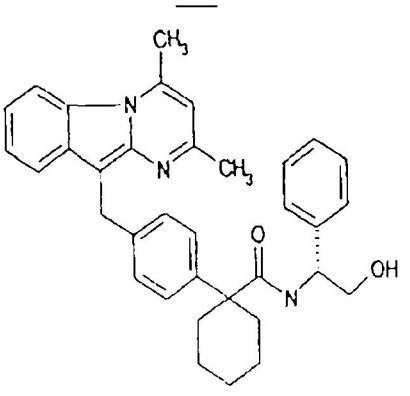
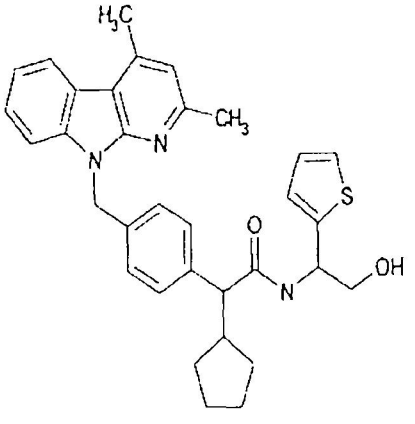
73		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)tioacetamida
74		2-Ciclopentil-2-{4-[8-fluorobencil)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

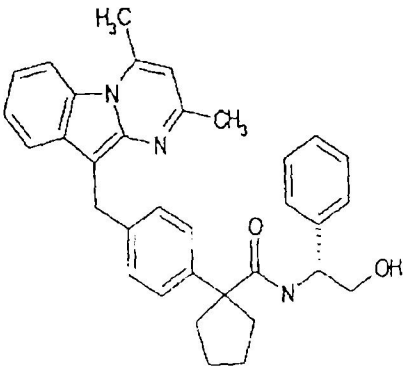
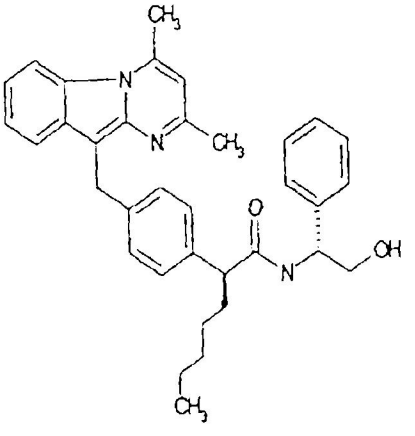
75		2-{4-[8-(2-Clorobencil)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil]fenil}-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
76		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3,dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

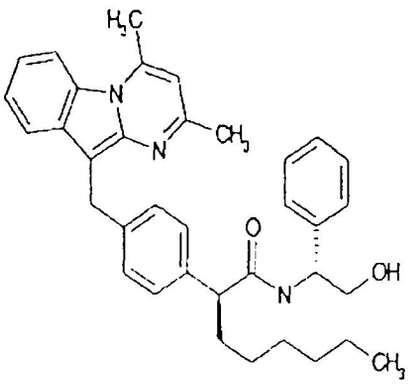
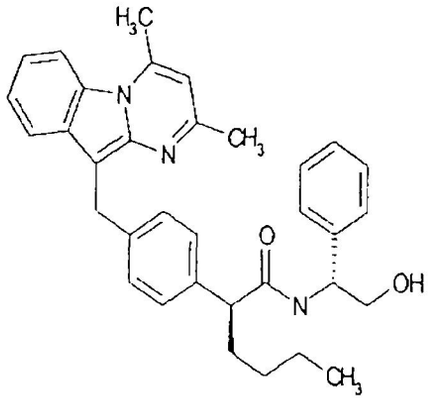
77		2-[4-(8-Ciclohexilmetil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil}fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
78		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-meta-tolil-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

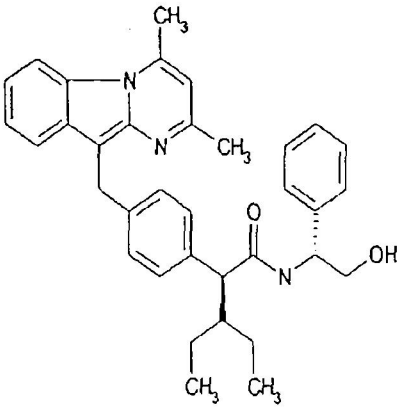
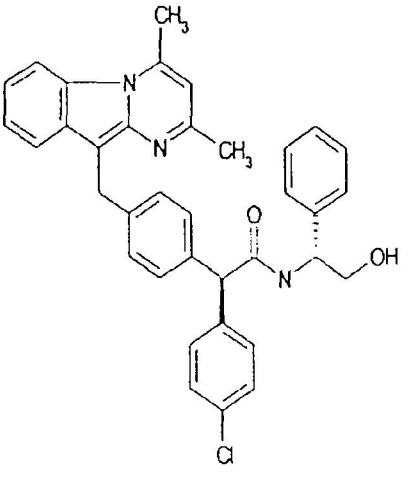
79		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-[2-hidroxi-1-(3-hidroxifenil)etil]-acetamida
80		(2S)-2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida

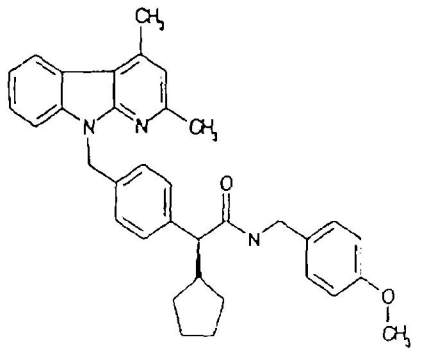
81		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,4,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
82		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(3-metilpirido[3,2-b]indol-5-ilmetil)fenil]-acetamida

83		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 1-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]ciclo-hexanocarboxílico
84		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-tiofen-2-iletil)acetamida

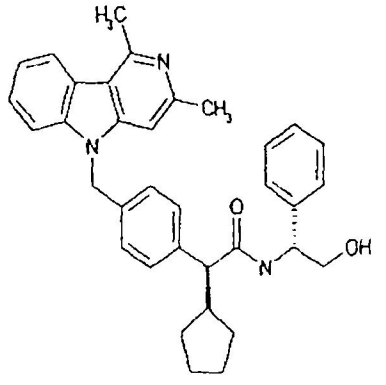
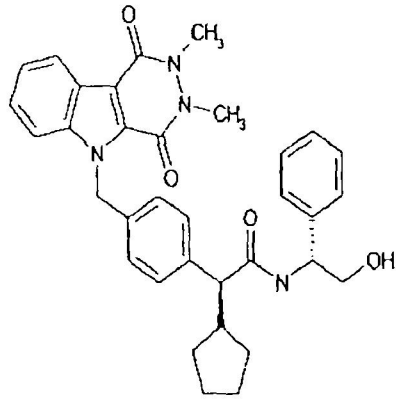
85		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 1-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]ciclo-pentanocarboxílico
86		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-heptanoico

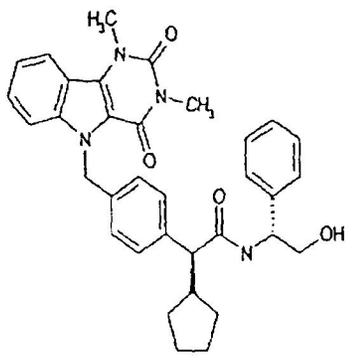
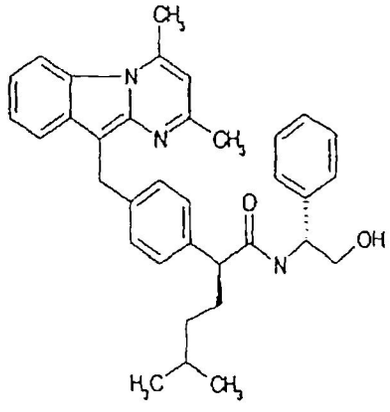
87		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-octanoico
88		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-hexanoico

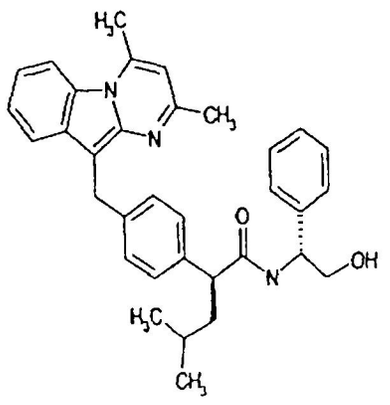
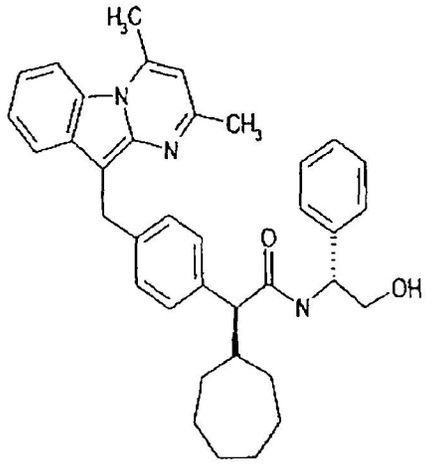
89		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-3-etil-pentanoico
90		2-(4-Clorofenil)-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

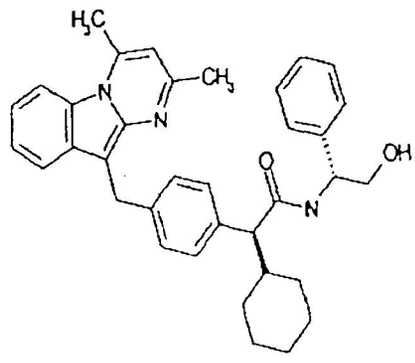
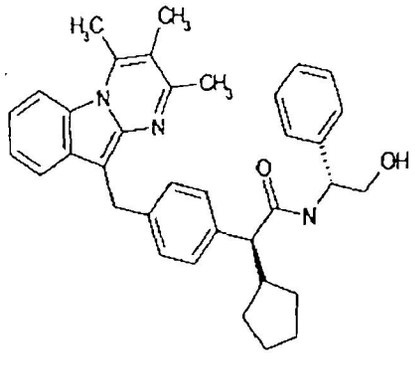
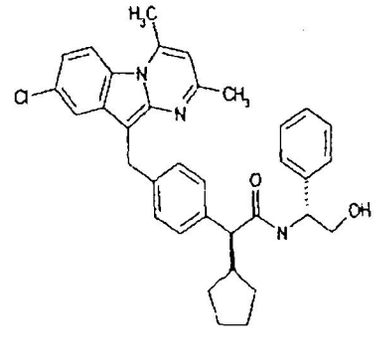
91		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida

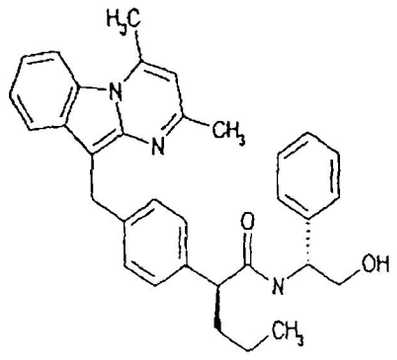
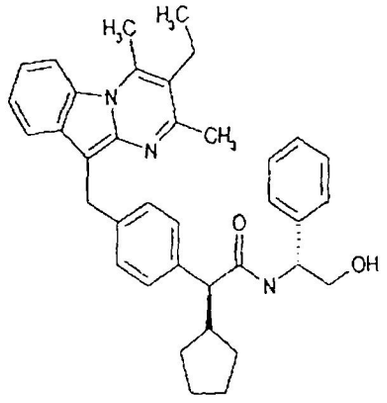
Los inhibidores de MTP de especial preferencia son los compuestos citados en la siguiente tabla;

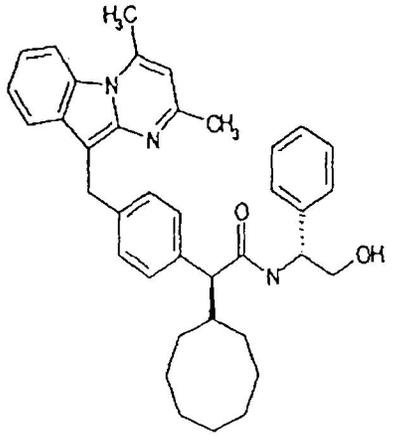
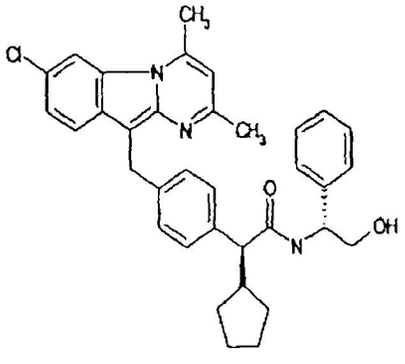
N° Ej.	Estructura	Nombre
92		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetilpirido[4,3-b]indol-5-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
93		2-Ciclopentil-2-[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

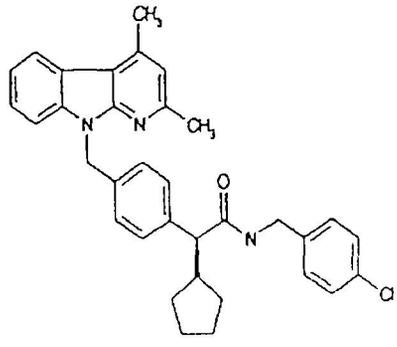
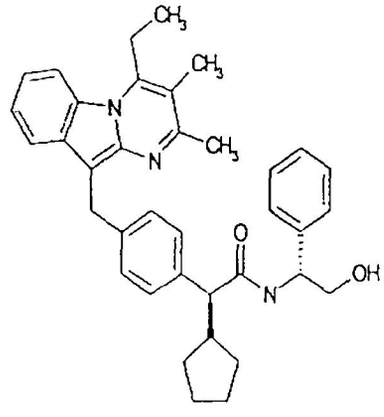
94		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,4,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
95		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-5-metilhexanoico

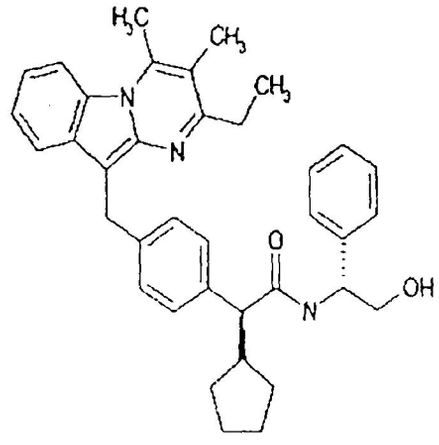
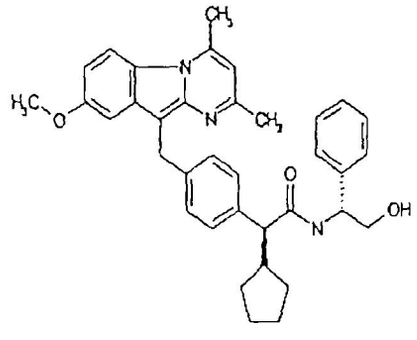
96		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-4-metilpentanoico
97		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4,dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

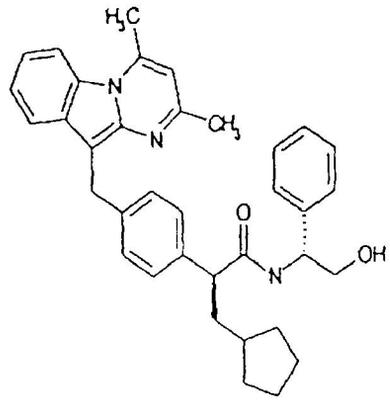
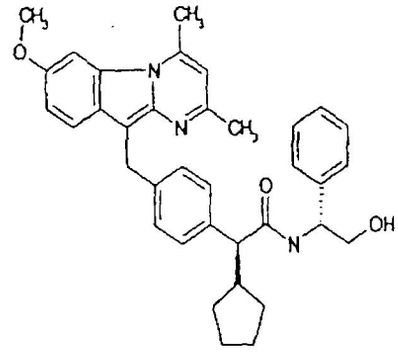
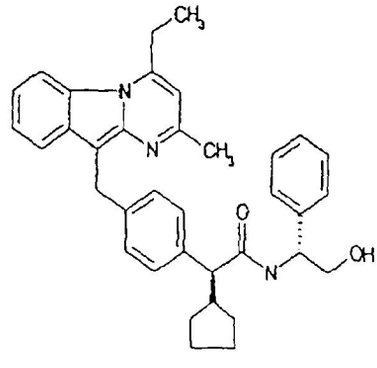
98		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
99		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2,3,4-trimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida
100		2-[4-(8-Cloro-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

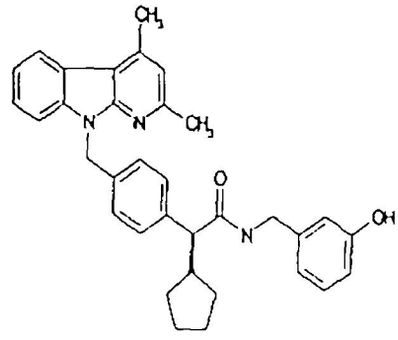
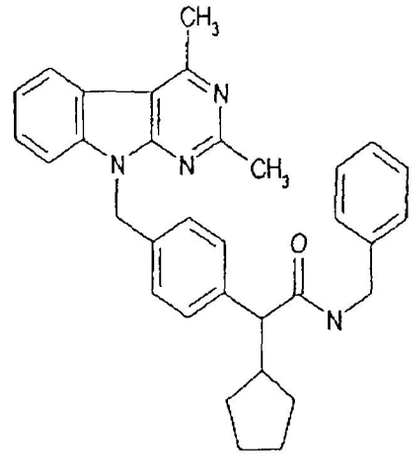
101		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-pentanoico
102		2-Ciclopentil-2-[4-(3-etil-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

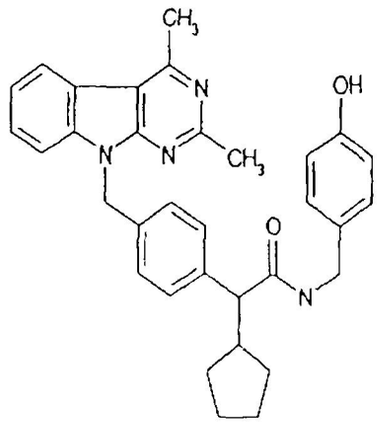
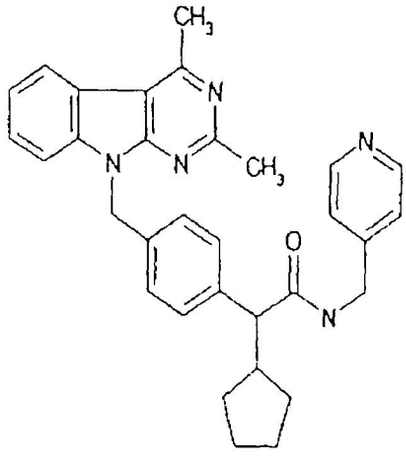
103		2-Ciclooctil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
104		2-[4-(7-Cloro-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

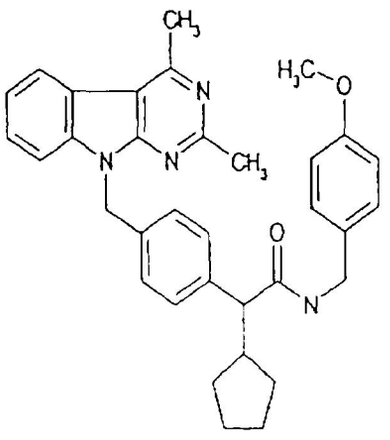
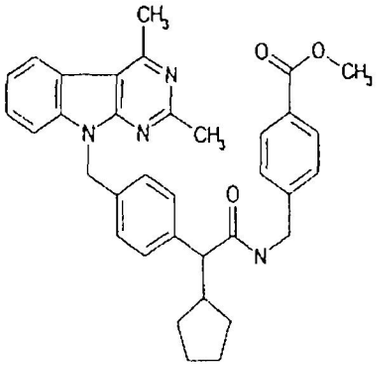
105		N-(4-Clorobencil)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
106		2-Ciclopentil-2-[4-(4-etil-2,3-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

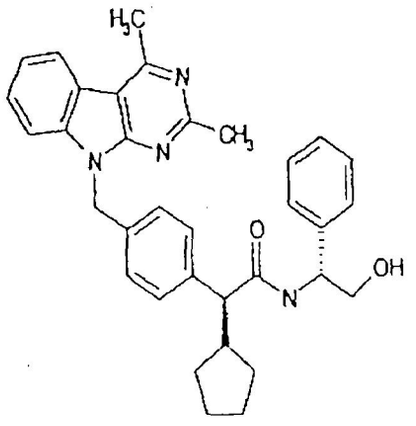
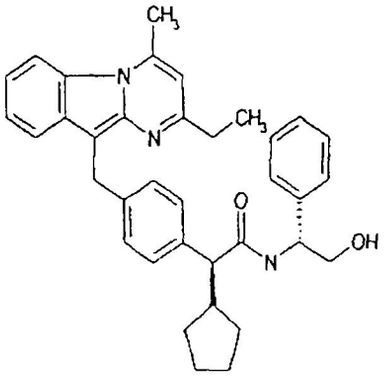
107		2-Ciclopentil-2-[4-(2-etil-3,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
108		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(8-metoxi-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida

109		3-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2a]-indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propionamida
110		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(7-metoxi-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida
111		2-Ciclopentil-2-[4-(4-etil-2-metilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

112		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)-acetamida
113		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-acetamida

114		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)-acetamida
115		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-4-ilmetilacetamida

116		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida
117		Ester metílico del ácido 4-({2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]acetil-amino}metil)benzoico

118		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
119		2-Ciclopentil-2-[4-(2-etil-4-metilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

Las combinaciones según la invención muestran un amplio y múltiple espectro de actividad. Pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis, ataque apoplético, angina, enfermedades coronarias, especialmente las coronarias arteriales, fallo cardiaco, infarto de miocardio primario y secundario,

modificaciones anormales de la pared de los vasos, trastornos circulatorios, trastornos de la microcirculación, proliferación de células de músculo liso, trastornos del metabolismo de las grasas con aumento de la concentración de lipoproteínas séricas y en su caso aumento en la proporción de lipoproteínas, aumento de lípidos séricos, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento tanto del colesterol sérico como de los triglicéridos séricos, combinado con un aumento de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y aumento de los quilomicrones del plasma, resistencia a la insulina, IGT (intolerancia a la glucosa), diabetes, diabetes mellitus no insulinodependiente (diabetes tipo II), hiperglucemia, trastornos del metabolismo como trastorno del metabolismo de los lípidos, deficiencia de lipasa ácida, trastornos de almacenamiento, especialmente trastornos en el almacenamiento de grasas, fitosterolemia, hipertensión, osteoporosis, adiposidad, síndrome X, trombosis, pancreatitis, obturación (estreñimiento), trastornos funcionales del cerebro, insuficiencia cerebrovascular, trastornos circulatorios, apoplejía, ataques isquémicos transitorios (TIA) y desmayo.

Resulta de especial interés el tratamiento y profilaxis de enfermedades que están influidas o causadas por más de un

factor de riesgo, como por ejemplo arteriosclerosis, enfermedades coronarias cardiacas, especialmente coronarias arteriales, aumento de lípidos séricos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento tanto del colesterol sérico como de los triglicéridos séricos combinado con un aumento de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) o LDL (lipoproteínas de baja densidad) y/o aumento de quilomicrones, por ejemplo quilomicronemia, en el *plasma y síndrome X*.

Además son adecuadas las combinaciones según la invención para el tratamiento de hipercolesterolemias secundarias e hipertrigliceridemias secundarias que, por ejemplo, están asociadas al *polimorfismo de la apolipoproteína E* (por ejemplo fenotipo de apolipoproteína E 4/4 o E 3/4), adiposidad, quilomicronemia y síndrome de quilomicronemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, diabetes mellitus tipo II, así como hepatomas y plasmacitomas.

Las combinaciones según la invención de los componentes A y B, especialmente la combinación particular de (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida y cerivastatina, se muestran como sorprendentemente

ventajosas para el tratamiento de enfermedades coronarias cardiacas, insuficiencia cardiaca, trastorno del rendimiento cerebral, apoplejía, trastornos cardiocirculatorios y trastornos del metabolismo de las grasas. Como ejemplos se citan dislipidemias, como las que aparecen en diabéticos, pero también en pacientes que no sufren diabetes. En el uso de las combinaciones según la invención se observa un efecto sinérgico inesperado en su actividad, por ejemplo con la reducción del nivel de LDL (lipoproteínas de baja densidad). Por ello las cantidades utilizadas de componentes A y B pueden reducirse en comparación con la monoterapia.

En su caso puede ser conveniente completar la combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa con la adición de uno o más componentes. Como ejemplos se citan vitaminas, preferiblemente todas las liposolubles, especialmente las proteínas A y E. Estas vitaminas u otros componentes pueden añadirse por separado o también conjuntamente. Como ejemplo adicional de componente añadido se cita el ácido acetilsalicílico.

Como "dislipidemia" se entiende en la presente una hipertrigliceridemia o una hipercolesterolemia, especialmente una hiperlipidemia mixta, es decir, un estado

mórbido con un nivel de colesterol elevado (LDL y colesterol total) y un nivel de triglicéridos elevado. Esto puede estar asociado con una disminución del colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad) del plasma o una relación HDL-C/LDL-C anormal.

Las combinaciones según la invención son adecuadas especialmente para el tratamiento de dislipidemias en diabéticos o resistencia a la insulina e IGT (intolerancia a la glucosa).

A causa de su efecto sobre el nivel del lípidos séricos, las combinaciones según la invención son especialmente adecuadas además para la profilaxis y tratamiento de arteriosclerosis.

Las combinaciones según la invención se caracterizan además por una compatibilidad sorprendentemente buena, aunque pueden encontrarse en la bibliografía indicaciones sobre efectos desventajosos, como por ejemplo advertencias sobre la combinación de estatinas con reductores del nivel de lípidos.

Las combinaciones según la invención se utilizan preferiblemente en medicina humana, sin embargo también son

adecuadas para la medicina veterinaria, especialmente para el tratamiento de mamíferos.

La administración de las combinaciones según la invención puede realizarse por vía parenteral o preferiblemente oral.

Las sustancias activas de los componentes A y B pueden incluirse de modo conocido en las formulaciones convencionales, pudiendo tratarse de formulaciones líquidas o sólidas. Por ejemplo comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, zumos.

Puesto que las combinaciones según la invención son compatibles y ya son eficaces en dosis bajas, pueden realizarse en las más distintas variantes de formulación. Por ello existe la posibilidad de formular los componentes individuales por separado. En este caso, no es necesario tomar ambos componentes A y B a la vez, sino que puede ser ventajoso para alcanzar un efecto óptimo una toma temporalmente espaciada. Con dicha administración por separado, puede proponerse combinar ambos componentes individuales a la vez, por ejemplo en comprimidos o cápsulas, en un envase primario apropiado uno junto a otro.

Son también adecuadas como variantes de formulación para las combinaciones según la invención preferiblemente combinaciones fijas. Como "combinación fija" debe entenderse aquí aquellas formas de medicamentos en las que se presentan ambos componentes juntos en una relación de cantidades fija. Dichas combinaciones fijas pueden realizarse por ejemplo como disoluciones por vía oral, preferiblemente se trata sin embargo de preparaciones orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

Las combinaciones según la invención se dosifican 3 veces al día, siendo preferidas aquellas combinaciones que permiten una administración de una vez al día.

Las combinaciones según la invención contienen preferiblemente de 0,01 a 20 mg/kg, especialmente de 0,1 a 5 mg/kg de sustancia activa del componente A, así como de 0,001 a 30 mg/kg, especialmente de 0,005 a 10 mg/kg de sustancia del componente B, referidos en cada caso a kilogramos de peso corporal de los pacientes en administración oral.

En su caso puede ser recomendable desviarse de las cantidades dadas dependiendo del peso corporal, del tipo de vía de administración, del comportamiento individual

frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en que se realice la administración. Por ello puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima de sustancia indicada, mientras que en otros casos el límite superior indicado debe sobrepasarse. En caso de administración de cantidades superiores, puede ser recomendable dividir esta en varias tomas individuales a lo largo del día.

Las sustancias activas de los componentes A y B son especialmente adecuadas para formularse en una combinación fija en forma de una forma de administración por vía oral sólida. Es generalmente conocido que la fiabilidad de la administración (aceptación) en pacientes depende de modo decisivo de factores como el número de formas de administración por cada momento de administración y el tamaño y peso de la formulación farmacéutica (sólida por vía oral). Por ello debería ser posible hacer el número de los distintos medicamentos a tomar por separado tan pequeño como sea posible (ventaja de una combinación fija), así como también hacer tan pequeño como sea posible el tamaño y peso de la forma de administración sólida por vía oral, con efecto terapeútico completo, para dar lugar a una toma para los pacientes tan agradable como sea posible. Para ello pueden realizarse combinaciones fijas en forma de

formulaciones farmacéuticas sólidas por vía oral con tamaño y peso mínimos. Las combinaciones fijas según la invención presentan por tanto una mayor probabilidad de aceptación en los pacientes, y mejoran por lo tanto decisivamente la seguridad y fiabilidad de una terapia.

Mediante la combinación de ambos componentes A y B y la modificación de la composición o funcionalidad puede controlarse la liberación de sustancia activa. Por ejemplo, puede realizarse también con combinaciones fijas el desacoplamiento temporal anteriormente citado del comienzo del efecto mediante la liberación retardada de sustancia activa (retardo) de un componente.

Las formas de administración sólidas por vía oral aquí citadas se preparan según los procedimientos estándares generales. Los ingredientes base son aquellos aceptados farmacéuticamente y fisiológicamente inocuos, por ejemplo: como cargas derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), azúcares (por ejemplo lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol), cargas inorgánicas (por ejemplo fosfato de calcio), agentes ligantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de almidón y celulosa), así como todos los demás coadyuvantes que son necesarios para la obtención de

formulaciones farmacéuticas con las propiedades deseadas, por ejemplo lubricantes (estearato de magnesio), por ejemplo disgregantes (por ejemplo polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, carboximetilcelulosa de sodio), por ejemplo agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio), por ejemplo agentes de retardo (por ejemplo derivados de celulosa, derivados de ácido poliacrílico), por ejemplo estabilizadores, por ejemplo aromas, por ejemplo pigmentos coloreados.

Las formulaciones líquidas se obtienen igualmente mediante procedimientos estándares con coadyuvantes farmacéuticamente usuales y contienen la sustancia activa o ambas sustancias activas, disueltas o en suspensión. Los volúmenes de administración típicos de estas preparaciones farmacéuticas son de 1 a 10 ml. Ejemplos de coadyuvantes de estas formulaciones líquidas son: disolventes (por ejemplo agua, alcohol, aceites naturales y sintéticos, por ejemplo triglicéridos de cadena media), coadyuvantes de disolución (por ejemplo glicerina, derivados de glicoles), agentes humectantes (por ejemplo polisorbato, laurilsulfato de sodio), así como otros coadyuvantes que son necesarios para la obtención de formulaciones farmacéuticas de las propiedades adecuadas, por ejemplo agentes potenciadores de la viscosidad, por ejemplo correctores del valor de pH,

por ejemplo edulcorantes y aromas, por ejemplo antioxidantes, por ejemplo estabilizadores, por ejemplo conservantes.

El elemento principal de la cubierta de las formulaciones de cápsulas es por ejemplo gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa.

Los coadyuvantes farmacéuticos, como le resultarán familiares al experto, se describen también, por ejemplo, en el siguiente manual: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. y Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edición 1994.

Ejemplo

Se investigaron los cambios en triglicéridos séricos en perros en % después de 6 y 10 días de tratamiento oral con 0,03 mg de cerivastatina/kg o 4 mg/kg de peso corporal (PC) del compuesto según el ejemplo 48 o con la combinación de ambas sustancias activas en esta dosis. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

Grupo	Perros (n)	Día 6	Día 10
Control	5	-14	-3
Cerivastatina 0,03 mg/kg PC	4	-10	-6
Ejemplo 48 4 mg/kg PC	4	-15	-7
Cerivastatina 0,03 mg/kg + ejemplo 48 4 mg/kg	5	-36	-31

Los datos se determinaron por separado como se explica a continuación:

Se ensayó el efecto reductor de nivel de los triglicéridos séricos de la sustancia en perros de ambos sexos (Beagle, Criadores: Marshall Farms, Inc. North Rose NY, EE.UU). Los perros (9 hembras y 9 machos) se distribuyeron aleatoriamente en los grupos, teniendose en cuenta que los sexos estuvieran igualmente representados en los grupos.

Grupo de control: 3 perros macho y dos hembras

Grupo de cerivastatina: 2 perros macho y 2 hembras

Grupo del ejemplo 48: 2 perros macho y 2 hembras

Grupo de combinación (cerivastatina + ej. 48): 3 perros hembra y 2 machos.

Los pesos corporales de los perros eran al inicio del ensayo de 8,3 a 12,7 kg. Para la administración se mezclaron las sustancias con comida en lata (Top Dog, Sniff, Soest, Alemania) en un volumen de administración de 10 g/kg PC.

1) Los animales de control (n=5) recibieron la correspondiente cantidad de comida en lata sin sustancias
2) En el ejemplo 48 (n=4) se mezcló como coprecipitado (20 mg/kg PC correspondiente a una dosis de sustancia activa de 4 mg/kg PC) con la comida en lata.
3) En la cerivastatina (n=4) se administró en una dosis de 0,03 mg/kg PC. Para ello se disolvió la cerivastatina en un volumen de administración de 0,1 ml de agua/kg PC y se mezcló la cantidad correspondiente con la comida en lata.
4) En la combinación (n=5) se mezclaron ambas sustancias correspondientes a una dosis de 0,03 mg de cerivastatina/kg PC y 4 mg de ejemplo 48/kg PC en la

comida en lata y se administró a los animales.

Los perros recibieron las sustancias una vez al día por la mañana, a continuación los animales recibieron una dieta de mantenimiento (Sniff HD-H, Soest, Alemania) a voluntad.

Para la determinación de los triglicéridos se tomó sangre de los animales de la vena yugular. Las tomas de sangre se realizaron directamente antes de la primera administración a las 9:00 (mañana), el día 6 después del inicio del tratamiento, 23 horas después de la administración de la sustancia y el día 10 después del incio del tratamiento, 23 horas después del último tratamiento. Se tomó la sangre en Monovetten LH heparinizadas y se centrifugó. Se determinaron los triglicéridos del plasma enzimáticamente con un estuche de ensayo de uso corriente (Boehringer Mannheim, Alemania) en un analizador EPOS (Eppendorf Gerätebau, Netheler y Hinz, Hamburgo, Alemania).

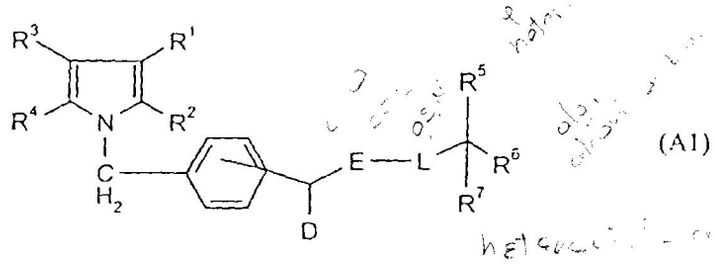
Se calcularon las diferencias individuales de las concentraciones de triglicéridos en el plasma después del tratamiento respecto de los correspondientes valores previos antes de la primera administración de sustancia, estas se promediaron y se dieron como cambios porcentuales respecto del valor previo.

nuevo cap. reiv: folios 441-462

REIVINDICACIONES

Folios 104 a 127

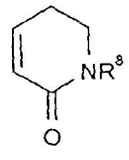
1. Uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP como componente A de fórmula general (A1)



(A1)

en la que

R^1 y R^2, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo, piridilo o un anillo de fórmula



en la que

R^8 significa hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^3 y R^4, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo o un resto

cicloalqueno u oxocicloalqueno de 4 a 8 eslabones,

estando en su caso todos los sistemas de anillos citados como R^1/R^2 y R^3/R^4 sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o por alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 *átomos de carbono*,

D representa hidrogeno, cicloalquilo de 4 a 12 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 12 átomos de carbono,

E representa un grupo -CO- o -CS-,

L representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula $-NR^9$,

en la que

R^9 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi o fenilo,

R^5 representa fenilo o un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

estando los ciclos sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

y/o los ciclos están sustituidos en su caso por un grupo de fórmulas $-OR^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$,

en las que

R^{10} significa hidrógeno o alquilo o alquenilo

lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

R^{11} o R^{12} son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o representa acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por un grupo de fórmula $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} y R^{14} son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

R^6 representa hidrógeno, carboxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos

de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxilo o por un grupo de fórmula -O-CO-R^{15},

en la que

R^{15} significa fenilo, que en su caso está sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi o por alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,
o significa alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 22 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sutituido por un grupo de fórmula -OR^{16},

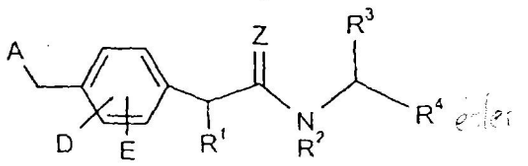
en la que

R^{16} significa hidrógeno, bencilo, trifenilmetilo o acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^7 representa hidrógeno o

R^6 y R^7 representan juntos el grupo de fórmula =O,

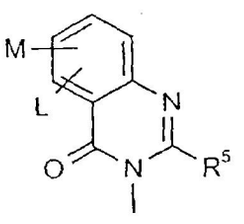
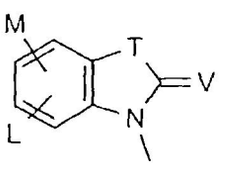
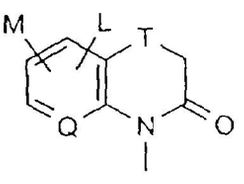
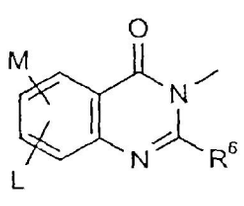
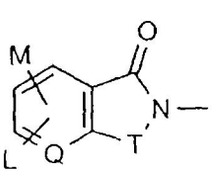
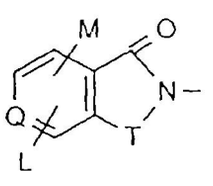
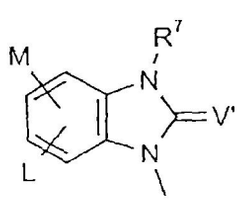
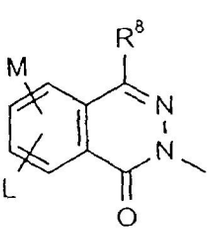
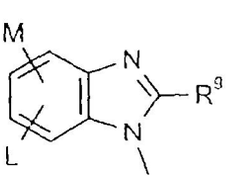
o de fórmula general (A2)



(A2)

en la que

A representa un resto de fórmulas









o


en las que

L y M son iguales o distintos y

significan hidrógeno, halógeno,

trifluorometilo, carboxilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fenilo o alquilo, alcoxicarbonilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

Q significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

T significa un grupo de fórmula $-SO_2$ o -CO o un átomo de oxígeno o azufre,

V significa un átomo de oxígeno o azufre,

R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que en su caso están sustituidos por halógeno o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^9 significa trifluorometilo, bencilo o un heterociclo, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de

la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 4 átomos de carbono, o significa un grupo de fórmula $-S(O)_a-R^{10}$,

en la que

a significa un número 0, 1 o 2,

R^{10} significa un alquilo o alquenilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o por arilo o aroílo, en cada caso de hasta 10 átomos de carbono, que a su vez pueden estar sustituidos hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o
significa arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que en su caso está

sustituido por halógeno, hidroxi, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

D y E son iguales o distintos y

representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

Z representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo que en su caso está sustituido hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

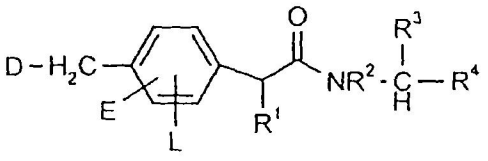
R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o representa fenilo o heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{II}$,

en la que

R^{II} significa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

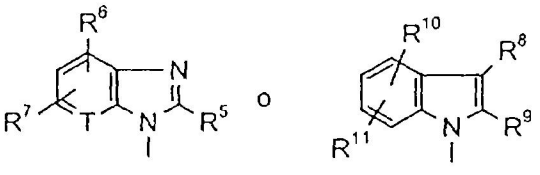
o de fórmula general (A3)



(A3)

en la que

D representa un resto de fórmula



en la que

T significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

R^6, R^7, R^{10} y R^{11} son iguales o distintos y significan hidrógeno, trifluorometilo, halógeno o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5, R^8 y R^9 son iguales o distintos y significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a

6 átomos de carbono, fenilo, alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno,

o, en caso de que T represente un átomo de nitrógeno, R' puede significar tambien bencilo,

E y L son iguales o distintos y

representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R' representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta por halógeno, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

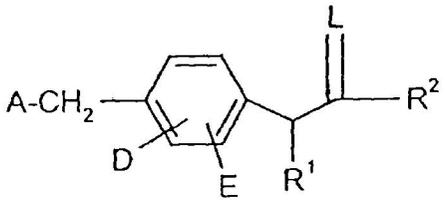
R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{12}$,

en la que

R^{12} representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo lineal

o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

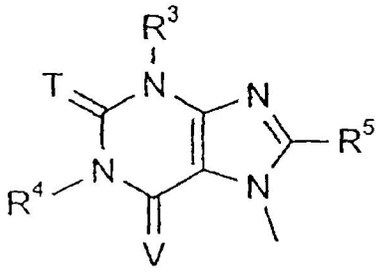
o de fórmula general (A4)



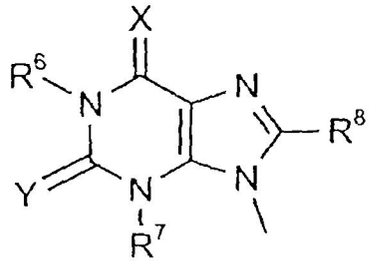
(A4)

en la que

A representa un resto de fórmulas



o



en las que

R^3, R^4, R^6 y R^7 son iguales o distintos y significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,
o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso,

que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

T, V, X e Y son iguales o distintos y significan un átomo de oxígeno o azufre,

R^5 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones, en su caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, pudiendo los ciclos por su parte estar sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de

la serie de S, N y/o O, o por fenilo, bencilo, halógeno, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o

significan arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 atómos de carbono en cada caso o por un grupo de fórmula $-(CO)_a-NR^9R^{10}$,

en la que

a significa un número 0 o 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y

significan hidrógeno, fenilo o

alquilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrógeno o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando los sistemas de anillo sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada

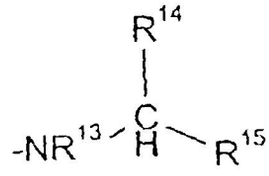
caso, hidroxi o por un grupo de fórmula $-NR^{11}R^{12}$,

en la que

R^{11} y R^{12} tienen el significado dado anteriormente para R^9 y R^{10} y son iguales o distintos a éstos,

L representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^7 representa mercapto, hidroxi, alcoxi lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o representa el grupo de fórmula



en la que

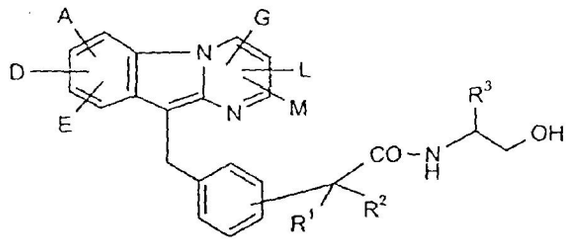
R^{13} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^{14} significa hidrógeno, fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones

con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

R^{15} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi,

o de la fórmula general (A5)



(A5)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y

representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

y/o en su caso está sustituido por un grupo de

fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

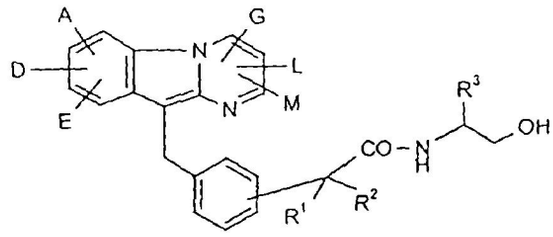
R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

o de la fórmula general (A6)



(A6)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R' y R² son iguales o distintos y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,
y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5 y R^6 son respectivamente iguales o distintos y

significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y

significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

en su caso en una forma isómera, y sus sales,

con inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente B para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio.

2. Uso de una combinación según la reivindicación 1 para la obtención de medicamentos para la lucha contra o profilaxis de enfermedades del sistema cardiocirculatorio que están asociadas con

enfermedades o déficits metabólicos.

3. Uso de una combinación según la reivindicación 2 para la lucha contra arteriosclerosis, enfermedades coronarias, aumento de lípidos séricos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y formas mixtas que están combinadas con aumentos de VLDL o LDL y/o aumentos de quilomicrones, así como el síndrome X.

4. Uso de una combinación según la reivindicación 2 para el tratamiento de hipercolesterolemias secundarias e hipertrigliceridemias secundarias que en su caso están asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E, adiposidad, quilomicronemia y síndrome de quilomicronemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, diabetes mellitus tipo II, así como hepatomas y plasmacitomas.

5. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de fórmula general (A1).

6. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un

compuesto de los ejemplos 1-119.

7. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de los ejemplos 92-119.

8. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de los ejemplos 48 u 80.

9. Medicamento que contiene una combinación de un inhibidor de MTP como componente A y un inhibidor de HMG-CoA reductasa como componente B según la reivindicación 1, y en su caso uno o más componentes adecuados adicionales.

10. Medicamento según la reivindicación 9 caracterizado porque contiene como componente A la sustancia activa 2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida o 2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida y como componente B la sustancia activa atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, itavastatina

o ZD 4522.

11. Medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque contiene como componente A el compuesto (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida.

12. Procedimiento para la obtención de medicamentos según la reivindicación 9, caracterizado porque se incluyen los componentes A y B junto con coadyuvantes y vehículos y en su caso otros componentes, en una forma de administración adecuada.

Combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa y su uso en medicamentos

Resumen

La invención se refiere al uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP seleccionado (componente A) y un inhibidor de HMg-CoA reductasa (componente B) para la lucha contra enfermedades del sistema cardiocirculatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.

0698 13
6028

CONSULADO DE COLOMBIA

C E R T I F I C A C I O N

No. 145

Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de' los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Valor US$106,oo = DM$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUN 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 29 A 11:58
COTA FIRMA AUTORIDAD EXTRANJERA
DOCUMENTO DESCRIPCION
LAS FUNCIONES INDICADAS

N, L, K

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

133

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen, GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify acts done by representatives without power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Signature / Firma

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE LA PRESENTE FIRMA HA SIDO PUESTA EN MI PRESENCIA Y HA SIDO RECONOCIDA POR QUIEN HE TENIDO A LA VISTA

15 JUN 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certi* the legal existence of the company whic Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exerc company purposes, and (3) that the persons who e Power of Attorney is autorized to do so. To this effe show the Consul the evidence to prove the above fact and (3).

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUN 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., l poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su lencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

134

URNr. 1799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren

1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUN 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

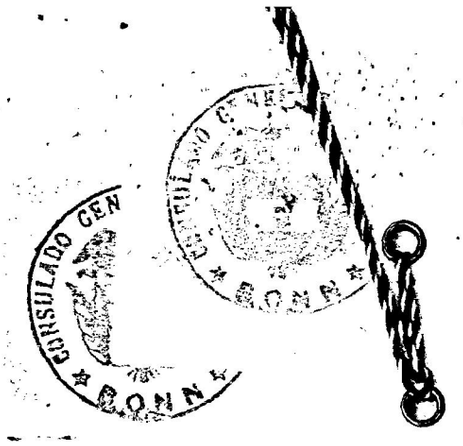
Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift des Notars Dirk Schiedermeier in Leverkusen sowie die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts

In Vertretung
(Dr. Wahlrich)

DER PRÄSIDENT DES AMTSGERICHTS 6 KÖLN



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 JUN 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,

- a quienes conozco en persona-.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUN 2000
DINA

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUN 2000

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.
Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
C.C.
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA. 09 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

República de Colombia
Juan Manuel Botero Medina
NOTARIO
Notaría Sexta de Bogotá

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 SET 11 P 12:19
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO
LAS FUNCIONES INDICA
205398
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUN 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

138

CAVELIER
ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUN
JUAN MANUEL [illegible] MEDINA
NOTARIO

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

Nota
Los folios
139 Tarjeta archivo propietarios
140 - 160 " " temático
161 - 169 Extracto para publicación
170 Actas finales
fueron retirados para los efectos respectivos.
Agosto 10 del 2000

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Santafé de Bogotá D. C. 06 SET 1998
Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(eron) personalmente
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C
y la(s) Libreta(s) Militar(es).
domiciliado(s) en Bogotá y reconoce(n) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 JUN 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Juan Manuel Botero Medina
NOTARIO SEXTO D. C.
SANTAFE DE BOGOTA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

139

Item		Expediente No 00040879	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: un sobre q1 contiene arte final

141

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und ihre Verwendung in Arzneimitteln"

am 25. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/44 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. April 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 29 065.2

A 9161
06.90
11/98

141
172

Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und ihre Verwendung in Arzneimitteln

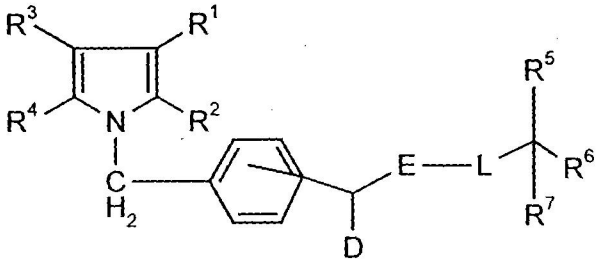
Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herzkreislauferkrankungen, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

Die Verbindungen der Komponente A sind bereits als ApoB-Sekretionsinhibitoren in den Publikationen EP 705 831, EP 779 279, EP 779 276, EP 802 198 und EP 799 828 beschrieben. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf eine Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind eine dem Fachmann gut bekannte Klasse von Lipidsenkern. Im Rahmen dieser Erfindung als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bevorzugte Statine sind z.B. beschrieben in EP 325 130 oder US 5 177 080.

Aus PCT WO 98/31366 und WO 98/03069 sind Kombinationen von MTP-Inhibitoren mit anderen Cholesterol-senkenden Verbindungen bekannt. Die dort konkret genannten MTP-Inhibitoren unterscheiden sich jedoch eindeutig in ihrer chemischen Struktur von den ausgewählten MTP-Inhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung beansprucht werden.

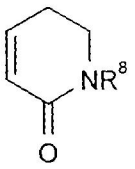
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Kombination mindestens eines MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



(A1)

in welcher

R^1 und R^2 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R^1/R^2 und R^3/R^4 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für gerad-

kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel $-NR^9$ steht,

worin

R^9 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

R^5 für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$ oder $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

R^{10} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{11} bzw. R^{12} gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,

worin

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel $-O-CO-R^{15}$ substituiert ist,

worin

R^{15} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{16}$ substituiert sind,

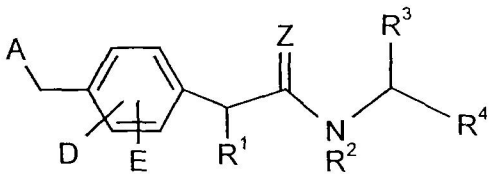
worin

R^{16} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 für Wasserstoff steht oder

R^6 und R^7 gemeinsam für die Gruppe der Formel =O stehen,

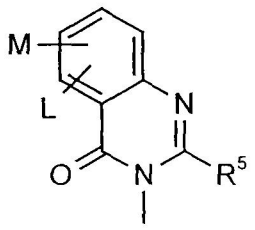
oder der allgemeinen Formel (A2)



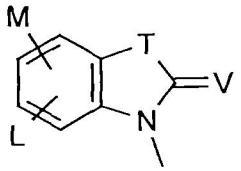
(A2)

in welcher

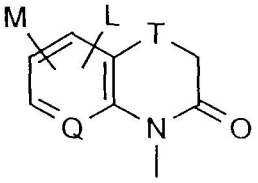
A für einen Rest der Formel



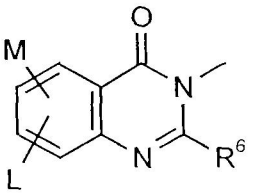
,



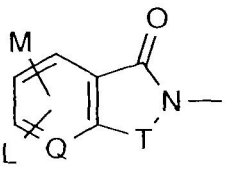
,



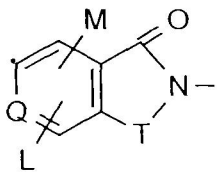
,



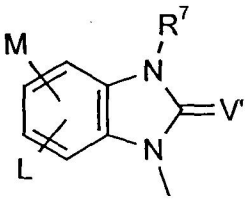
,



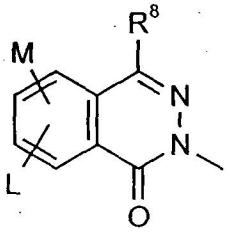
,



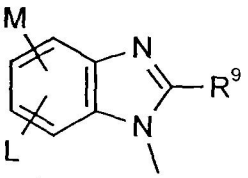
,



,



oder



steht,

worin

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel $-SO_2$ oder -CO oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^9 Trifluormethyl, Benzyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach

gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
eine Gruppe der Formel $-S(O)_a-R^{10}$ bedeutet,

worin

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{10} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl oder Aroyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D und E gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R^1 für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen

steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder

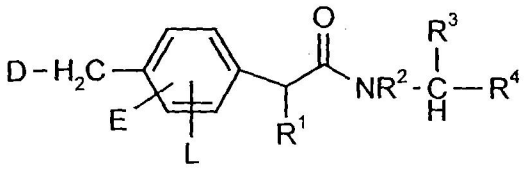
für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{11}$ steht,

worin

R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

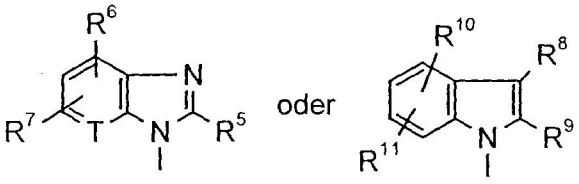
oder der allgemeinen Formel (A3)



(A3)

in welcher

D für einen Rest der Formel



steht,

worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R^6, R^7, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^5, R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R^5 auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

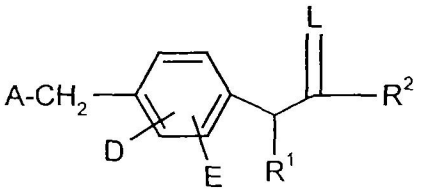
R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{12}$ steht,

worin

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-

fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

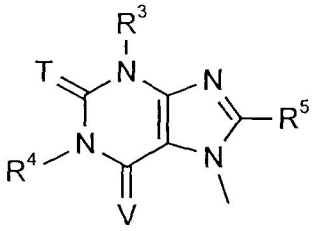
oder der allgemeinen Formel (A4)



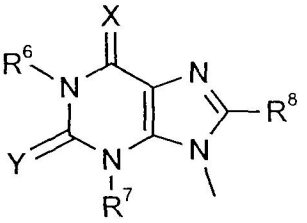
(A4)

in welcher

A für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

R^3, R^4, R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R^5 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder

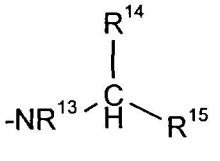
für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocylcus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R^2 für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



steht,

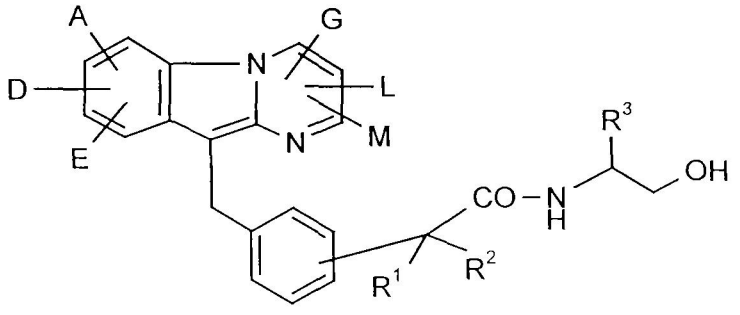
worin

R^{13} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{14} Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R^{15} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)



(A5)

in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

worin

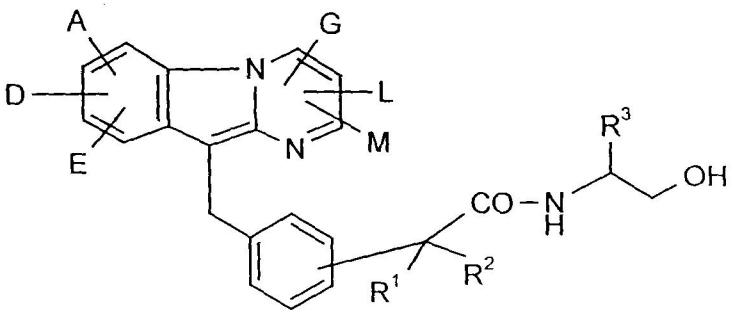
R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder der allgemeinen Formel (A6)



(A6)

in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges

oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B bei der Prophylaxe und Behandlung von Herzkreislauferkrankungen, vorzugsweise solchen Herzkreislauferkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert sind, wie z.B. Störungen des Fettstoffwechsels oder des Kohlehydratstoffwechsels, wie z.B. Diabetes.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Arzneizubereitungen enthaltend diese Kombinationen der Komponenten A und B und ihre Herstellung.

Als Kombinationspartner der Komponente A sind von großem Interesse die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (A1), ebenfalls von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der nachfolgenden Beispiele 1 bis 119, insbesondere die Verbindungen der Beispiele 92 bis 119, ganz besonders die Verbindungen der

Beispiele 48 und 80, (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 48) und (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 80).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird auch die Verwendung der physiologisch unbedenklichen Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren beansprucht. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind z.B. Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die Kombinationen der ausgewählten MTP-Inhibitoren gemäß den allgemeinen Formeln (A1) – (A6) als Komponente A und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente (B) ist neu.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Kombinationen unerwartete wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, insbesondere sind sie geeignet zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, die mit Stoffwechselstörungen assoziiert sind.

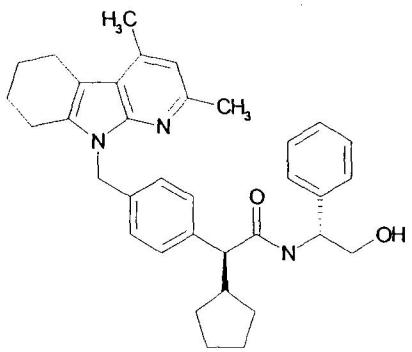
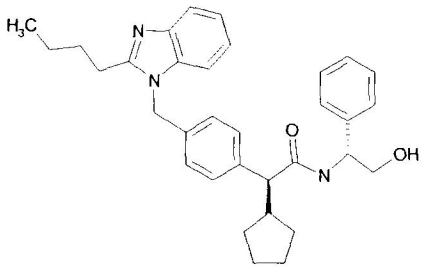
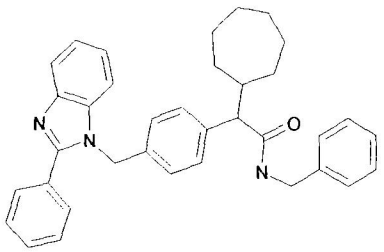
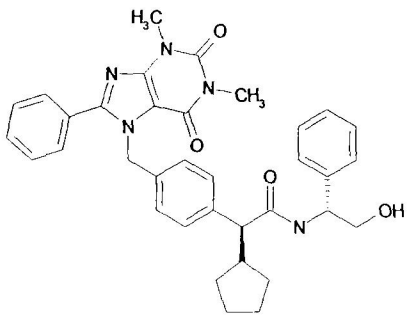
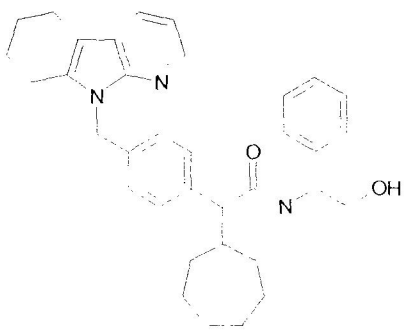
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren stehen im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Bevorzugt sind unter diesem Begriff Statine, wie sie beispielsweise in EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4346 227, EP 22 478 oder EP 114 027 beschrieben sind.

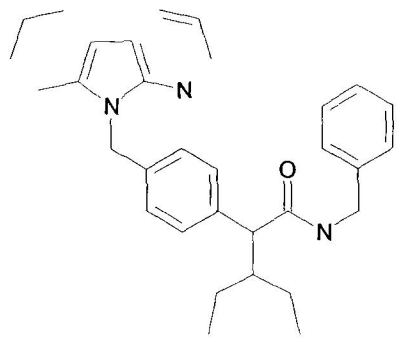
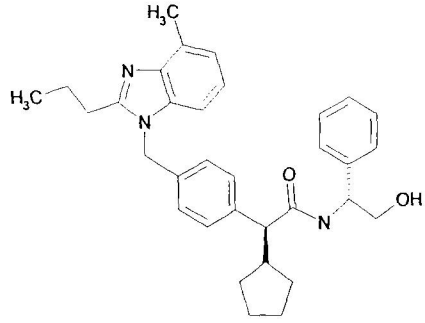
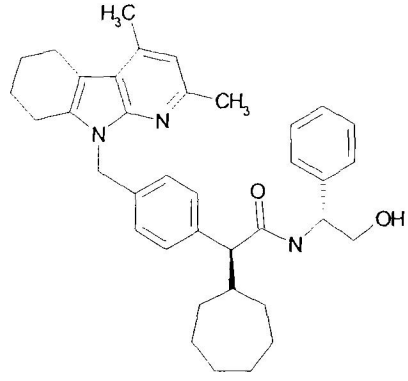
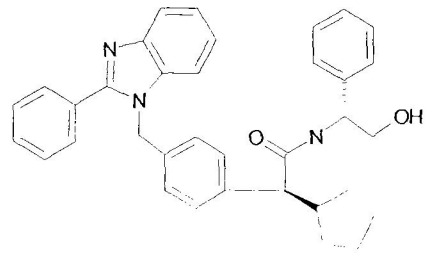
Bevorzugt seien genannt Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin

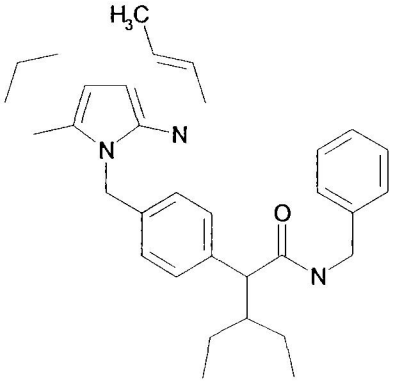
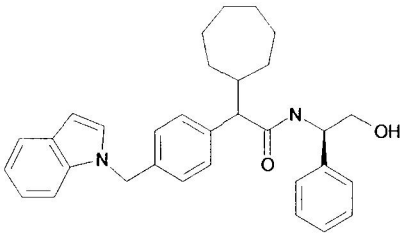
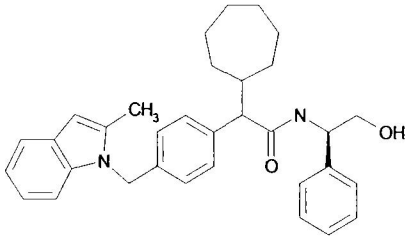
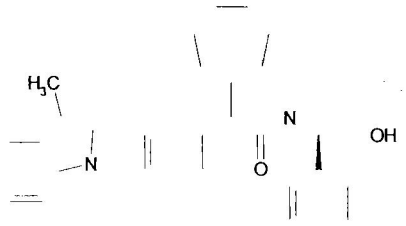
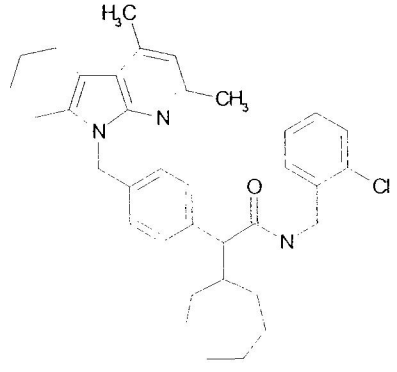
Besonders bevorzugt ist Cerivastatin.

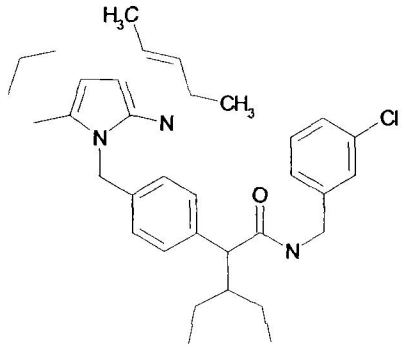
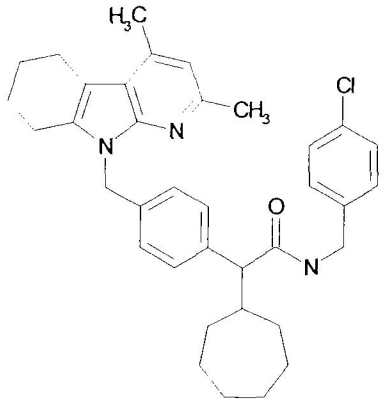
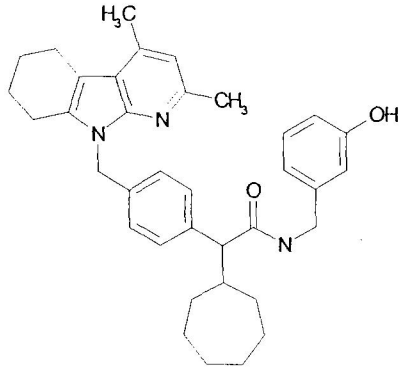
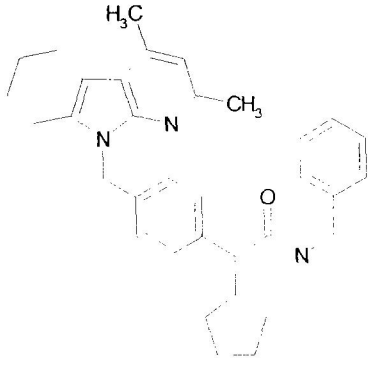
Statine können in Form ihrer Ester oder Lactone oder als Carbonsäure bzw. Salze der Carbonsäure vorliegen. Bei Cerivastatin wird besonders bevorzugt das Natriumsalz (Cerivastatin-Natrium) eingesetzt.

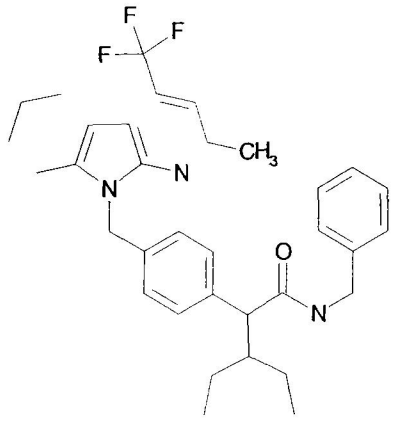
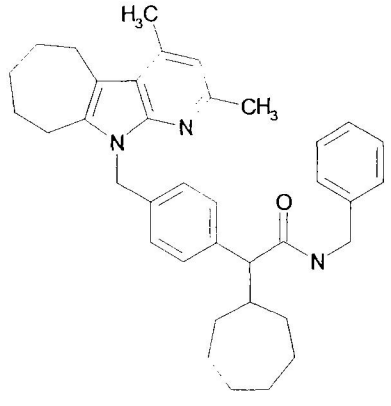
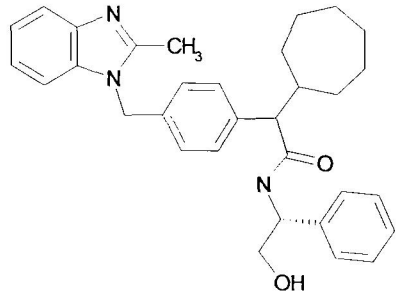
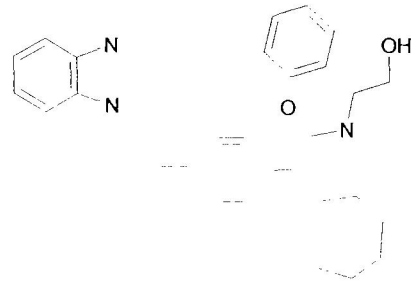
Bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen :

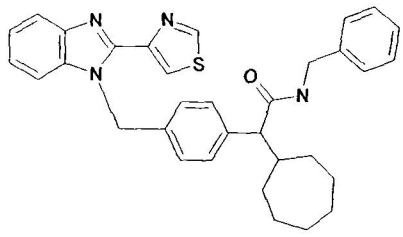
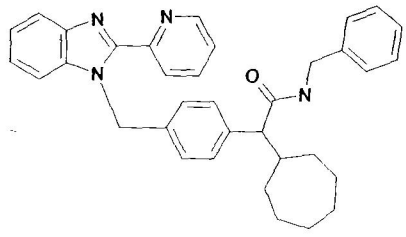
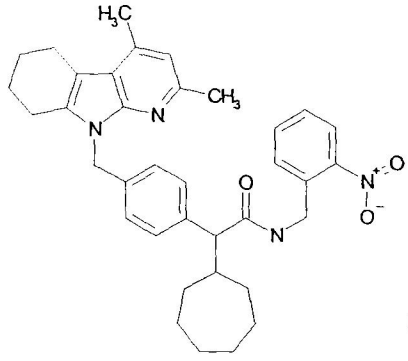
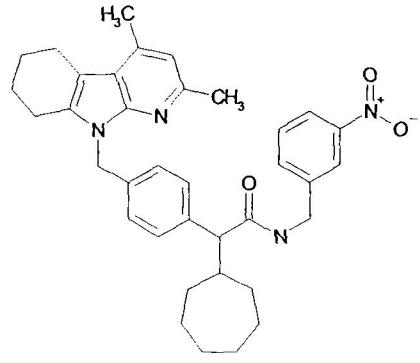
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
1		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
2		2-[4-(2-Butyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
3		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
4		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
5		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

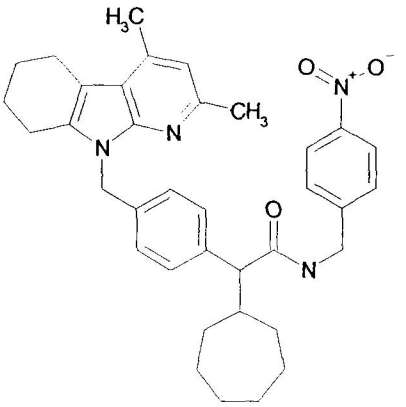
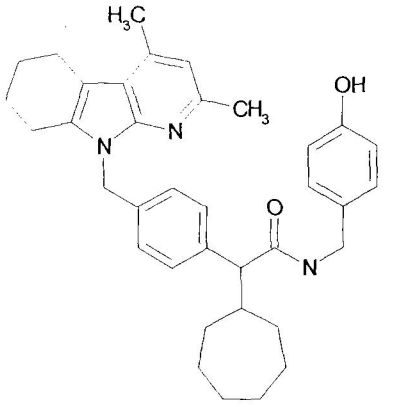
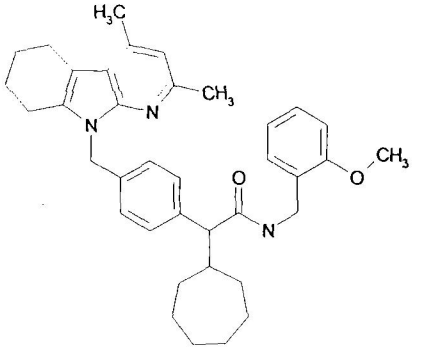
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
6		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
7		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-2-propyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
8		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
9		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

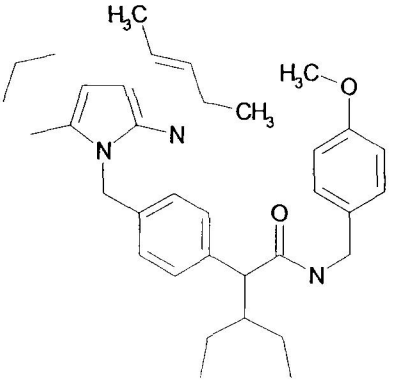
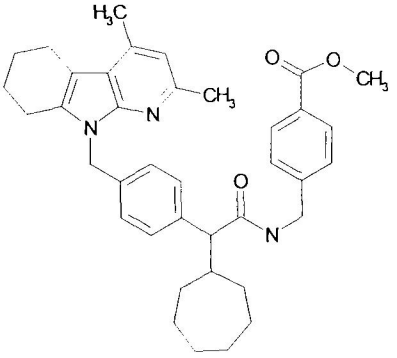
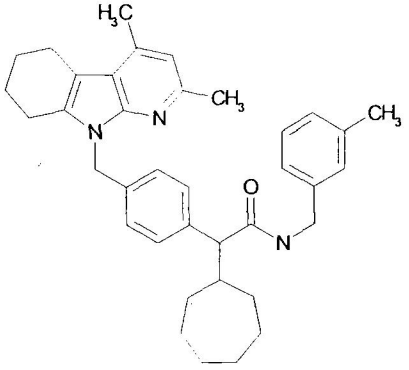
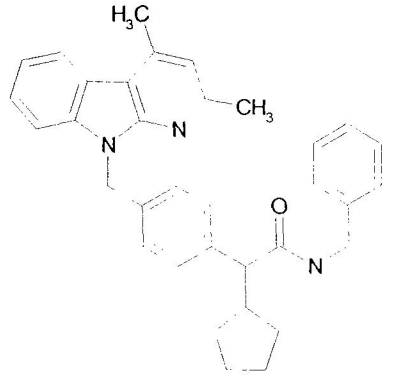
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
10		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
11		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-indol-1-ylmethyl-phenyl)-acetamide
12		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
13		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(3-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
14		N-(2-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

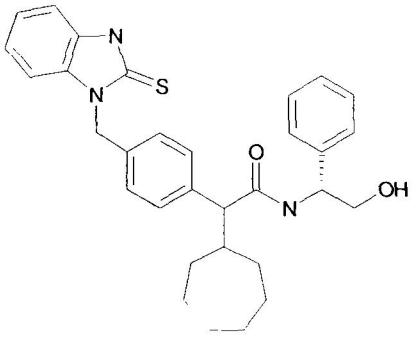
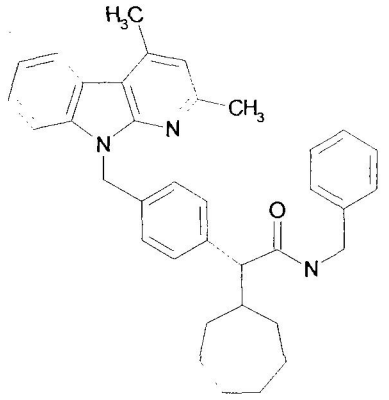
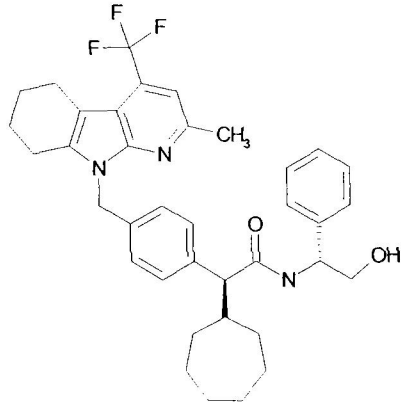
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
15		N-(3-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
16		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
17		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b!]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxy-benzyl)-acetamide
18		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b!]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

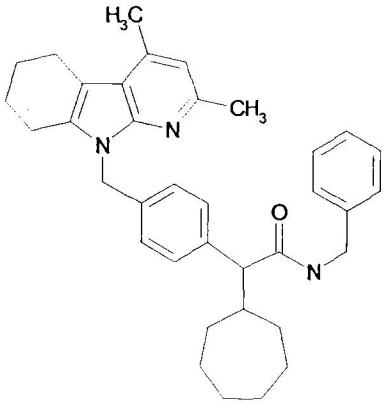
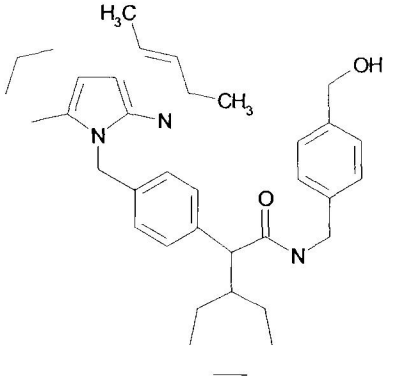
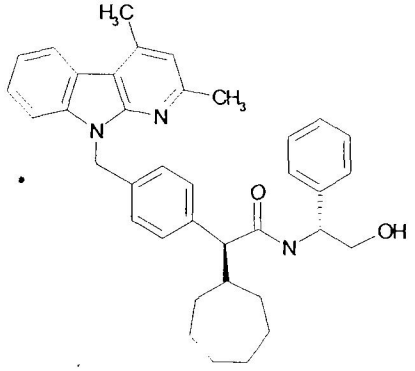
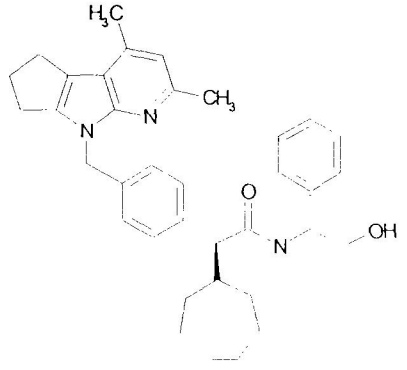
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
19		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
20		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
21		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
22		2-(4-Benzoimidazol-1-ylmethyl-phenyl)-2-cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

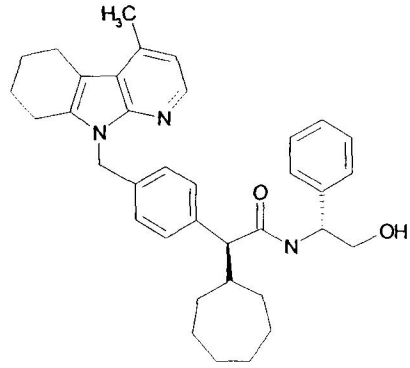
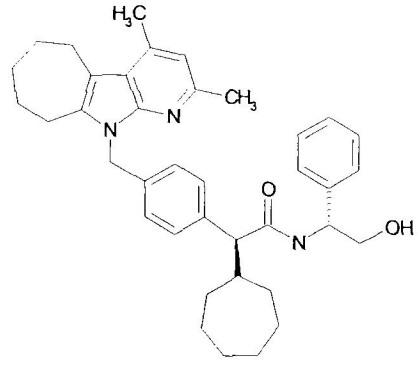
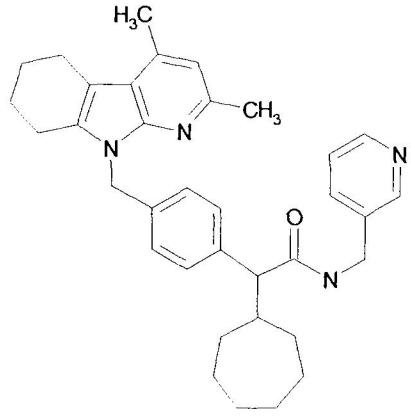
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
23		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
24		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
25		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-nitro-benzyl)-acetamide
26		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-nitro-benzyl)-acetamide

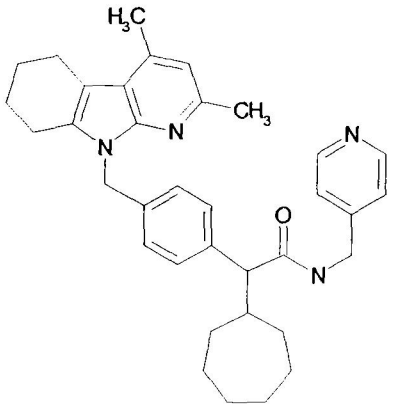
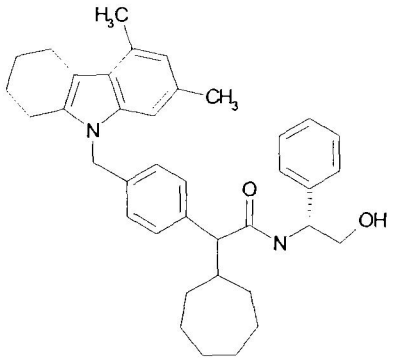
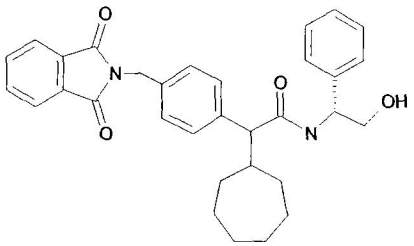
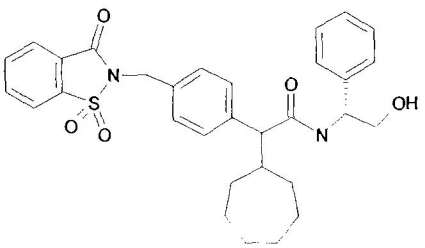
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
27		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-nitro-benzyl)-acetamide
28		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-benzyl)-acetamide
29		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide

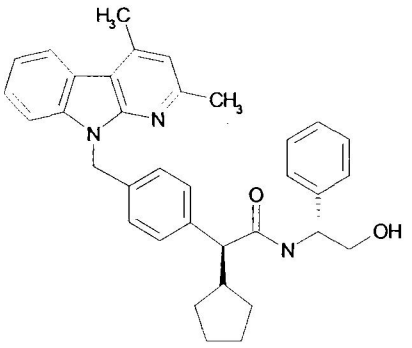
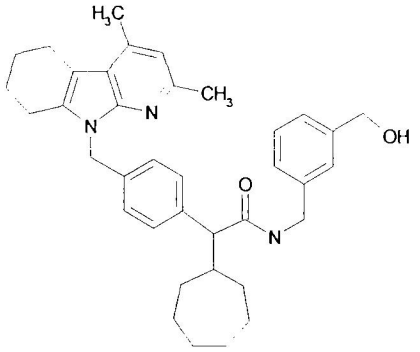
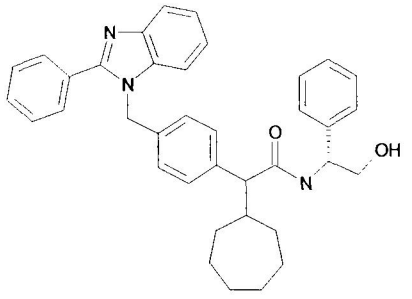
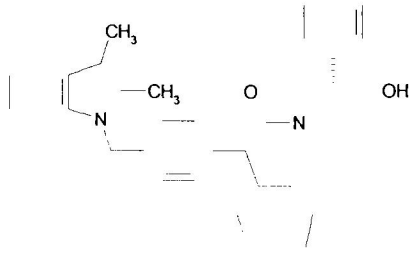
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
30		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide
31		4-({2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester
32		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-methyl-benzyl)-acetamide
33		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

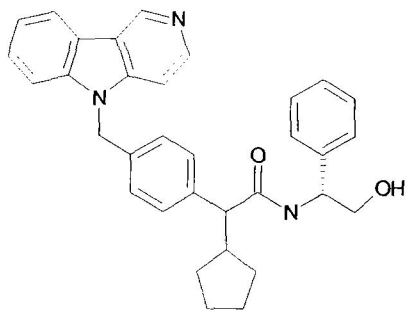
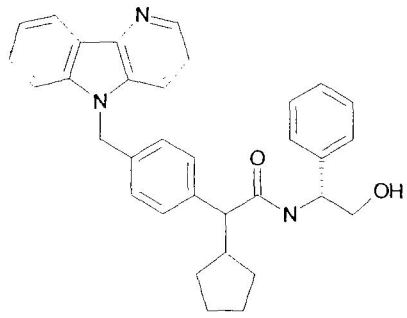
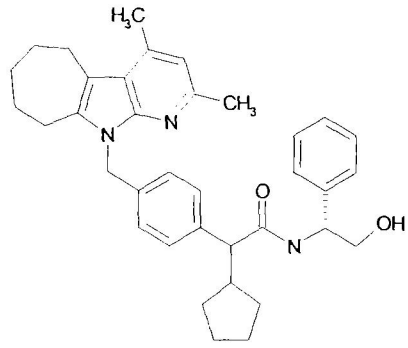
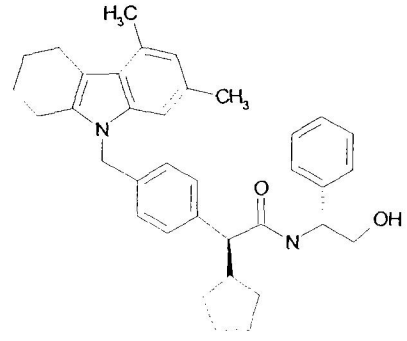
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
34		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
35		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
36		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

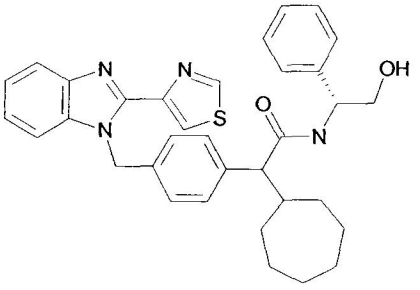
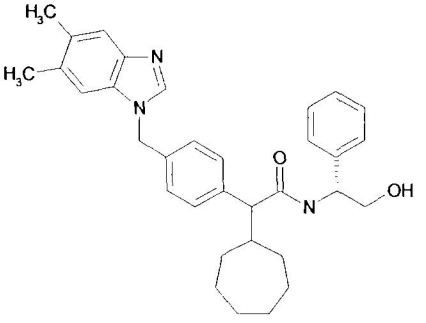
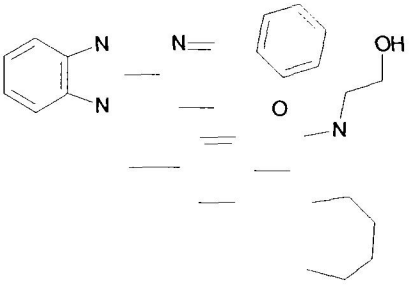
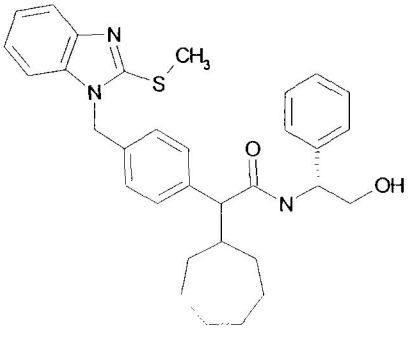
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
37		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
38		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxymethyl-benzyl)-acetamide
39		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
40		2-Cycloheptyl-2-[4-(4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-7,8-diaza-cyclopenta[a]inden-8-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

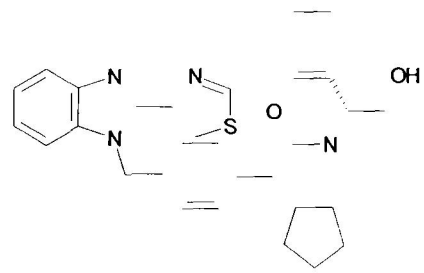
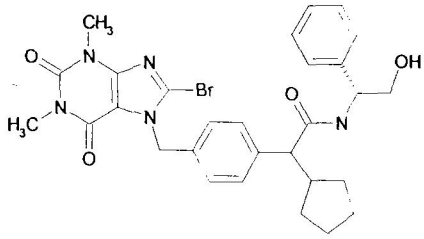
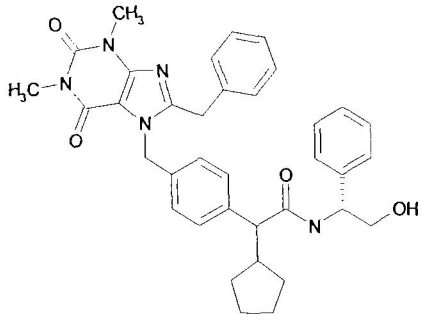
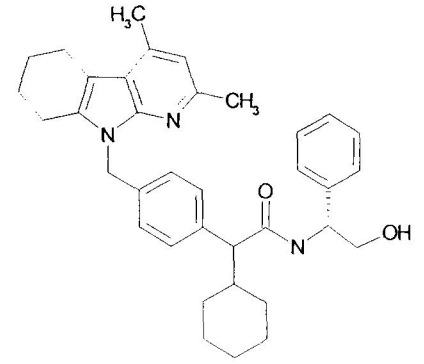
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
41		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
42		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
43		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide

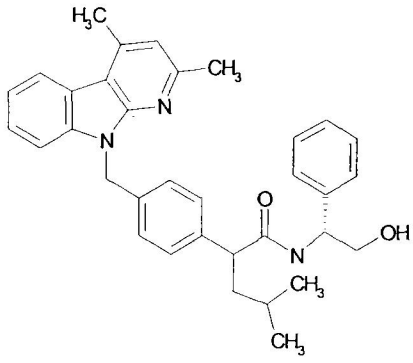
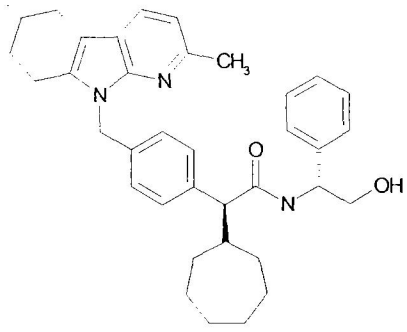
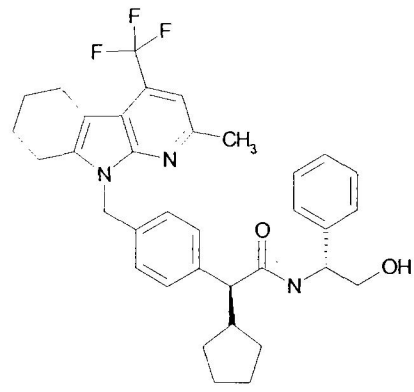
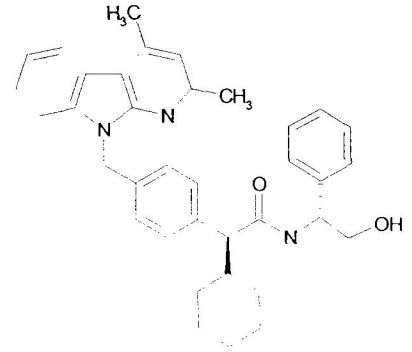
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
44		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide
45		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
46		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
47		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

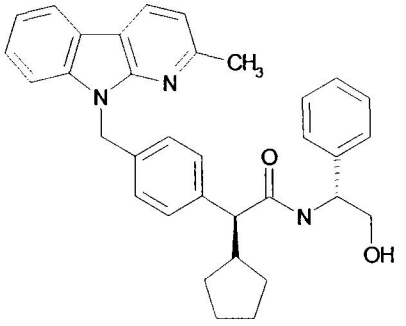
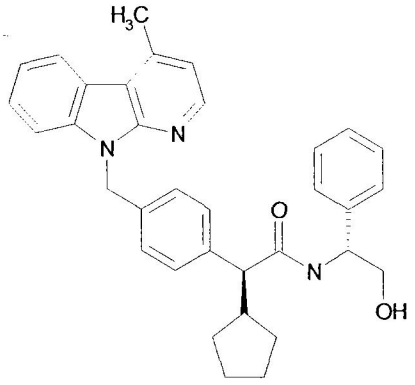
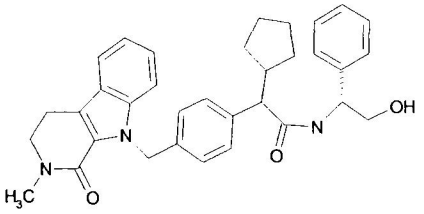
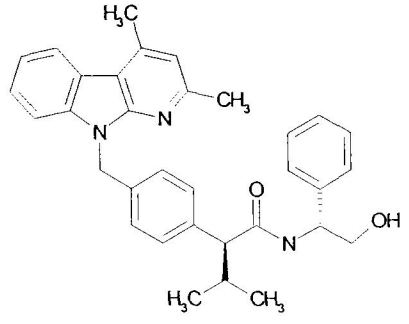
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
48		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
49		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxymethyl-benzyl)-acetamide
50		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
51		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,3-dimethyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

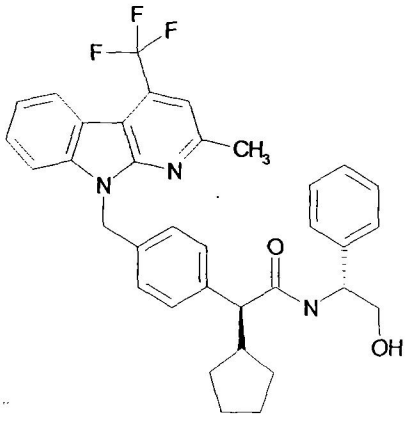
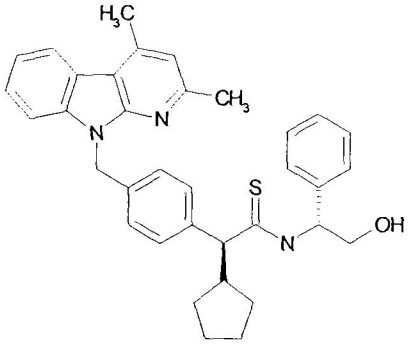
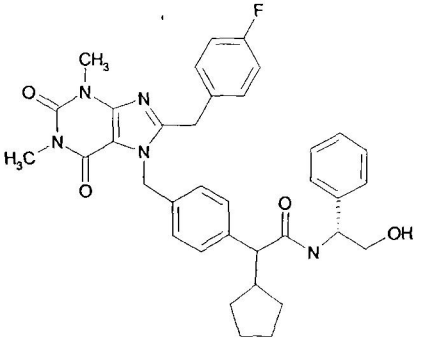
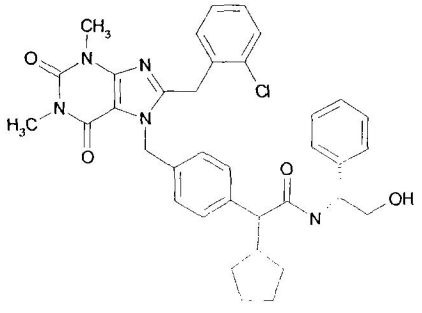
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
52		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
53		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
54		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
55		2-Cyclopentyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

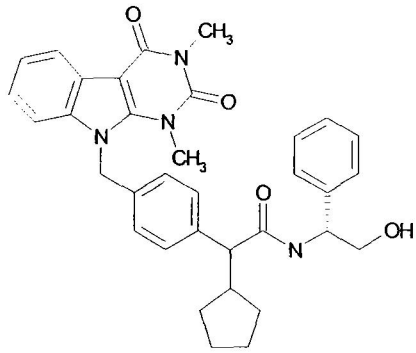
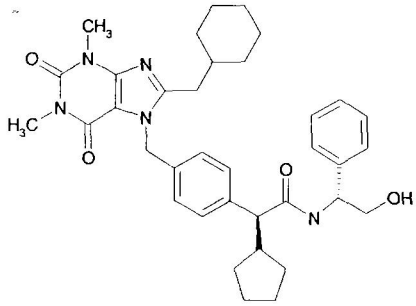
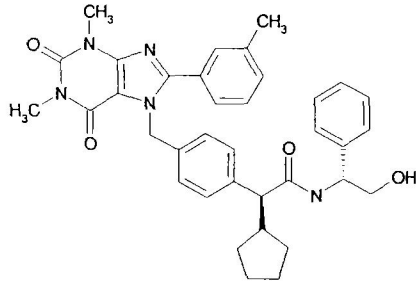
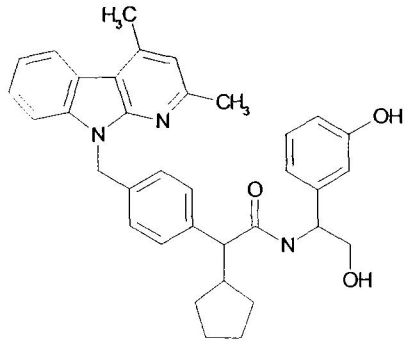
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
56		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
57		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,6-dimethyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
58		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
59		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methylsulfanyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

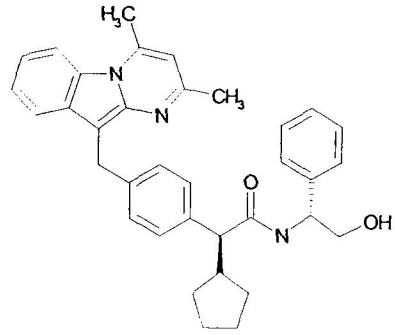
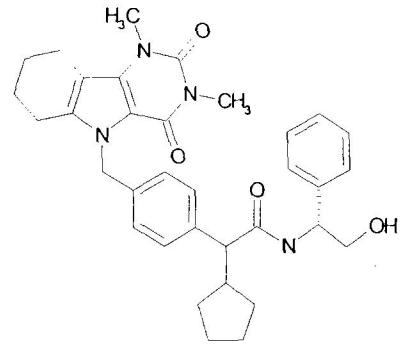
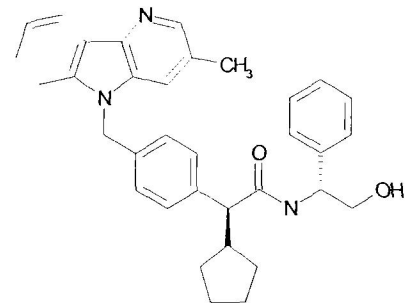
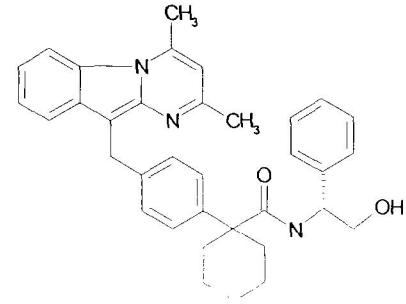
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
60		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
61		2-[4-(8-Bromo-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
62		2-[4-(8-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
63		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

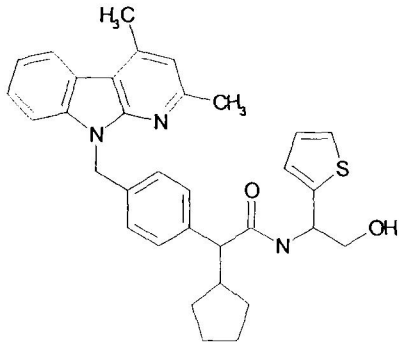
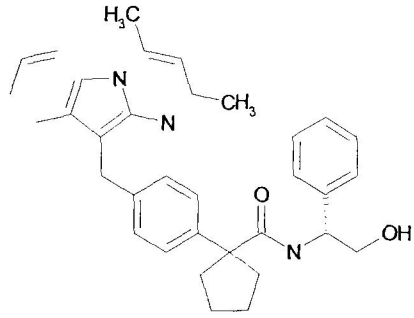
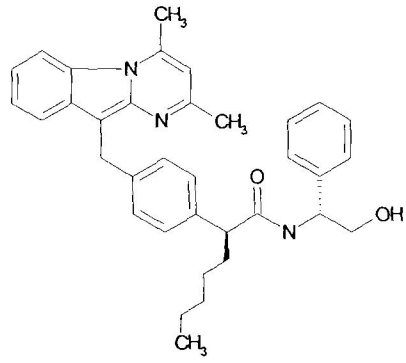
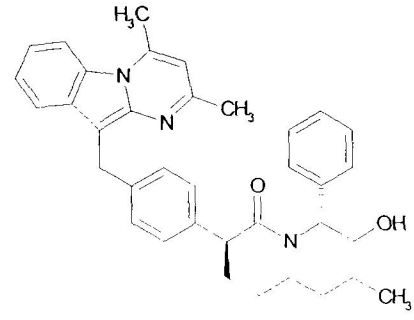
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
64		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
65		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
66		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
67		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

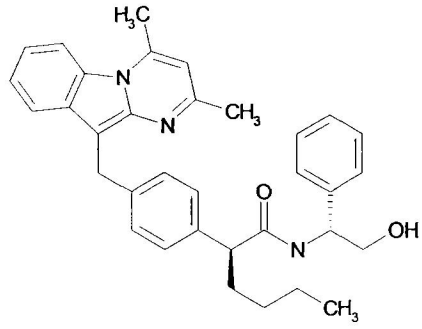
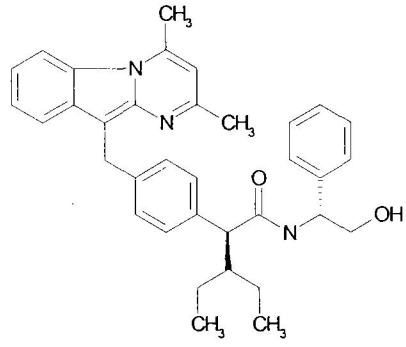
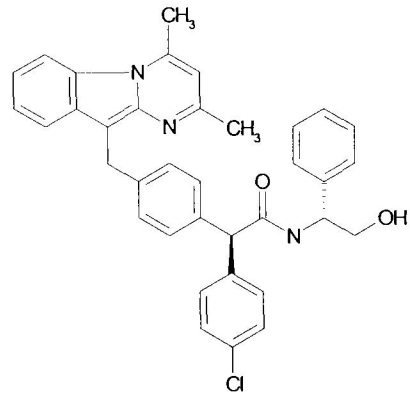
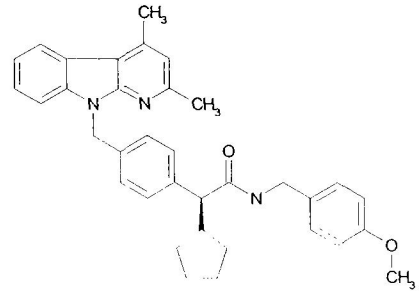
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
68		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
69		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
70		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
71		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-3-methyl-butyramide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
72		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
73		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-thioacetamide
74		2-Cyclopentyl-2-{4-[8-(4-fluoro-benzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-phenyl}-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
75		2-{4-[8-(2-Chloro-benzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-phenyl}-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

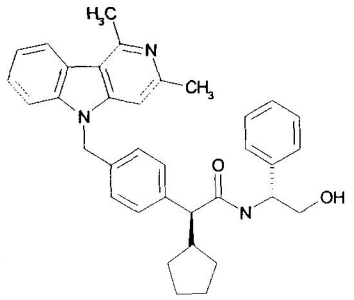
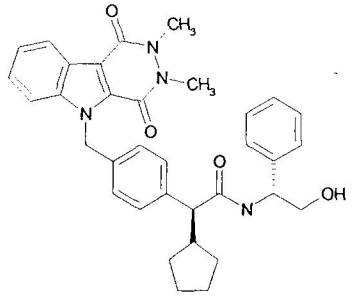
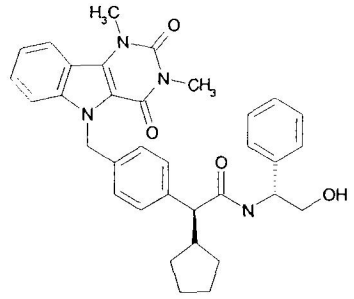
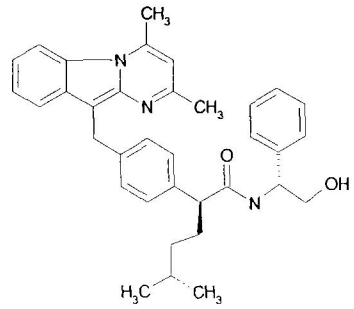
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
76		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
77		2-[4-(8-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
78		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-m-tolyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
79		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-[2-hydroxy-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamide

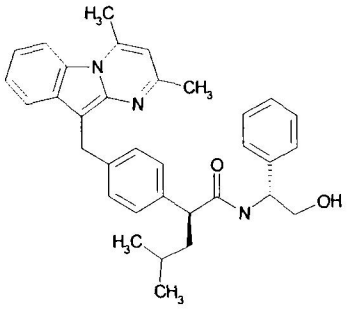
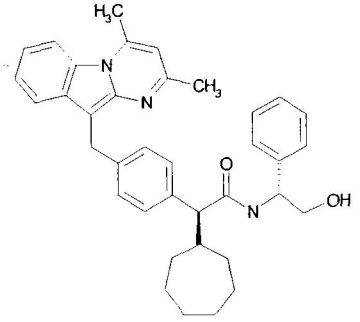
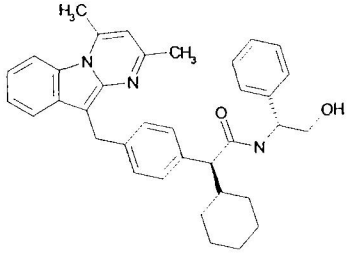
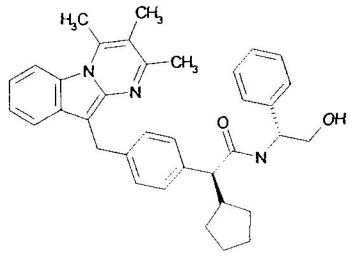
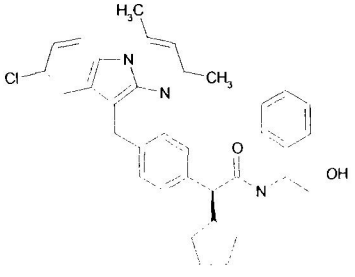
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
80		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
81		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,4,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
82		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(3-methyl-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
83		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclohexanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

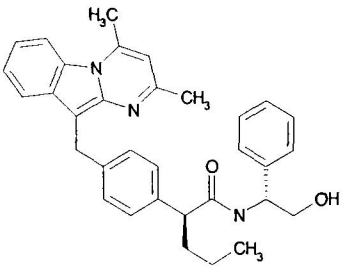
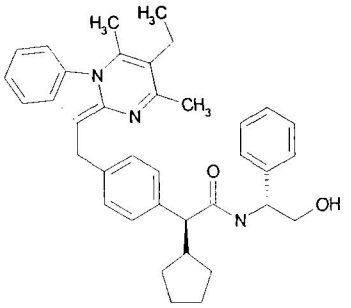
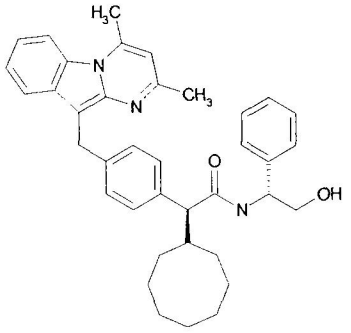
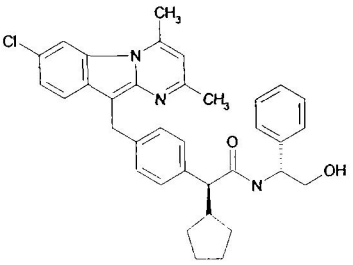
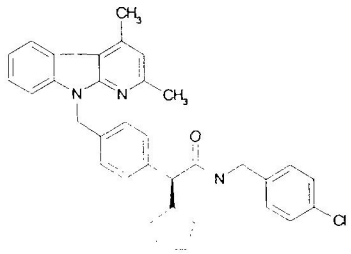
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
84		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamide
85		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclopentanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
86		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-heptanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
87		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-octanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

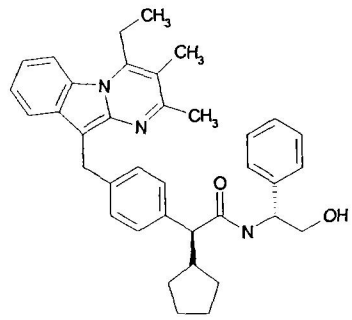
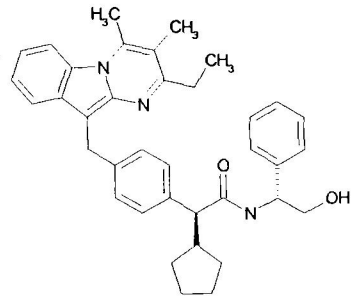
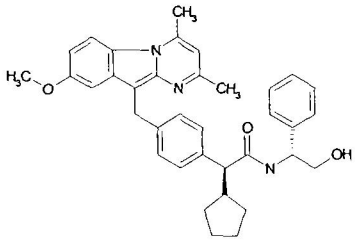
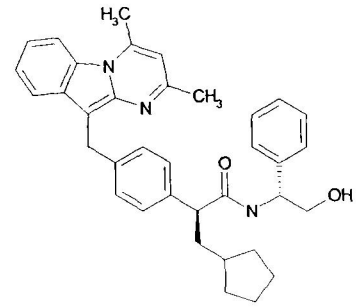
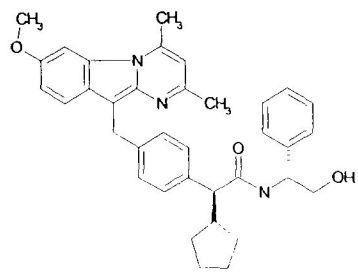
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
88		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-hexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
89		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-3-ethyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
90		2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
91		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide

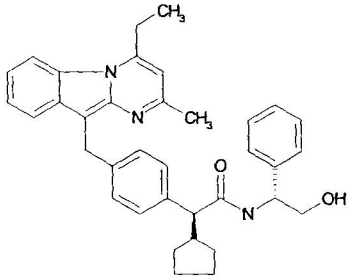
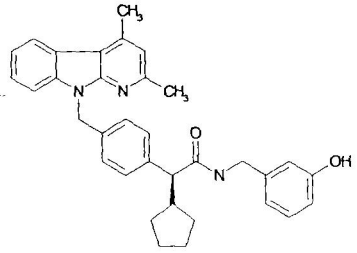
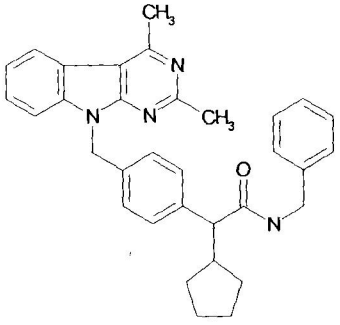
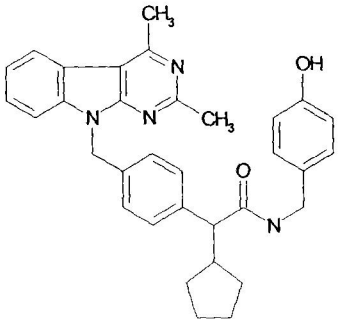
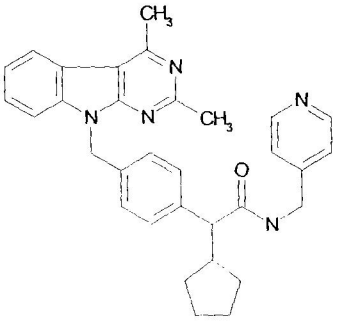
Besonders bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen

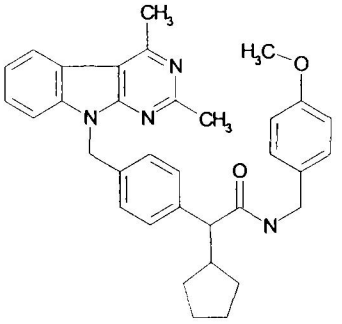
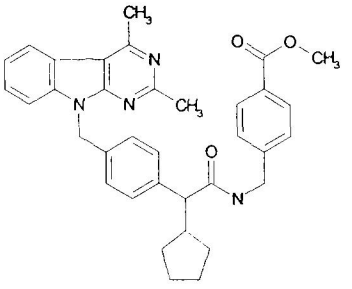
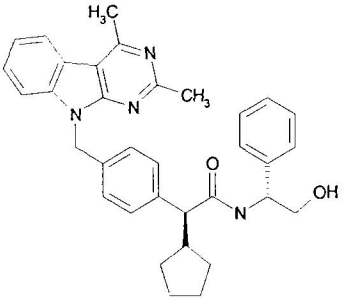
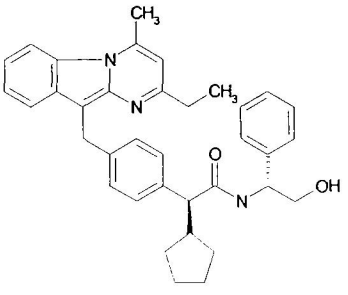
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
92		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-pyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
93		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,3-dimethyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
94		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,4,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
95		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-5-methyl-hexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
96		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
97		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
98		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
99		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2,3,4-trimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
100		2-[4-(8-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
101		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
102		2-Cyclopentyl-2-[4-(3-ethyl-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
103		2-Cyclooctyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
104		2-[4-(7-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
105		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
106		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2,3-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
107		2-Cyclopentyl-2-[4-(2-ethyl-3,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
108		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(8-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
109		3-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-propionamide
110		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(7-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
111		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2-methyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
112		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxy-benzyl)-acetamide
113		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
114		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-benzyl)-acetamide
115		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide

Bsp.-Nr.	Struktur	Name
116		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide
117		4-({2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-acetylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester
118		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
119		2-Cyclopentyl-2-[4-(2-ethyl-4-methyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen ein breites und vielseitiges Wirkungsspektrum. Sie können z.B. eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Schlaganfall, Angina, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, Herzversagen, primärem und sekundärem Myokardinfarkt, krankhaften Veränderungen der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, Störungen der Mikrozirkulation, Proliferation glatter Muskelzellen, Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventuell einer Verschiebung der Lipoproteinanteile, erhöhten Serumlipiden, Hyperlipoproteinämien, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus = type 2 diabetes, Diabetes, Hyperglykämie, Stoffwechselstörungen wie Störung des Lipidmetabolismus, Defizienz der sauren Lipase, Speicherkrankheiten, insbesondere Fettspeicherkrankheiten, Phytosterolämie, Bluthochdruck, Fettsucht, Syndrom X, Thrombose, Pankreatitis, Verstopfung (Obstipation), Funktionsstörungen des Gehirns, zerebrovaskulärer Insuffizienz, zerebralen Durchblutungsstörungen, Apoplexie, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Ohnmacht.

Von besonderem Interesse ist die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch mehr als einen Risikofaktor beeinflußt bzw. verursacht sind wie z.B. Arteriosklerose, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma und Syndrom X.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen der Komponenten A und B, insbesondere die spezielle Kombination von (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid und Cerivastatin, erweisen sich als überraschend vorteilhaft bei der Behandlung von

coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplex, Durchblutungsstörungen und Störungen des Fettstoffwechsels. Als Beispiel seien Dyslipidämien genannt, wie sie bei Diabetikern aber auch bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, auftreten. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender synergistischer Effekt, beispielsweise bei der Senkung der LDL (Low Density Lipoprotein)-Spiegel beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen der Komponenten A und B im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

Gegebenenfalls kann es zweckmäßig sein, die erfindungsgemäße Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren durch Zusatz von einer oder mehreren weiteren Komponenten zu ergänzen. Als Beispiel seien Vitamine, vorzugsweise alle fettlöslichen, insbesondere die Vitamine A und E genannt. Diese Vitamine oder andere Komponenten können einzeln oder auch gemeinsam zugesetzt erden. Als weiteres Beispiel für eine zusätzliche Komponente sei Acetylsalicylsäure genannt.

Unter "Dyslipidämie" soll hier entweder eine Hypertriglyceridämie oder eine Hypercholesterinämie, besonders aber eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dies kann assoziiert sein mit einer Verminderung des HDL-(High-Density-Lipoprotein)Cholesterins im Plasma oder einem gestörten HDL-C/LDL-C-Verhältnis.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von Dyslipidämien bei Diabetikern.

Aufgrund ihrer Wirkung auf die Serumlipidspiegel eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen weiterhin besonders zur Prophylaxe und Behandlung von Ateriosklerose.

Weiterhin zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen durch eine über-

raschend gute Verträglichkeit aus, obwohl in der Literatur Hinweise auf nachteilige Wirkungen zu finden sind, wie z.B. Warnungen vor der Kombination von Statinen mit Lipidsenkern.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder bevorzugt oral erfolgen.

Die Wirkstoffe der Komponenten A und B können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

Da die erfindungsgemäßen Kombinationen gut verträglich und bereits in niedrigen Dosierungen wirksam sind, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu fomulieren. In diesem Fall müssen die beiden Einzelkomponenten A und B nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme zur Erreichung optimaler Effekte vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formulierungen der beiden Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren.

Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eigenen sich vorzugsweise auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination" sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die beiden Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden,

bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B. Kapseln oder Tabletten.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Applikation erlauben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten vorzugsweise 0,01 bis 20 mg/kg, insbesondere 0,1 bis 5 mg/kg Wirkstoff der Komponente A sowie 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente B jeweils bezogen auf kg Körpergewicht des Patienten bei oraler Applikation.

Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Wirkstoffe der Komponenten A und B sind besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, daß die Einnahmezuverlässigkeit (Compliance) bei Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die Anzahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein bei voller therapeutischer Wirkstärke, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Damit lassen

sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

Durch Kombination der beiden Komponenten A und B und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität läßt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise läßt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts auch in Fixkombinationen realisieren.

Die hier angeführten festen peroralen Dareichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z .B. Farbpigmente.

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten den Wirkstoff bzw. die beiden Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere

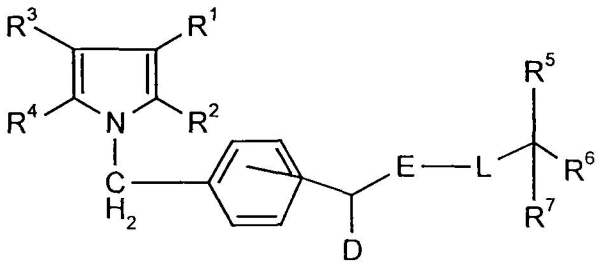
Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrigenzien, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

Patentansprüche

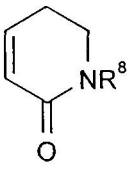
1. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



(A1)

in welcher

R^1 und R^2 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^3 und R^4 unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter R^1/R^2 und R^3/R^4 aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Koh-

lenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel $-NR^9$ steht,

worin

R^9 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

R^5 für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes

Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR^{10} oder -$NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

R^{10} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{11} bzw. R^{12} gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -$NR^{13}R^{14}$ substituiert ist,

worin

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^6 für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,
oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel -O-CO-R^{15} substituiert ist,

worin

R^{15} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{16}$ substituiert sind,

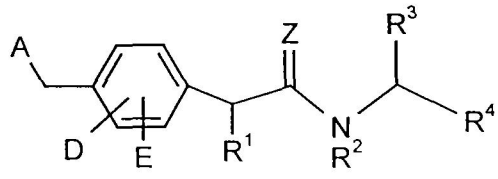
worin

R^{16} Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^7 für Wasserstoff steht oder

R^6 und R^7 gemeinsam für die Gruppe der Formel =O stehen,

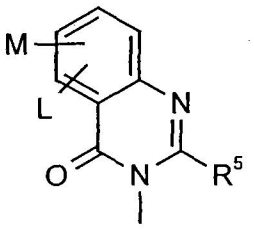
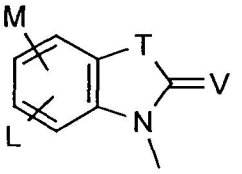
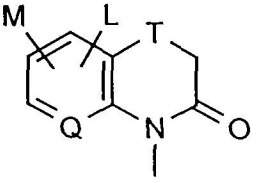
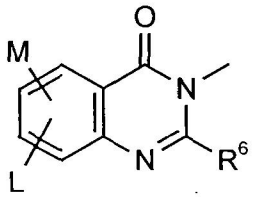
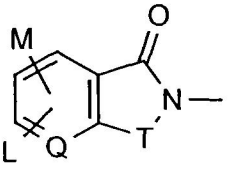
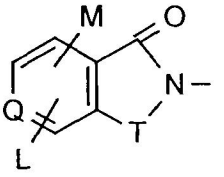
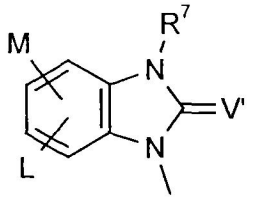
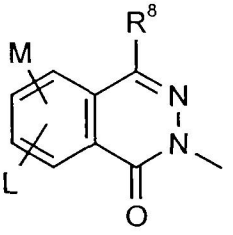
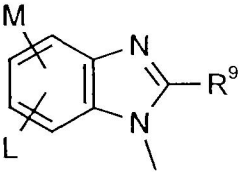
oder der allgemeinen Formel (A2)



(A2)

in welcher

A für einen Rest der Formel









oder


steht,

worin

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel $-SO_2$ oder -CO oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^9 Trifluormethyl, Benzyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

eine Gruppe der Formel $-S(O)_a-R^{10}$ bedeutet,

worin

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^{10} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl oder Aroyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R^1 für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder ver-

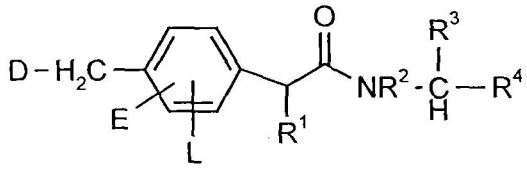
zweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{11}$ steht,

worin

R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

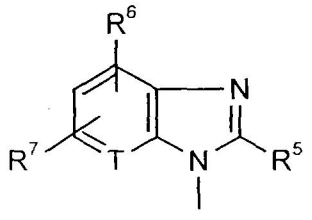
oder der allgemeinen Formel (A3)



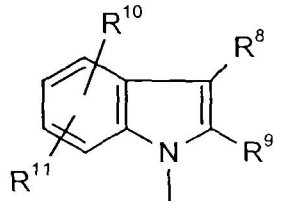
(A3)

in welcher

D für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R^6, R^7, R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^5, R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R^5 auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^2 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

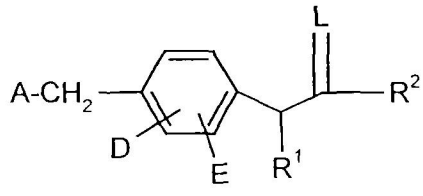
R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder
für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^4 für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel $-CH_2-OH$ oder $CH_2O-CO-R^{12}$ steht,

worin

R^{12} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

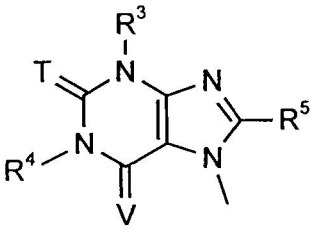
oder der allgemeinen Formel (A4)



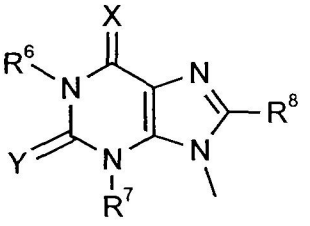
(A4)

in welcher

A für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

R^3, R^4, R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R^5 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R^1 für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder

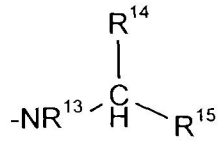
für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocylcus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind,

worin

R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R^2 für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



steht,

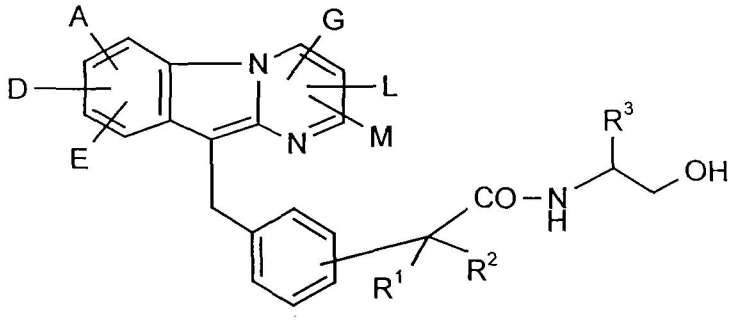
worin

R^{13} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{14} Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R^{15} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)



(A5)

in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

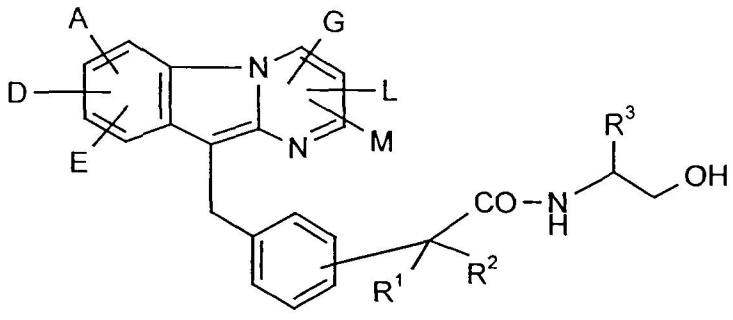
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder der allgemeinen Formel (A6)



(A6)

in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy

oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ substituiert ist,

worin

R^4 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^5 bzw. R^6 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist,

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B bei der Prophylaxe und Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.

2. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Herzkreislauferkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert sind.

3. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 zur Bekämpfung von Arteriosklerose, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Mischformen, die mit erhöhtem VLDL und erhöhten Chylomikronen kombiniert sind sowie von Syndrom X.

4. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der allgemeinen Formel (A1) enthält.

5. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 1 – 119 enthält.

6. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 92 – 119 enthält.

7. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 48 oder 80 enthält.

8. Arzneimittel enthaltend eine Kombination aus einem MTP-Inhibitor als Komponente (A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor als Komponente (B) gemäß Anspruch 1 und gegebenenfalls eine oder mehrere weitere geeignete Komponenten.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination aus den MTP-Inhibitoren die Wirkstoffe 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid oder 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid und aus dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Wirkstoffe Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin oder Fluvastatin enthalten.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente A die Verbindung (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid enthält.

Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herzkreislauferkrankungen, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

CO/480/74: 418 249

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 29 065.2 escrita en Alemán para el invento denominado: **COMBINACION DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS.**

(emblema)

CERTIFICACION

La Compañía **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** domiciliada en Leverkusen/Alemania ha presentado una solicitud de patente titulada:

COMBINACION DE INHIBIDORES DE MTP E INHIBIDORES DE HMG-CoA REDUCTASA Y SU USO EN MEDICAMENTOS.

El día 25 de Junio de 1999 en la Oficina de patentes de Alemania. El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

En la oficina de patentes de Alemania se asignaron provisionalmente a la solicitud los números A61K 31/44 de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 20 de Abril de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

(firma ilegibble)

Im Auftrag

Dzierzon

((Al lado izquierdo estampilla acuñada del Registro Alemán de Patentes y cinta en los colores de la bandera nacional de Alemania))

No. de expediente : 199 29 065.2

A 9161

Combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa y su uso en medicamentos

La invención se refiere al uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP selecionado (componente A) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa (componente B) para la lucha contra enfermedades del sistema cardiocirculatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.

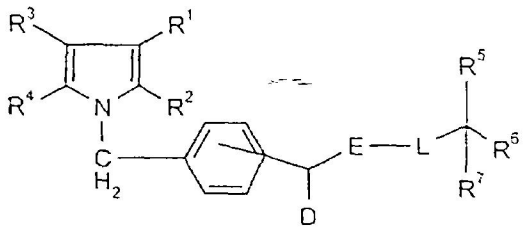
Los compuestos del componente A se describen ya como inhibidores de la secreción de ApoB en las publicaciones EP 705831, EP 779279, EP 779276, EP 802198 y EP 799828. Sin embargo no se encuentra ninguna indicación sobre su combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa son una clase de reductores del nivel de lípidos bien conocida por los expertos. En el marco de esta invención las estatinas preferidas como inhibidores de HMG-CoA reductasa se describen por ejemplo en los documentos EP 325 130 o US 5177080.

Se conocen combinaciones de inhibidores de MTP con otros compuestos reductores del nivel de colesterol por otros

documentos: PCT WO 98/31366 y WO 98/03069. Los inhibidores de MTP allí citados concretamente se diferencian sin embargo claramente en su estructura química de los inhibidores de MTP seleccionados que se reivindican en la presente invención.

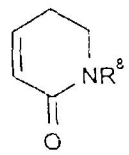
Es objeto de la presente invención el uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP como componente A de fórmula general (A1)



(A1)

en la que

R^1 y R^2, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo, piridilo o un anillo de fórmula



en la que

R^6 significa hidrógeno o un alquilo lineal o

ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^3 y R^4, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo o un resto cicloalqueno u oxocicloalqueno de 4 a 8 eslabones,

estando en su caso todos los sistemas de anillos citados como R^1/R^2 y R^3/R^4 sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o por alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

D representa hidrogeno, cicloalquilo de 4 a 12 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 12 átomos de carbono,

E representa un grupo -CO- o -CS-,

L representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula $-NR^9$,

en la que

R^9 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi o fenilo,

R^5 representa fenilo o un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

estando los ciclos sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi. carboxi o alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

y/o los ciclos están sustituidos en su caso por un grupo de fórmulas $-OR^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$,

en las que

R^{10} significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal

o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

R^{11} o R^{12} son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o representa acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por un grupo de fórmula $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} y R^{14} son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

R^{6} representa hidrógeno, carboxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxilo o por un grupo de fórmula $-O-CO-R^{15}$,

en la que

R^{15} significa fenilo, que en su caso está sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi o por alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o significa alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 22 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sutituido por un grupo de fórmula $-OR^{16}$,

en la que

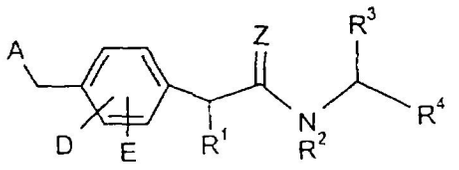
R^{16} significa hidrógeno, bencilo, trifenilmetilo o acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R' representa hidrógeno o

R^6 y R' representan juntos el grupo de fórmula =O,

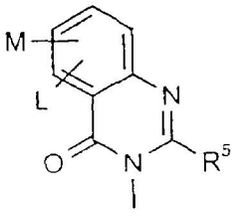
o de fórmula general (A2)

en la que

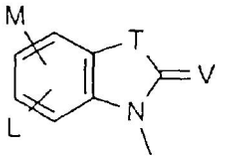


(A2)

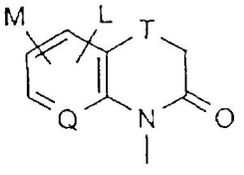
A representa un resto de fórmulas



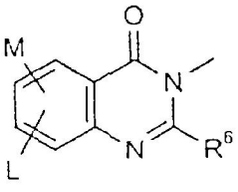
,



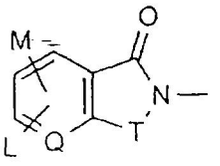
,



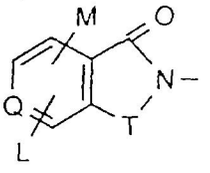
,



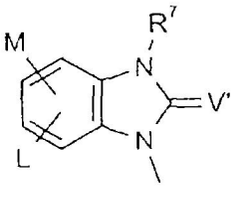
,



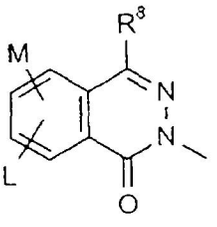
,



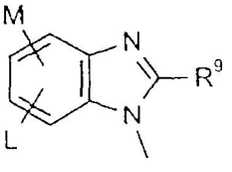
,



,



o



en las que

L y M son iguales o distintos y

significan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fenilo o alquilo,

alcoxicarbonilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

Q significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

T significa un grupo de fórmula $-SO_2$ o -CO o un átomo de oxígeno o azufre,

V significa un átomo de oxígeno o azufre,

R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que en su caso están sustituidos por halógeno o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^9 significa trifluorometilo, bencilo o un heterociclo, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 4 átomos de carbono, o

significa un grupo de fórmula $-S(O)_a-R^{10}$,

en la que

a significa un número 0, 1 o 2,

R^{10} significa un alquilo o alquenilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o por arilo o aroílo, en cada caso de hasta 10 átomos de carbono, que a su vez pueden estar sustituidos hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o significa arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo,

alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

Z representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono

o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo que en su caso está sustituido hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o

representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

representa fenilo o heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi

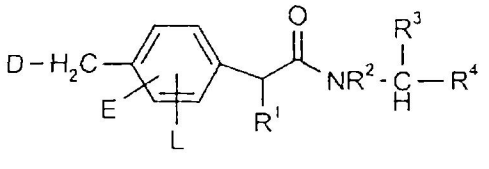
o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R''$,

en la que

R'' significa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

o de fórmula general (A3)

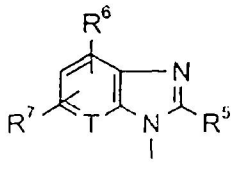


(A3)

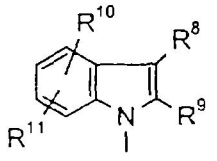
en la que

D representa un resto de fórmula

en la que



o



T significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

R^6, R^7, R^{10} y R^{11} son iguales o distintos y significan hidrógeno, trifluorometilo, halógeno o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5, R^8 y R^9 son iguales o distintos y significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno,

o, en caso de que T represente un átomo de nitrógeno, R^5 puede significar tambien bencilo,

E y L son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno,

trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono

o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta por halógeno, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o

representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o

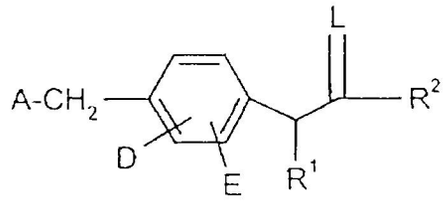
ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_3O-CO-R^{12}$,

en la que

R^{12} representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

o de fórmula geneal (A4)

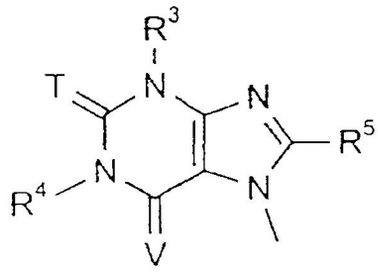


(A4)

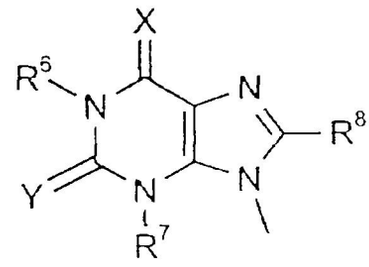
en la que

A representa un resto de fórmulas

en las que



o



R^3, R^4, R^6 y R^7 son iguales o distintos y

significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

T, V, X e Y son iguales o distintos y

significan un átomo de oxígeno o azufre,

R^5 y R^8 son iguales o distintos y

significan hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o por un

heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones, en su caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, pudiendo los ciclos por su parte estar sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por fenilo, bencilo, halógeno, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o

significan arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso están sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 atómos de carbono en cada caso o por un grupo de fórmula $-(CO)_n-NR'R''$,

en la que

a significa un número 0 o 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y significan hidrógeno, fenilo o alquilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrógeno o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o

representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando los sistemas de anillo

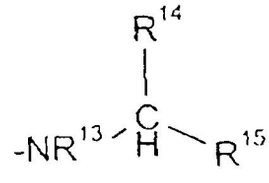
sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso, hidroxi o por un grupo de fórmula $-NR^{11}R^{12}$,

en la que

R^{11} y R^{12} tienen el significado dado anteriormente para R^9 y R^{10} y son iguales o distintos a éstos,

L representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^2 representa mercapto, hidroxi, alcoxi lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o representa el grupo de fórmula



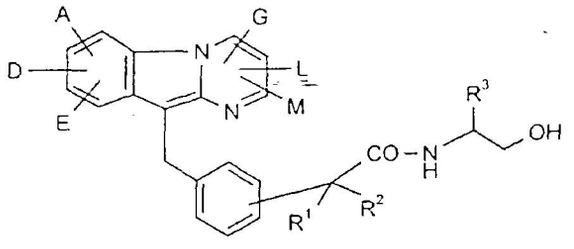
en la que

R^{13} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^{14} significa hidrógeno, fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

R^{15} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi,

o de la fórmula general (A5)



(A5)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y

representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

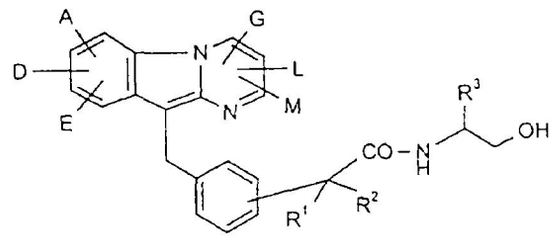
R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

o de la fórmula general (A6)



(A6)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo

cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,
y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

en su caso en forma isómera, y sus sales,

con inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente B en la profilaxis y tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, preferiblemente dichas enfermedades del sistema cardiocirculatorio que estén asociadas a enfermedades o déficits metabólicos, como por ejemplo trastornos del metabolismo de las grasas o del metabolismo de los hidratos de carbono, como por ejemplo diabetes.

Son objetivo de la invención además preparaciones médicas que contienen estas combinaciones de componentes A y B y su obtención.

Como miembros de la combinación del componente A son de

gran interés los compuestos según la fórmula general (A1), igualmente son de especial importancia los compuestos de los siguientes ejemplos 1 a 119, especialmente los compuestos de los ejemplos 92 a 119, muy especialmente los compuestos de los ejemplos 48 y 80, (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida (ejemplo 48) y (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida (ejemplo 80).

En el marco de la presente invención se reivindica también el uso de las sales fisiológicamente inocuas de los inhibidores de MTP anteriormente citados. Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención son por ejemplo las sales de los compuestos según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente, por ejemplo, las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los inhibidores de MTP anteriormente citados pueden ser igualmente sales de metales o amonio de los compuestos según la invención que poseen un grupo carboxilo libre. Se prefieren especialmente, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio que derivan del amoniaco o aminas orgánicas, como por ejemplo etilamina, dietilamina o trietilamina, dietanolamina o trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

Los inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa según la invención pueden existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto e imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto e imagen especular (diastereosiómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereoisómeros o a sus correspondientes mezclas. Estas mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros pueden separarse de manera conocida en los componentes estereisómeros unitarios.

La combinación de los inhibidores de MTP seleccionados según las fórmulas generales (A1)-(A6) como componentes A e inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente B) es nueva.

Se encontró que las combinaciones según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas inesperadas, especialmente son adecuadas para la profilaxis y tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio que están asociadas a trastornos del metabolismo.

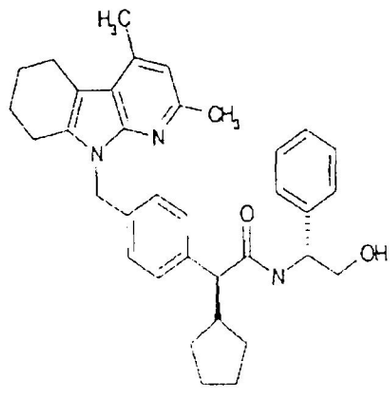
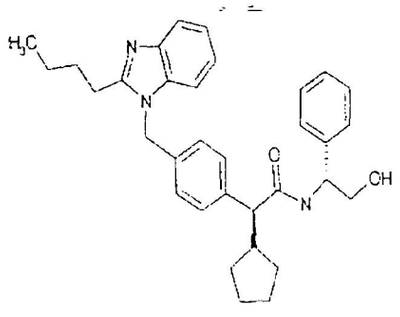
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa representan en el marco de la invención en general, todos los tipos de sustancias del estado de la técnica citadas bajo este término. Dentro de este término se prefieren las estatinas, como por ejemplo las descritas en los documentos EP 247633, US 5006530, EP 33538, US 4346227, EP 22478 o EP 114027.

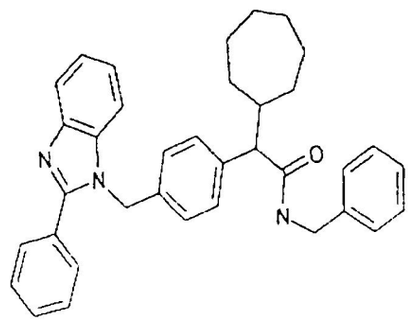
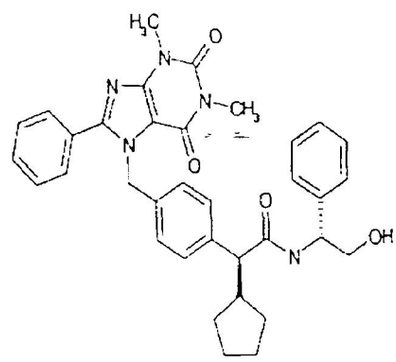
Se citan preferiblemente: atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina.

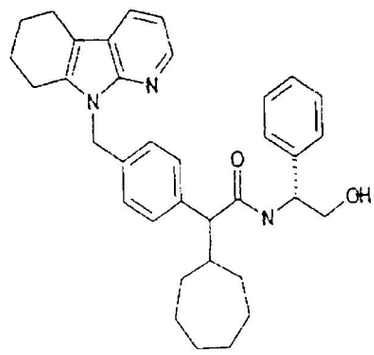
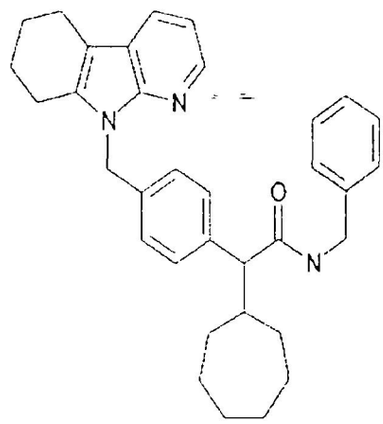
Es especialmente preferida la cerivastatina.

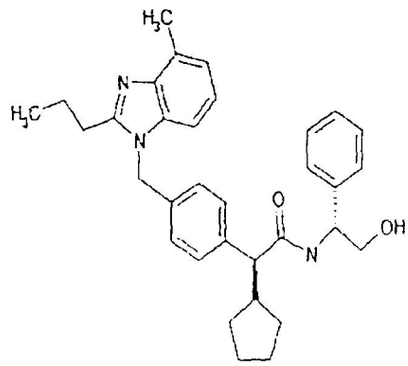
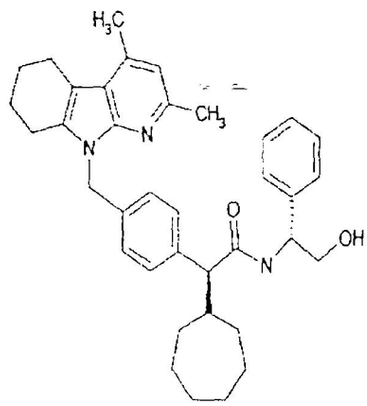
Las estatinas pueden presentarse en forma de sus ésteres o lactonas o como ácidos carboxílicos o sales de los ácidos carboxílicos. Para la cerivastatina se utiliza de forma especialmente preferida la sal sódica (cerivastatina sódica).

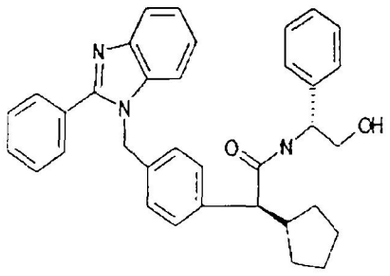
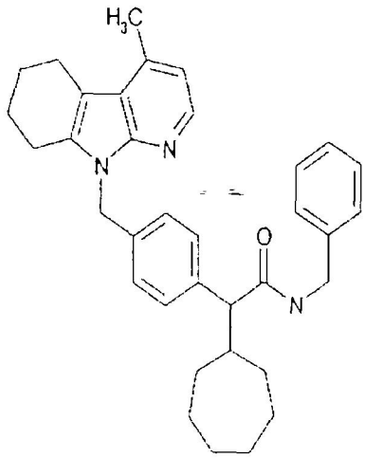
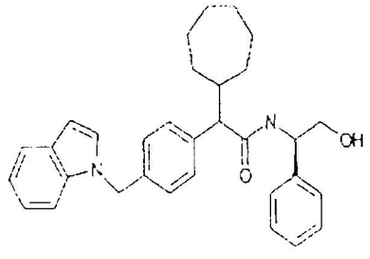
Los inhibidores de MTP preferidos son los compuestos citados en la siguiente tabla:

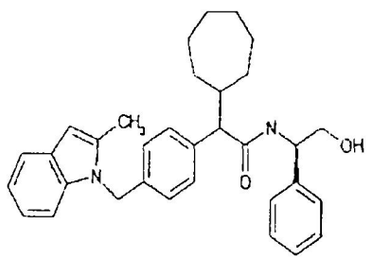
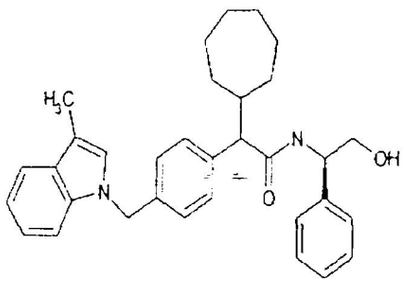
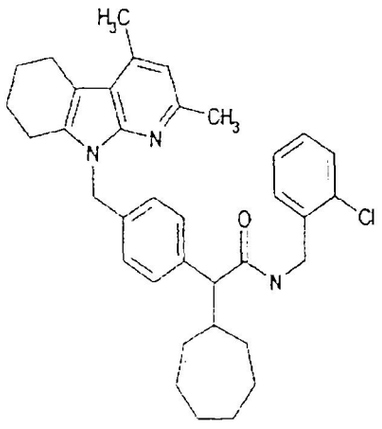
N° Ej.	Estructura	Nombre
1		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
2		2-[4-(2-Butilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

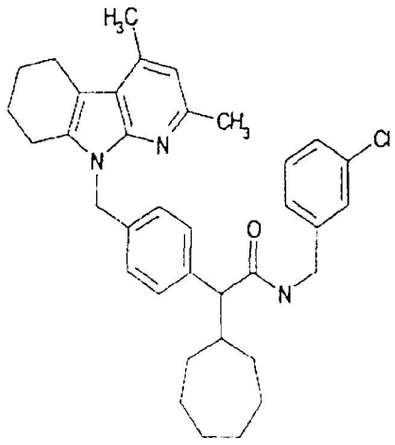
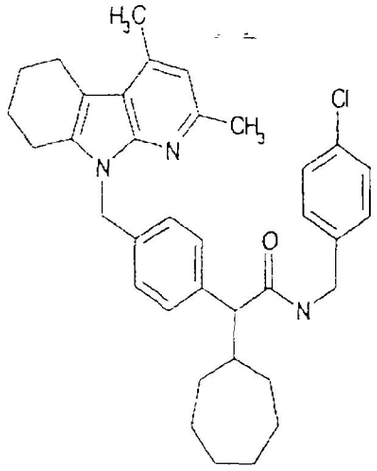
3		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
4		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-fenil-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

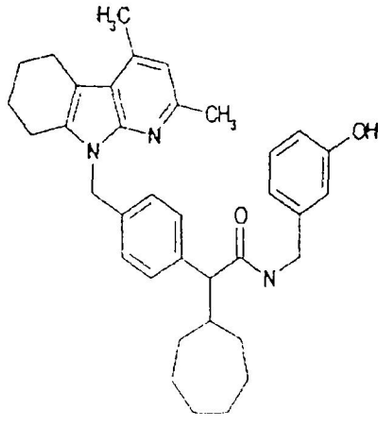
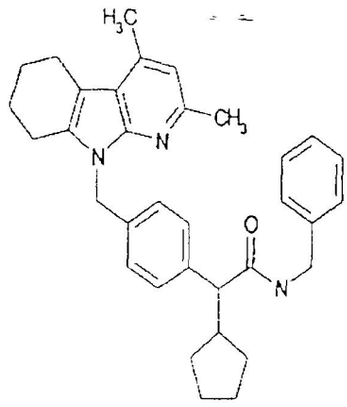
5		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
6		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

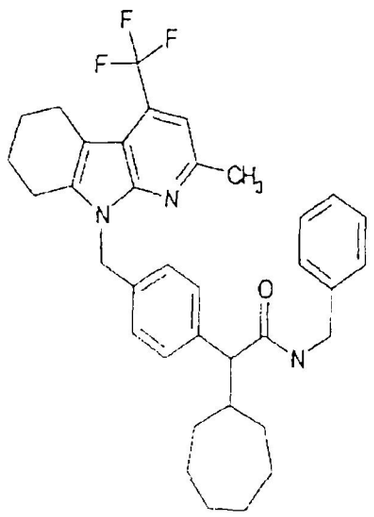
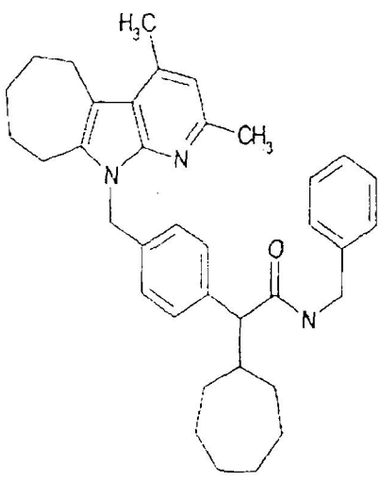
7		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metil-2-propilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
8		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

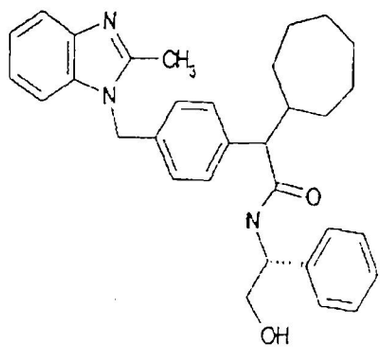
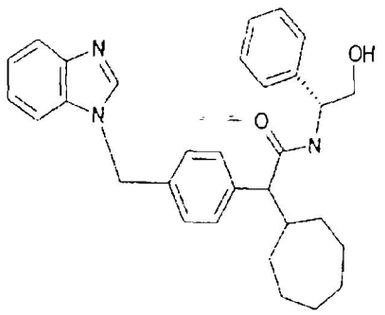
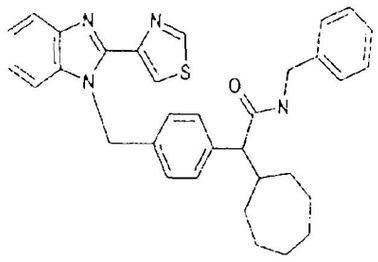
9		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
10		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
11		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-indol-1-ilmetilfenil)acetamida

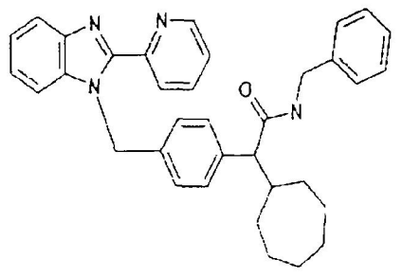
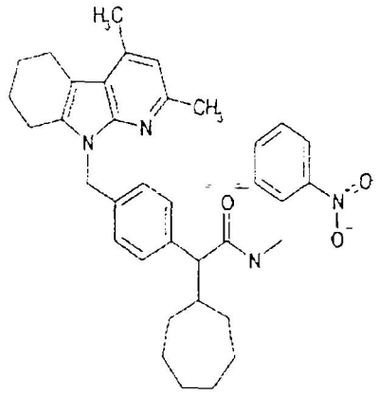
12		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilindol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
13		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(3-metilindol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
14		N-(2-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

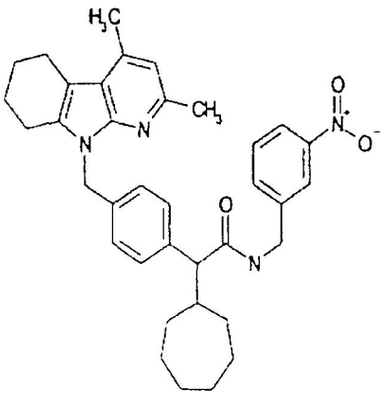
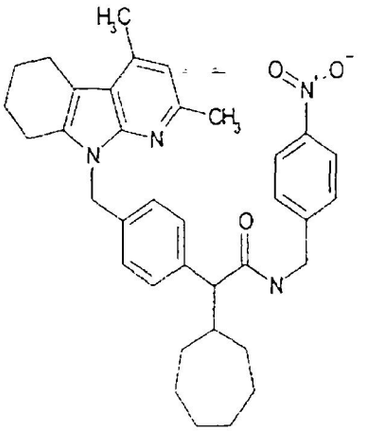
15		N-(3-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
16		N-(4-Clorobencil)-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

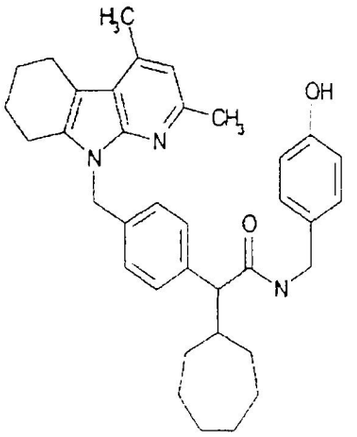
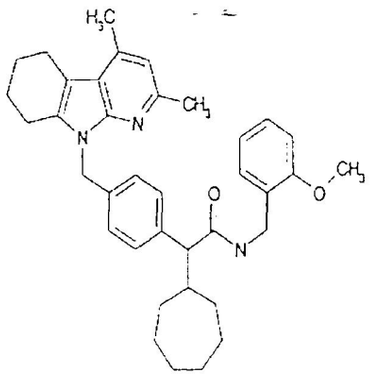
17		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)-acetamida
18		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

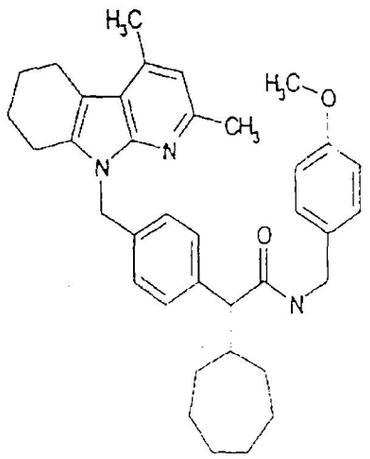
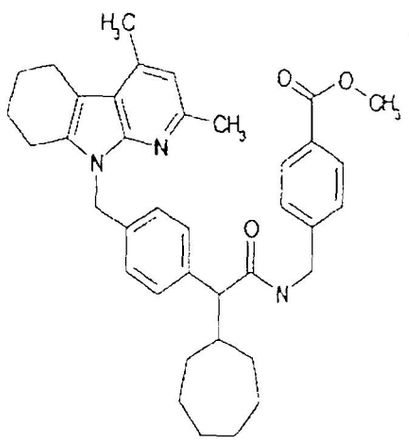
19		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
20		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-acetamida

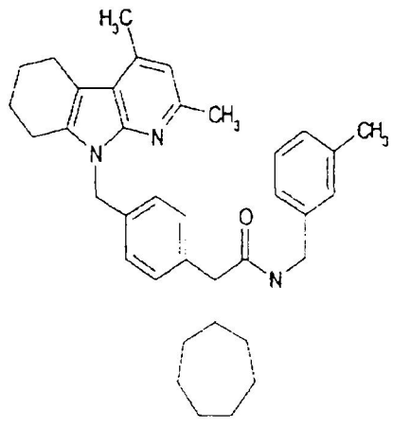
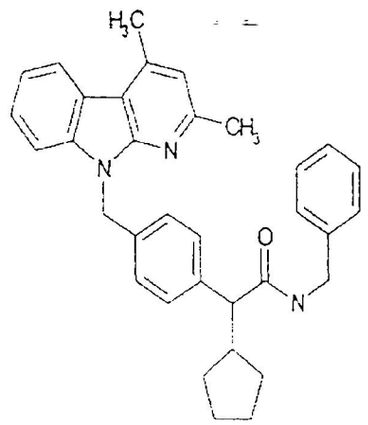
21		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
22		2-(4-Benzoimidazol-1-ilmetilfenil)-2-cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
23		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

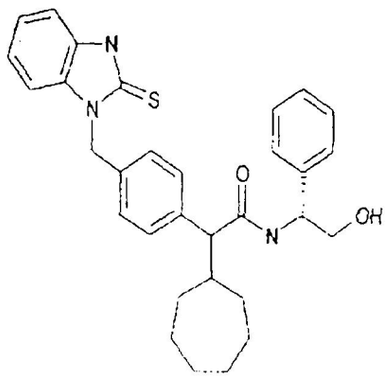
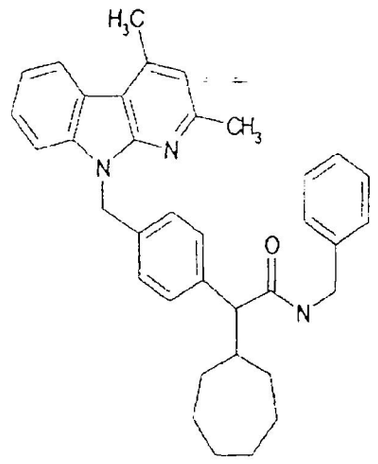
24		N-bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2-piridin-2-il benzoimidazol-1-il metil)fenil]acetamida
25		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-nitrobencil)acetamida

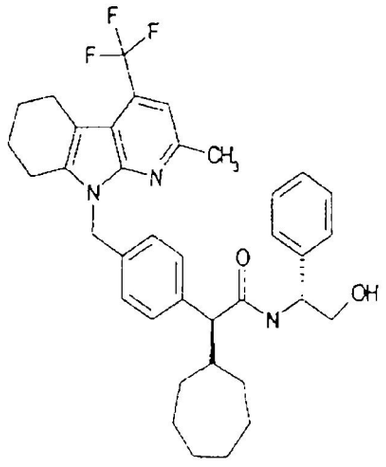
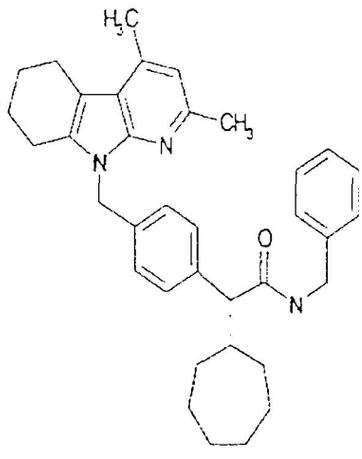
26		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-nitrobencil)acetamida
27		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-nitrobencil)acetamida

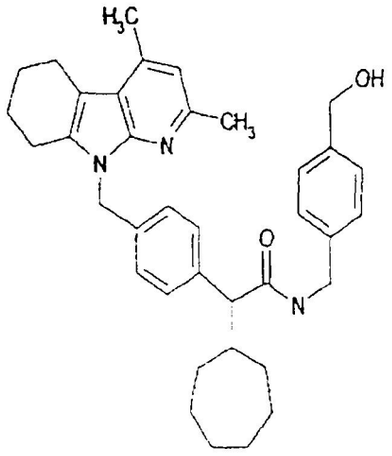
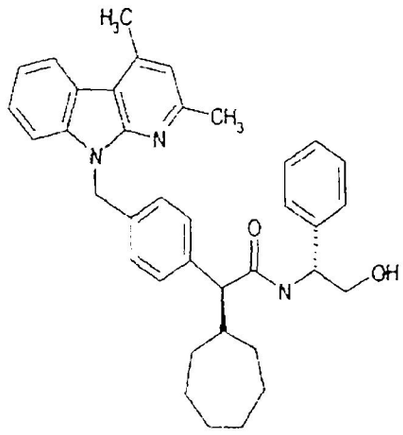
28		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)-acetamida
29		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-metoxibencil)acetamida

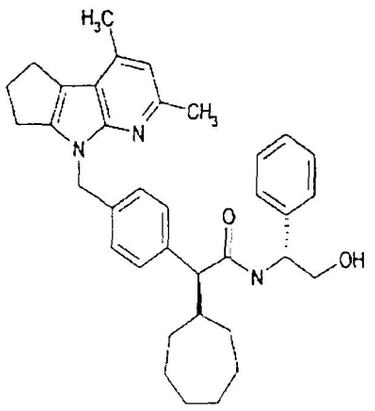
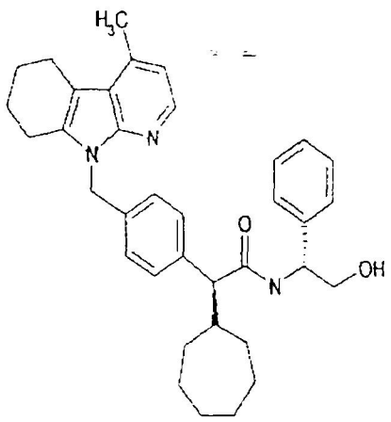
30		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida
31		Ester metílico del ácido 4-({2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]acetil-amino}metil)benzoico

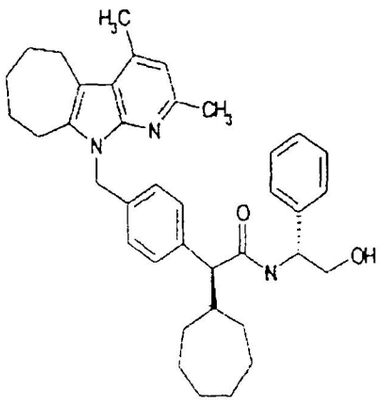
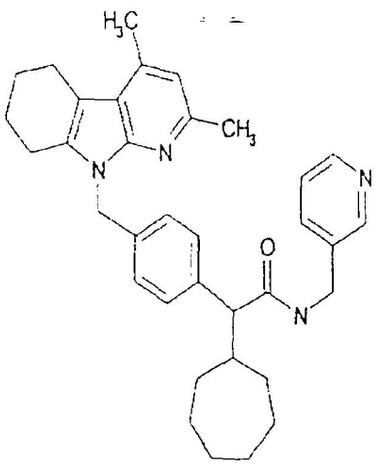
32		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-metilbencil)acetamida
33		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

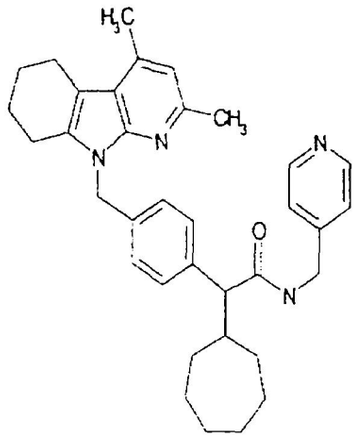
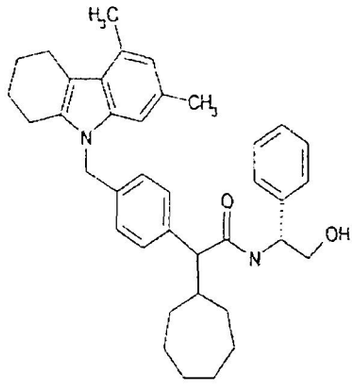
34		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tioxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
35		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

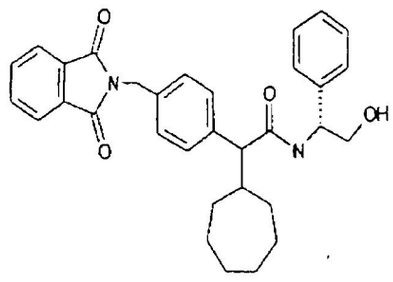
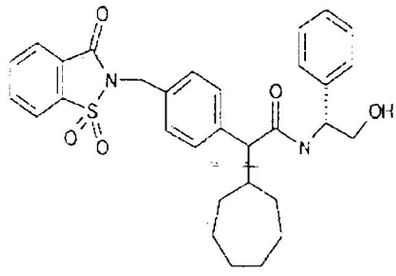
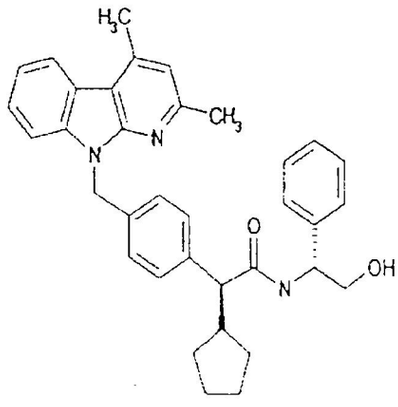
36		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
37		N-Bencil-2-cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

38		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroximetilbencil)-acetamida
39		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

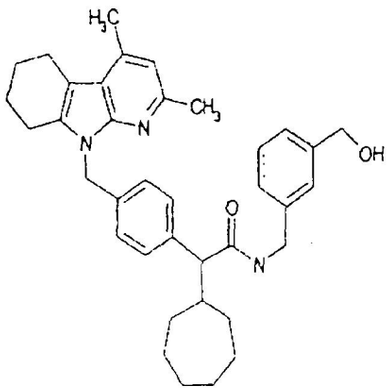
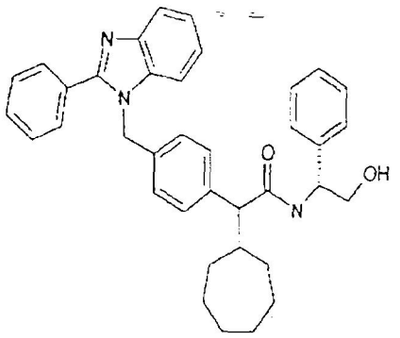
40		2-Cicloheptil-2-[4-(4,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-7,8-diazaciclopentan[a]-inden-8-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
41		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

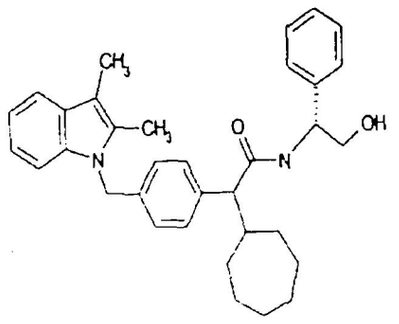
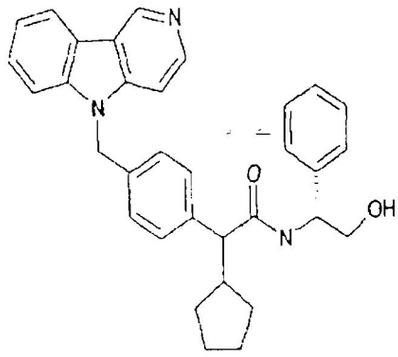
42		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
43		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-3-ilmetilacetamida

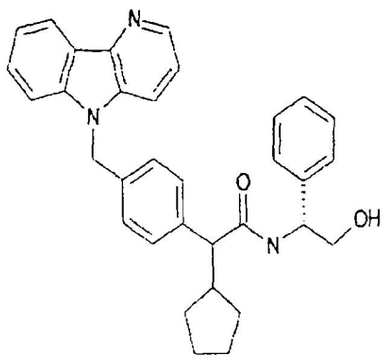
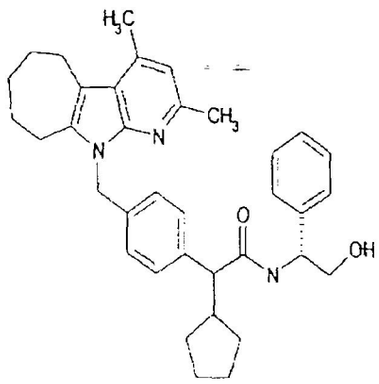
44		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-4-ilmetilacetamida
45		2-Cicloheptil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

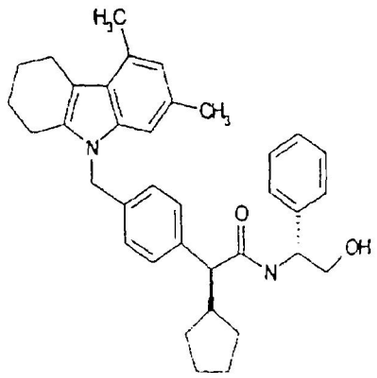
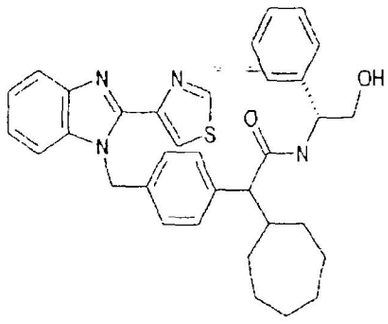
46		2-Cicloheptil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
47		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-1,6-benzo[d]isotiazol-2-ilmetil)fenil]-acetamida
48		(2S)-2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)-acetamida

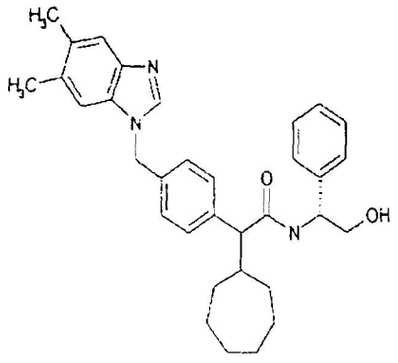
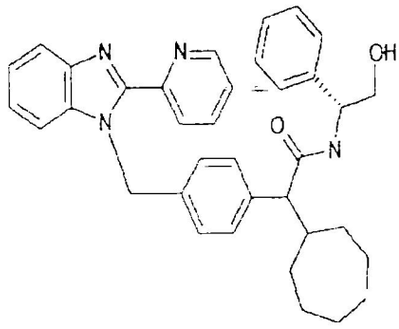
≈ 69

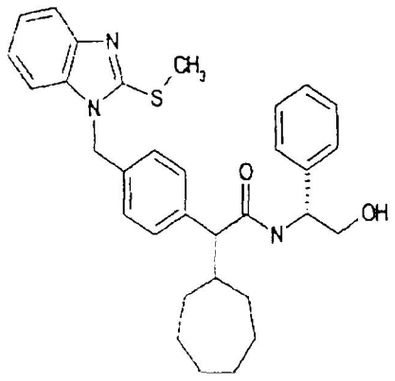
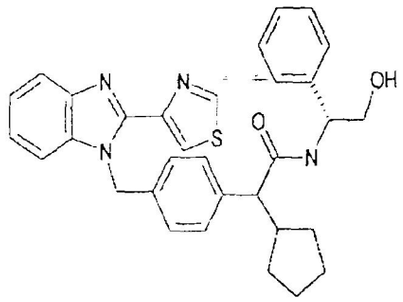
49		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroximetil)bencil)-acetamida
50		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

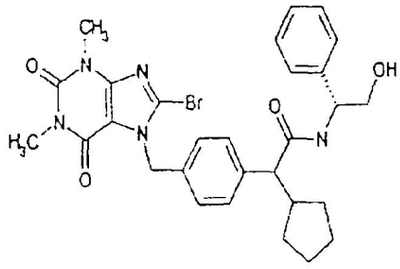
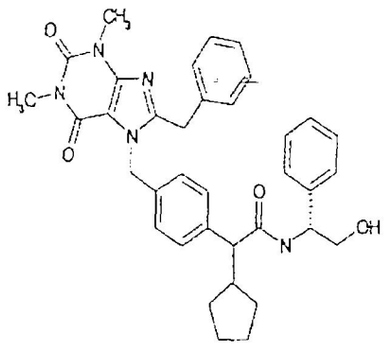
51		2-Cicloheptil-2-[4-(2,3-dimetilindol-1-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
52		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-pirido[4,3-b]indol-5-ilmetilfenil)acetamida

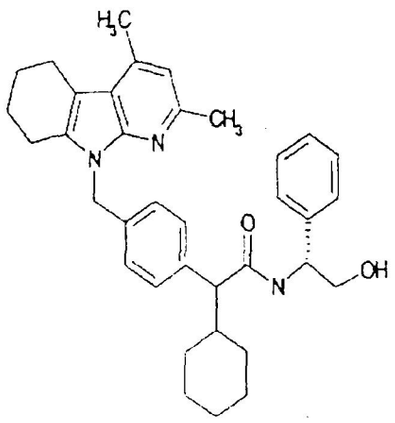
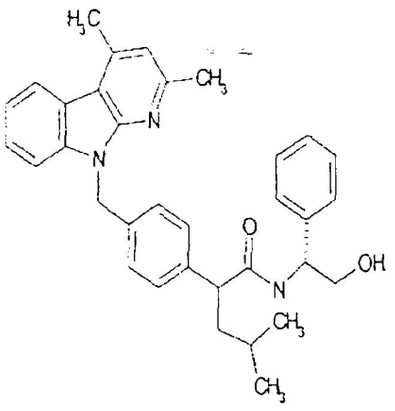
53		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-(4-pirido[3,2-b]indol-5-ilmetilfenil)acetamida
54		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,10-diazabenzo[a]azulen-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

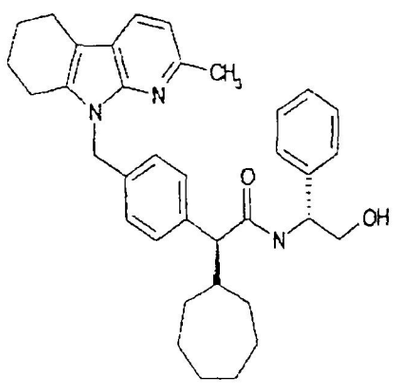
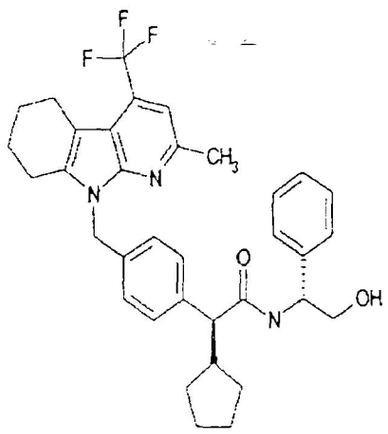
55		2-Ciclopentil-2-[4-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
56		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

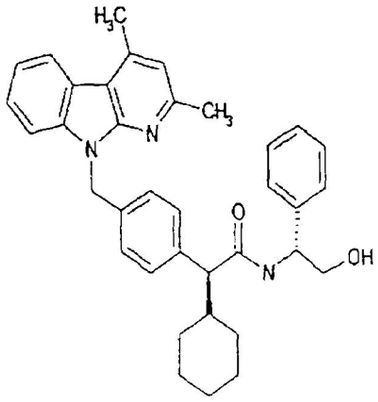
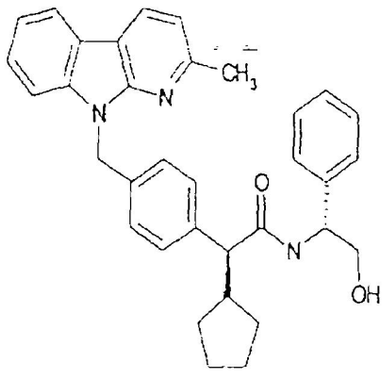
57		2-Cicloheptil-2-[4-(5,6-dimetilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
58		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-piridin-2-ilbenzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

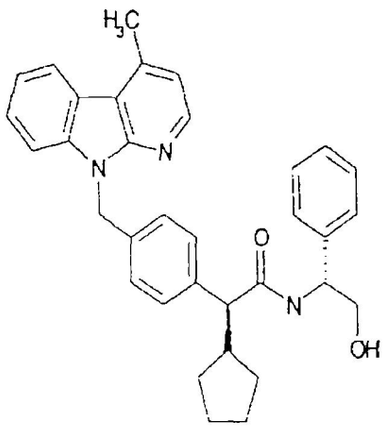
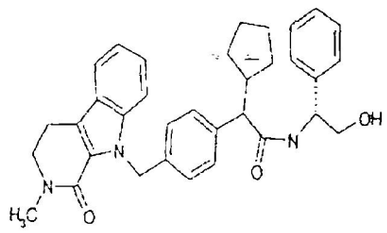
59		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metilsulfanilbenzo-imidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida
60		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-tiazol-4-il-benzoimidazol-1-ilmetil)fenil]-acetamida

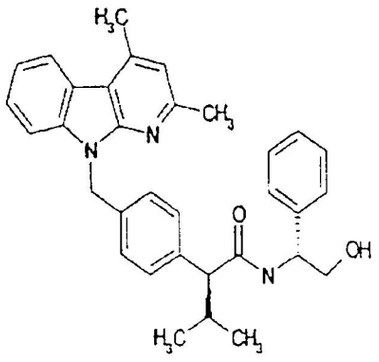
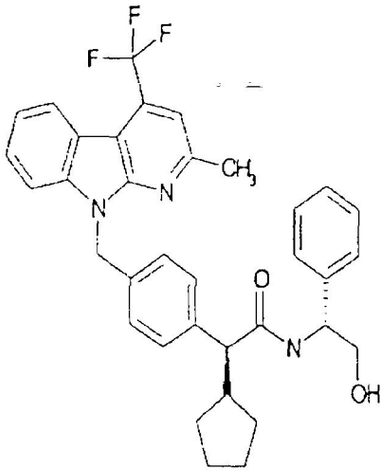
61		2-[4-(8-Bromo-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
62		2-[4-(8-Bencil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

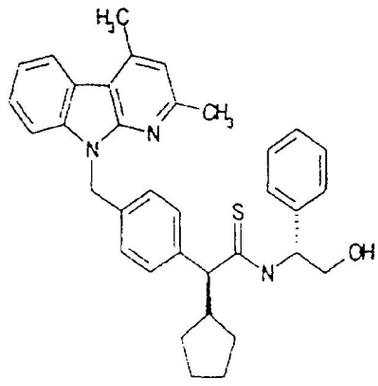
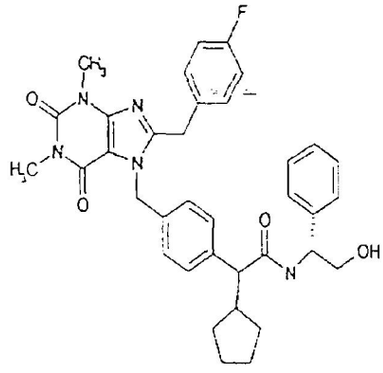
63		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
64		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-4-metilpentanoico

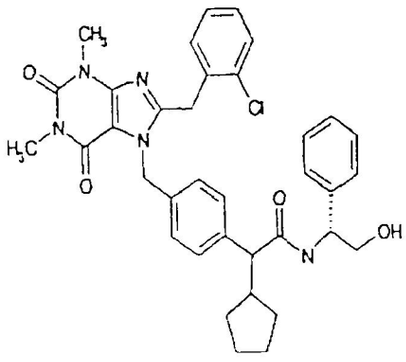
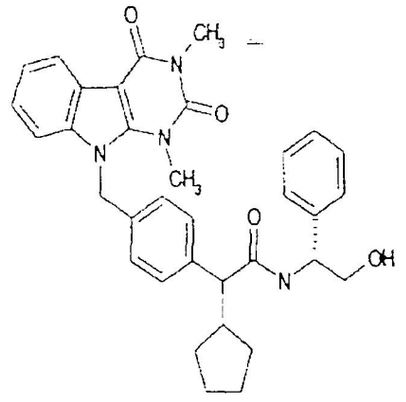
65		2-Cicloheptil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
66		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

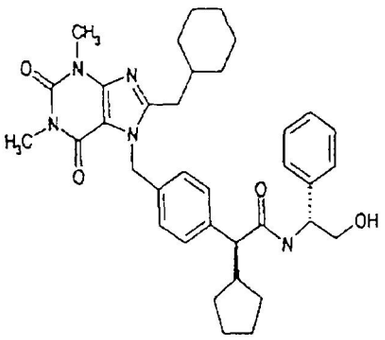
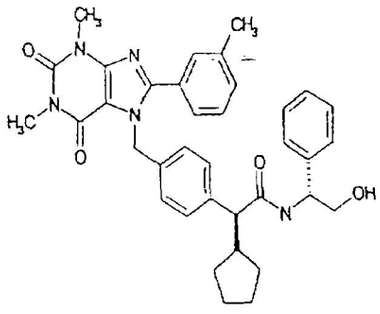
67		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
68		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxil-feniletil)-2-[4-(2-metilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

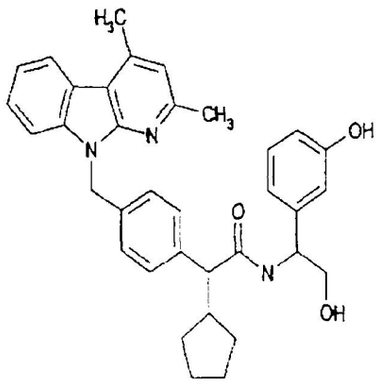
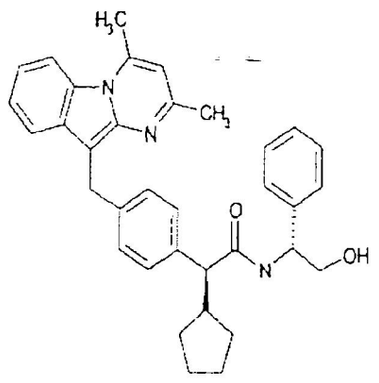
69		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(4-metilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
70		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolin-9-ilmetil)fenil]-acetamida

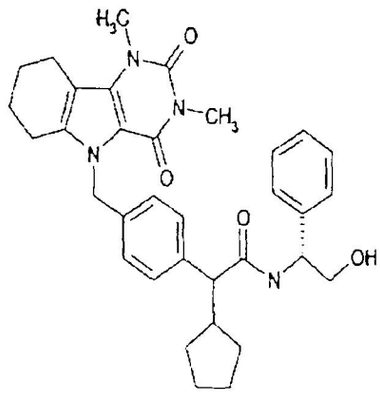
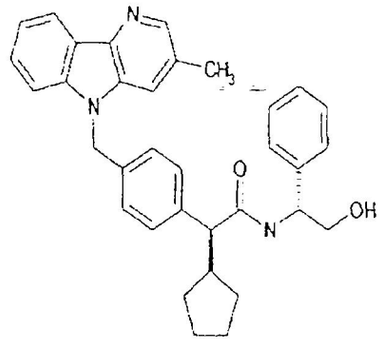
71		2-[4-(2,4-Dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-3-metilbutiramida
72		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2-metil-4-trifluorometilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida

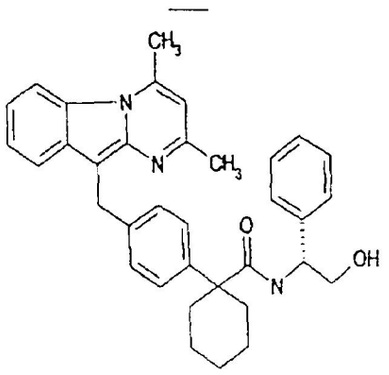
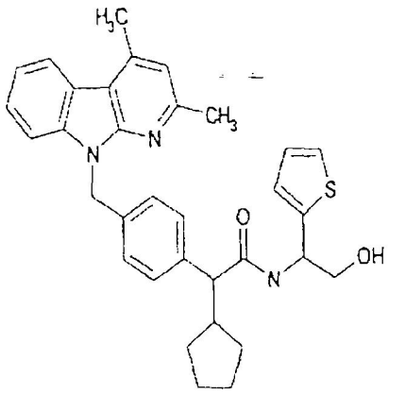
73		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)tioacetamida
74		2-Ciclopentil-2-{4-[8-fluorobencil)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil]fenil}-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

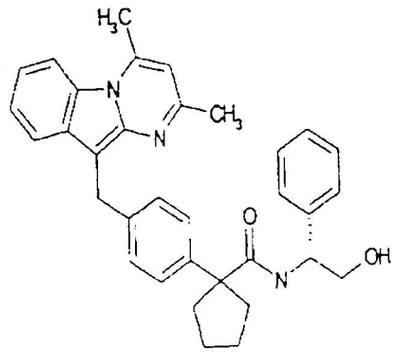
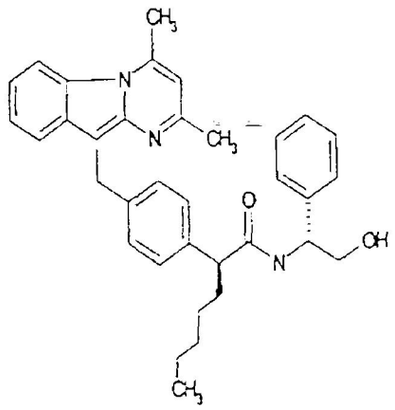
75		2-{4-[8-(2-Clorobencil)-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil]fenil}-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
76		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3,dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

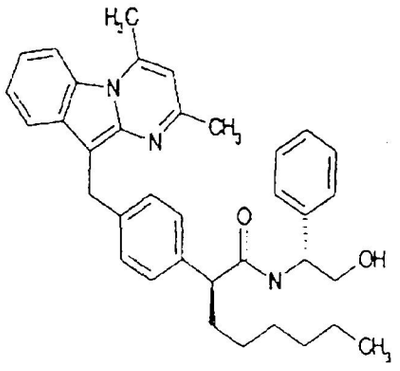
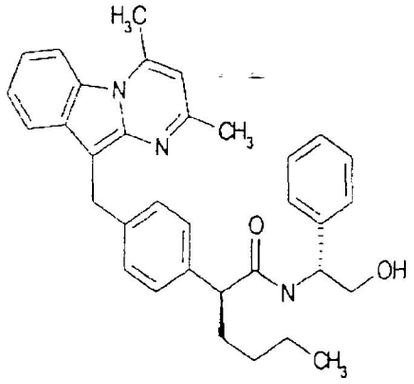
77		2-[4-(8-Ciclohexilmetil-1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil}fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
78		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-8-meta-tolil-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

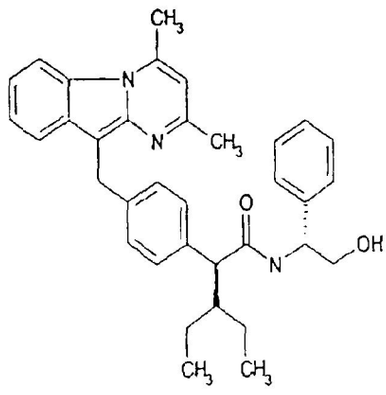
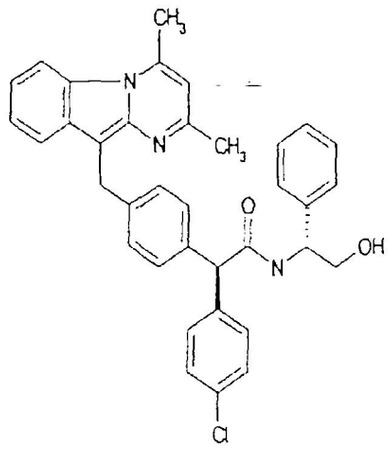
79		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-[2-hidroxi-1-(3-hidroxifenil)etil]-acetamida
80		(2S)-2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida

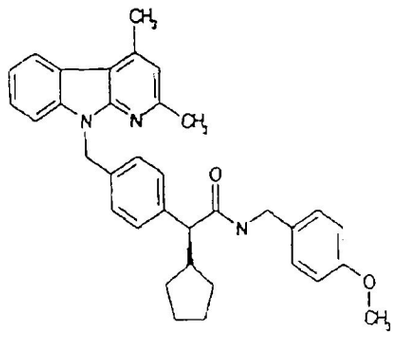
81		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,4,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
82		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(3-metilpirido[3,2-b]indol-5-ilmetil)fenil]-acetamida

83		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 1-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]ciclo-hexanocarboxílico
84		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-tiofen-2-iletil)acetamida

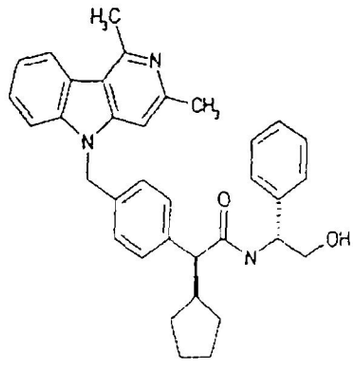
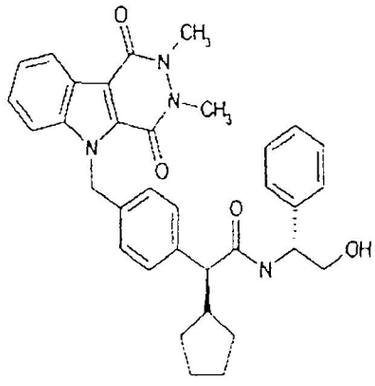
85		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 1-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]ciclo-pentanocarboxílico
86		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-heptanoico

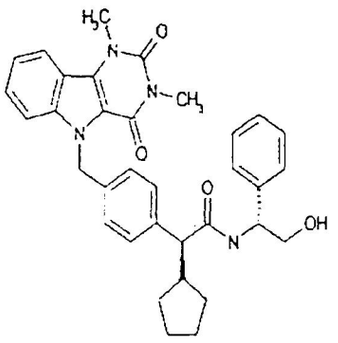
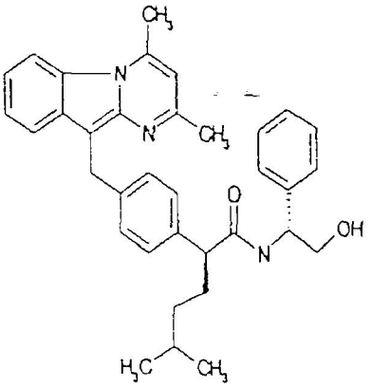
87		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-octanoico
88		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-hexanoico

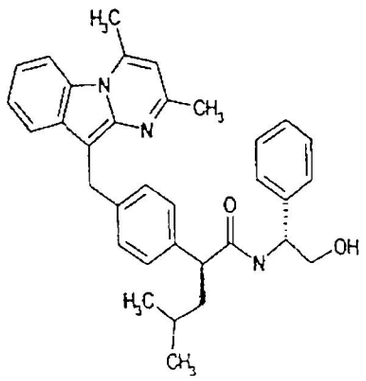
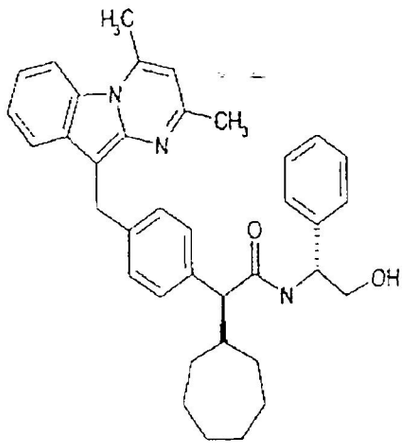
89		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-3-etil-pentanoico
90		2-(4-Clorofenil)-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

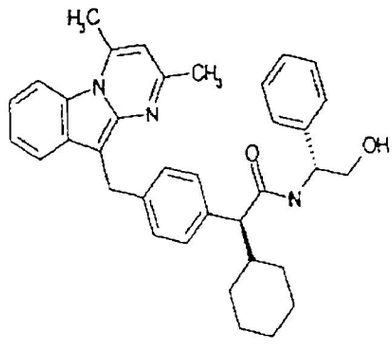
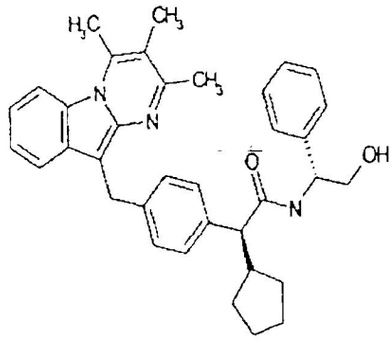
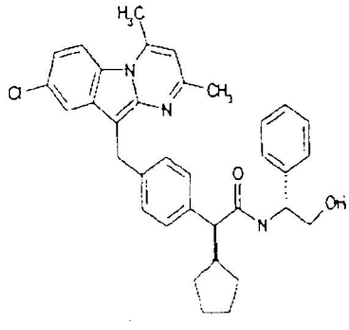
91		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida

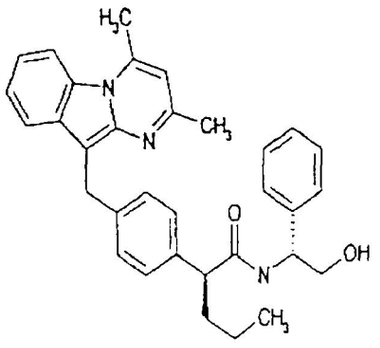
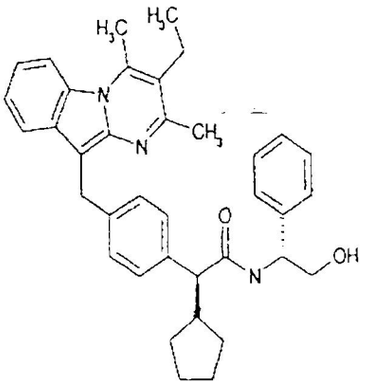
Los inhibidores de MTP de especial preferencia son los compuestos citados en la siguiente tabla

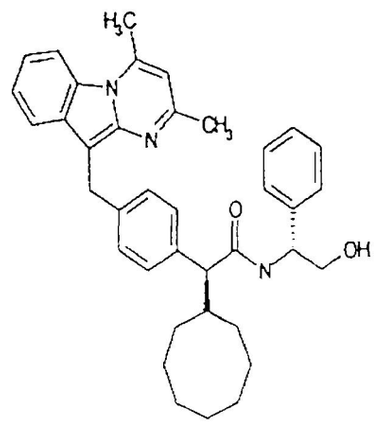
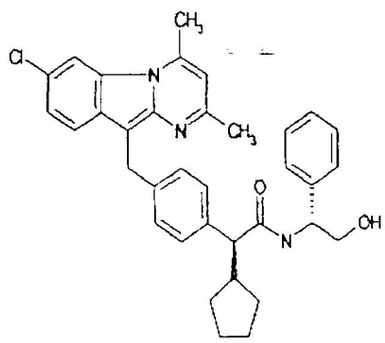
N° Ej.	Estructura	Nombre
92		2-Ciclopentil-2-[4-(1,3-dimetilpirido[4,3-b]indol-5-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
93		2-Ciclopentil-2-[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

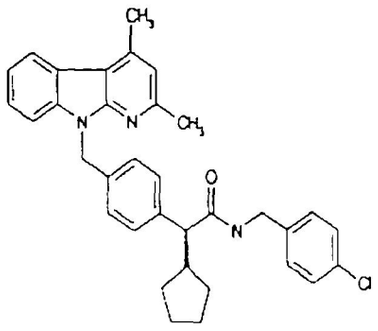
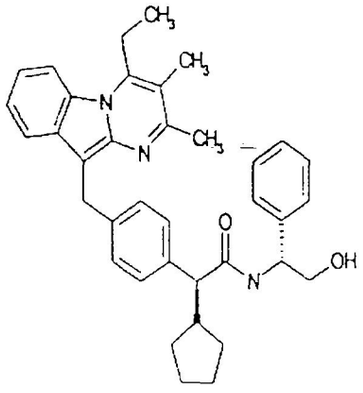
94		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,4,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
95		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-5-metilhexanoico

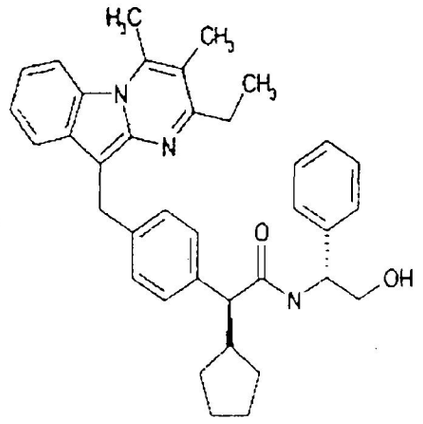
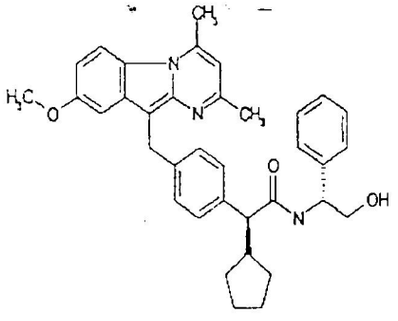
96		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-4-metilpentanoico
97		2-Cicloheptil-2-[4-(2,4,dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

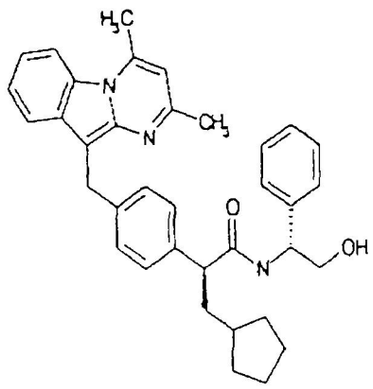
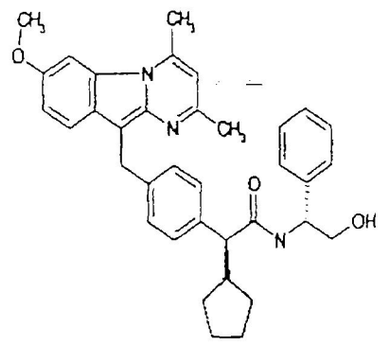
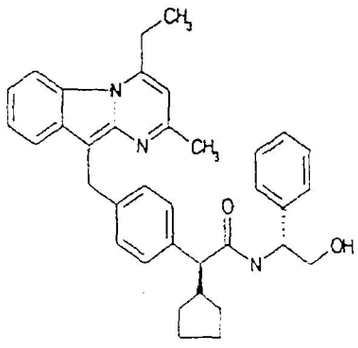
98		2-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
99		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(2,3,4-trimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida
100		2-[4-(8-Cloro-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

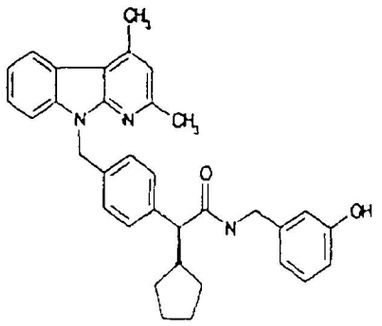
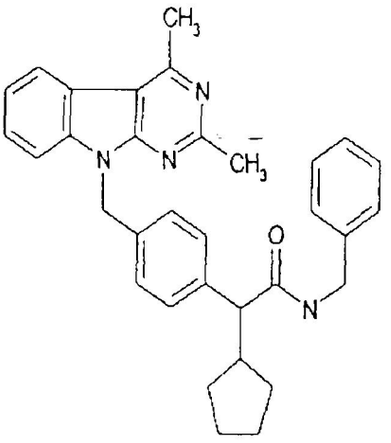
101		(2-Hidroxi-1-feniletil)amida del ácido 2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-pentanoico
102		2-Ciclopentil-2-[4-(3-etil-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

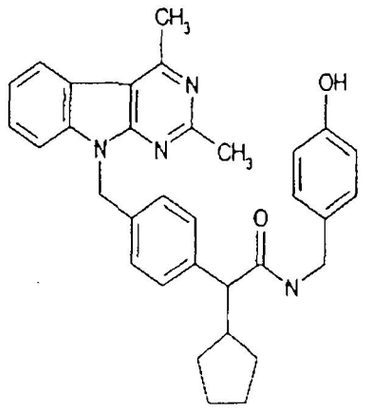
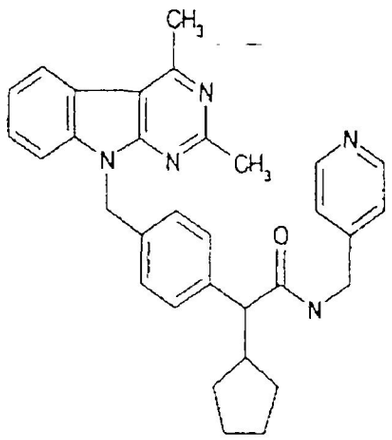
103		2-Ciclooctil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
104		2-[4-(7-Cloro-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-2-ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

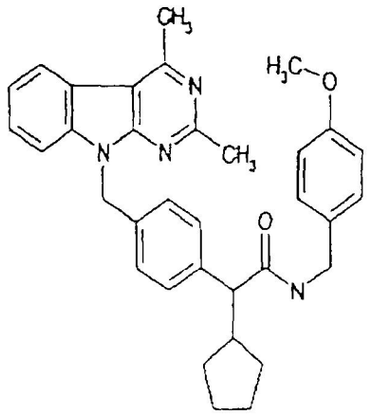
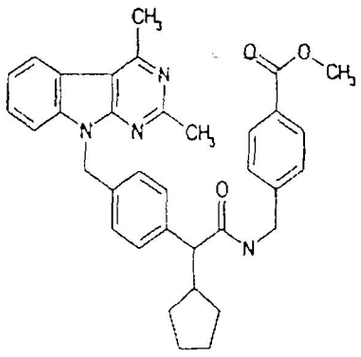
105		N-(4-Clorobencil)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-acetamida
106		2-Ciclopentil-2-[4-(4-etil-2,3-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

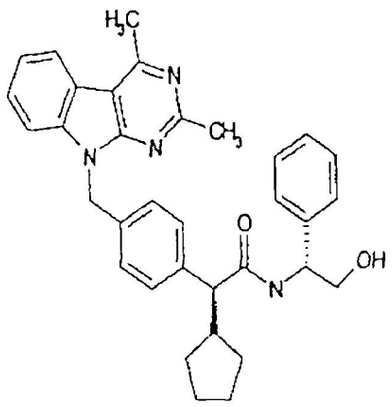
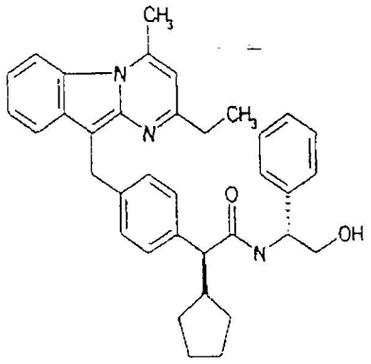
107		2-Ciclopentil-2-[4-(2-etil-3,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
108		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(8-metoxi-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida

109		3-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2a]-indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)propionamida
110		2-Ciclopentil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-2-[4-(7-metoxi-2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-acetamida
111		2-Ciclopentil-2-[4-(4-etil-2-metilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

112		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)-acetamida
113		N-Bencil-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-acetamida

114		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)-acetamida
115		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-piridin-4-ilmetilacetamida

116		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(4-metoxibencil)acetamida
117		Ester metílico del ácido 4-({2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]acetil-amino}metil)benzoico

118		2-Ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetil-1,3,9-triazafluoren-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida
119		2-Ciclopentil-2-[4-(2-etil-4-metilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida

Las combinaciones según la invención muestran un amplio y múltiple espectro de actividad. Pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis, ataque apoplético, angina, enfermedades coronarias, especialmente las coronarias arteriales, fallo cardiaco, infarto de miocardio primario y secundario,

modificaciones anormales de la pared de los vasos, trastornos circulatorios, trastornos de la microcirculación, proliferación de células de músculo liso, trastornos del metabolismo de las grasas con aumento de la concentración de lipoproteínas séricas y en su caso cambio en la proporción de lipoproteínas, aumento de lípidos séricos, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento tanto del colesterol sérico como de los triglicéridos séricos, combinado con un aumento de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y aumento de los quilomicrones del plasma, diabetes mellitus no insulinodependiente (diabetes tipo II), diabetes, hiperglucemia, trastornos del metabolismo como trastorno del metabolismo de los lípidos, deficiencia de lipasa ácida, trastornos de almacenamiento, especialmente trastornos en el almacenamiento de grasas, fitosterolemia, hipertensión, osteoporosis, adiposidad, síndrome X, trombosis, pancreatitis, obturación (estreñimiento), trastornos funcionales del cerebro, insuficiencia cerebrovascular, trastornos circulatorios, apoplejía, ataques isquémicos transitorios (TIA) y desmayo.

Resulta de especial interés el tratamiento y profilaxis de enfermedades que están influidas o causadas por más de un factor de riesgo, como por ejemplo arteriosclerosis,

enfermedades coronarias, especialmente coronarias arteriales, aumento de lípidos séricos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento tanto del colesterol sérico como de los triglicéridos séricos combinado con un aumento de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y aumento de los quilomicrones en el plasma y síndrome X.

Las combinaciones según la invención de los componentes A y B, especialmente la combinación particular de (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-feniletil)acetamida y cerivastatina, se muestran como sorprendentemente ventajosas para el tratamiento de enfermedades coronarias cardiacas, insuficiencia cardiaca, trastorno del rendimiento cerebral, apoplejía, trastornos cardiocirculatorios y trastornos del metabolismo de las grasas. Como ejemplos se citan dislipidemias, como las que aparecen en diabéticos, pero también en pacientes que no sufren diabetes. En el uso de las combinaciones según la invención se observa un efecto sinérgico inesperado en su actividad, por ejemplo con la reducción del nivel de LDL (lipoproteínas de baja densidad). Por ello las cantidades utilizadas de componentes A y B pueden reducirse en comparación con la monoterapia.

En su caso puede ser conveniente completar la combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa con la adición de uno o más componentes. Como ejemplos se citan vitaminas, preferiblemente todas las liposolubles, especialmente las proteínas A y E. Estas vitaminas u otros componentes pueden añadirse por separado o también conjuntamente. Como ejemplo adicional de componente añadido se cita el ácido acetilsalicílico.

Como "dislipidemia" se entiende en la presente una hipertrigliceridemia o una hipercolesterolemia, especialmente una hiperlipidemia mixta, es decir, un estado mórbido con un nivel de colesterol elevado (LDL y colesterol total) y un nivel de triglicéridos elevado. Esto puede estar asociado con una disminución del colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad) del plasma o una relación HDL-C/LDL-C anormal.

Las combinaciones según la invención son adecuadas especialmente para el tratamiento de dislipidemias en diabéticos.

A causa de su efecto sobre el nivel del lípidos séricos, las combinaciones según la invención son especialmente adecuadas además para la profilaxis y tratamiento de

arteriosclerosis.

Las combinaciones según la invención se caracterizan además por una compatibilidad sorprendentemente buena, aunque pueden encontrarse en la literatura indicaciones sobre efectos desventajosos, como por ejemplo advertencias sobre la combinación de estatinas con reductores del nivel de lípidos.

Las combinaciones según la invención se utilizan preferiblemente en medicina humana, sin embargo también son adecuadas para la medicina veterinaria, especialmente para el tratamiento de mamíferos.

La administración de las combinaciones según la invención puede realizarse por vía parenteral o preferentemente oral.

Las sustancias activas de los componentes A y B pueden incluirse de modo conocido en las formulaciones convencionales, pudiendo tratarse de formulaciones líquidas o sólidas. Por ejemplo comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, zumos.

Puesto que las combinaciones según la invención son

compatibles y ya son eficaces en dosis bajas, pueden realizarse en las más distintas variantes de formulación. Por ello existe la posibilidad de formular los componentes individuales por separado. En este caso, no es necesario tomar ambos componentes A y B a la vez, sino que puede ser ventajoso para alcanzar un efecto óptimo una toma temporalmente espaciada. Con dicha administración por separado, puede proponerse combinar ambos componentes individuales a la vez, por ejemplo eb comprimidos o cápsulas, en un envase primario uno junto a otro.

Son también adecuadas como variantes de formulación para las combinaciones según la invención preferiblemente combinaciones fijas. Como "combinación fija" debe entenderse aquí aquellas formas de medicamentos en las que se presentan ambos componentes juntos en una relación de cantidades fija. Dichas combinaciones fijas pueden realizarse por ejemplo como disoluciones por vía oral, preferiblemente se trata sin embargo de preparaciones orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

Las combinaciones según la invención se dosifican 3 veces al día, siendo preferidas aquellas combinaciones que permiten una administración de una vez al día.

Las combinaciones según la invención contienen preferiblemente de 0,01 a 20 mg/kg, especialmente de 0,1 a 5 mg/kg de sustancia activa del componente A, así como de 0,001 a 30 mg/kg, especialmente de 0,005 a 10 mg/kg de sustancia del componente B, referidos en cada caso a kilogramos de peso corporal de los pacientes en administración oral.

En su caso puede ser recomendable desviarse de las cantidades dadas dependiendo del peso corporal, del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo en que se realice la administración. Por ello puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima de sustancia indicada, mientras que en otros casos el límite superior indicado debe sobrepasarse. En caso de administración de cantidades superiores, puede ser recomendable dividir esta en varias tomas individuales a lo largo del día.

Las sustancias activas de los componentes A y B son especialmente adecuadas para formularse en una combinación fija en forma de una forma de administración por vía oral sólida. Es generalmente conocido que la fiabilidad de la administración (aceptación) en pacientes depende de modo

decisivo de factores como el número de formas de administración por cada momento de administración y el tamaño y peso de la formulación farmacéutica (sólida por vía oral). Por ello debería ser posible hacer el número de los distintos medicamentos a tomar por separado tan pequeño como sea posible (ventaja de una combinación fija), así como también hacer tan pequeño como sea posible el tamaño y peso de la forma de administración sólida por vía oral, con efecto terapeútico completo, para dar lugar a una toma para los pacientes tan agradable como sea posible. Para ello pueden realizarse combinaciones fijas en forma de formulaciones farmacéuticas sólidas por vía oral con tamaño y peso mínimos. Las combinaciones fijas según la invención presentan así pues una mayor probabilidad de aceptación en los pacientes, y mejoran por lo tanto decisivamente la seguridad y fiabilidad de una terapia.

Mediante la combinación de ambos componentes A y B y la modificación de la composición o funcionalidad puede controlarse la liberación de sustancia activa. Por ejemplo, puede realizarse también con combinaciones fijas el desacoplamiento temporal anteriormente citado del comienzo del efecto mediante la liberación retardada de sustancia activa (retardo) de un componente.

Las formas de administración sólidas por vía oral aquí citadas se preparan según los procedimientos estándares generales. Los ingredientes base son aquellos aceptados farmacéuticamente y fisiológicamente inocuos, por ejemplo: como cargas derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), azúcares (por ejemplo lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol), cargas inorgánicas (por ejemplo fosfato de calcio), agentes ligantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de almidón y celulosa), así como todos los demás coadyuvantes que son necesarios para la obtención de formulaciones farmacéuticas con las propiedades deseadas, por ejemplo lubricantes (estearato de magnesio), por ejemplo disgregantes (por ejemplo polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, carboximetilcelulosa de sodio), por ejemplo humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio), por ejemplo agentes de retardo (por ejemplo derivados de celulosa, derivados de ácido poliacrílico), por ejemplo estabilizadores, por ejemplo aromas, por ejemplo pigmentos coloreados.

Las formulaciones líquidas se obtienen igualmente mediante procedimientos estándares con coadyuvantes farmacéuticamente usuales y contienen la sustancia activa o ambas sustancias activas, disueltas o suspendidas. Los

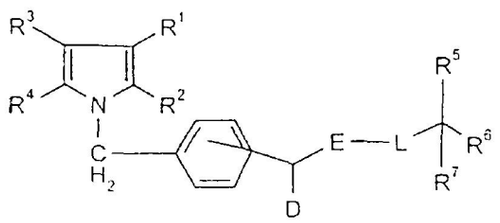
volúmenes de administración típicos de estas preparaciones farmacéuticas son de 1 a 10 ml. Ejemplos de coadyuvantes de estas formulaciones líquidas son: disolventes (por ejemplo agua, alcohol, aceites naturales y sintéticos, por ejemplo triglicéridos de cadena media), coadyuvantes de disolución (por ejemplo glicerina, derivados de glicoles), humectantes (por ejemplo polisorbato, laurilsulfato de sodio), así como otros coadyuvantes que son necesarios para la obtención de formulaciones farmacéuticas de las propiedades adecuadas, por ejemplo agentes potenciadores de la viscosidad, por ejemplo correctores del valor de pH, por ejemplo edulcorantes y aromas, por ejemplo antioxidantes, por ejemplo estabilizadores, por ejemplo conservantes.

El elemento principal de la cubierta de las formulaciones de cápsulas es por ejemplo gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa.

Los coadyuvantes farmacéuticos, como le resultarán familiares al experto, se describen también, por ejemplo, en el siguiente manual: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. y Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edición 1994.

REIVINDICACIONES

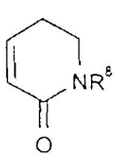
1. Uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP como componente A de fórmula general (A1)



(A1)

en la que

R^1 y R^2, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo fenilo, piridilo o un anillo de fórmula



en la que

R^8 significa hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^3 y R^4, con inclusión del doble enlace que los une, forman un anillo de fenilo o un resto

cicloalqueno u oxocicloalqueno de 4 a 8 eslabones,

estando en su caso todos los sistemas de anillos citados como R^1/R^2 y R^3/R^4 sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o por alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

D representa hidrogeno, cicloalquilo de 4 a 12 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 12 átomos de carbono,

E representa un grupo -CO- o -CS-,

L representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula $-NR^9$,

en la que

R^9 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi o fenilo,

R^5 representa fenilo o un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

estando los ciclos sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

y/o los ciclos están sustituidos en su caso por un grupo de fórmulas $-OR^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$,

en las que

R^{10} significa hidrógeno o alquilo o alquenilo

lineal o ramificado, en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

R^{11} o R^{12} son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o representa acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por un grupo de fórmula $-NR^{13}R^{14}$,

en la que

R^{13} y R^{14} son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

R^{9} representa hidrógeno, carboxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos

de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxilo o por un grupo de fórmula -O-CO-R^{15},

en la que

R^{15} significa fenilo, que en su caso está sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi o por alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,
o significa alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 22 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sutituido por un grupo de fórmula -OR^{16},

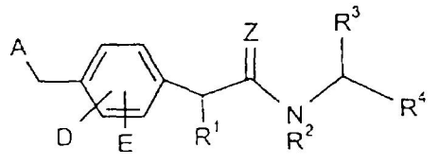
en la que

R^{16} significa hidrógeno, bencilo, trifenilmetilo o acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^{4} representa hidrógeno o

R^{4} y R^{5} representan juntos el grupo de fórmula =O,

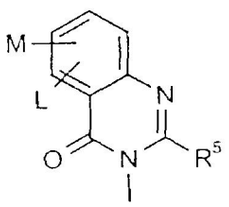
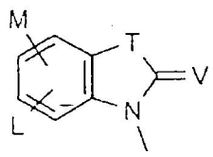
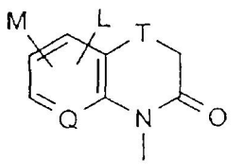
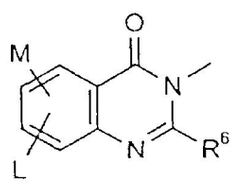
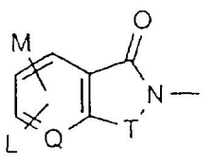
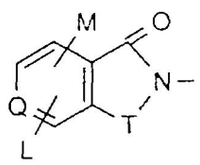
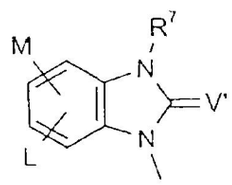
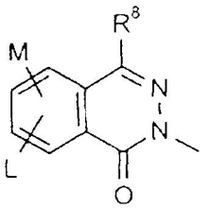
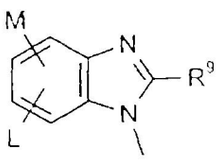
o de fórmula general (A2)



(A2)

en la que

A representa un resto de fórmulas









o


en las que

L y M son iguales o distintos y

significan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fenilo o alquilo, alcoxicarbonilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 6 átomos de carbono,

Q significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

T significa un grupo de fórmula $-SO_2$ o -CO o un átomo de oxígeno o azufre,

V significa un átomo de oxígeno o azufre,

R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que en su caso están sustituidos por halógeno o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^9 significa trifluorometilo, bencilo o un heterociclo, en su caso benzocondensado, de

5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado en cada caso de hasta 4 átomos de carbono, o significa un grupo de fórmula $-S(O)_a-R^{10}$,

en la que

a significa un número 0, 1 o 2,

R^{10} significa un alquilo o alquenilo lineal o ramificado, en cada caso de hasta 8 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por acilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o por arilo o aroílo, en cada caso de hasta 10 átomos de carbono, que a su vez pueden estar sustituidos hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, trifluorometilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o

significa arilo de 6 a 10 átomos de

carbono, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi, trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

Z representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o
representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o
representa fenilo que en su caso está sustituido hasta 2 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, ciano, hidroxi, alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^2 representa hidrógeno o alquilo lineal o

ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o
representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o
representa fenilo o heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

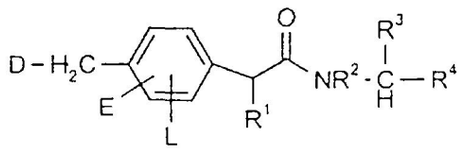
R^4 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{II}$,

en la que

R^{II} significa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de

carbono en cada caso,

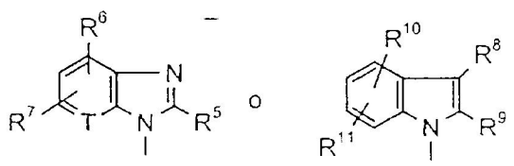
o de fórmula general (A3)



(A3)

en la que

D representa un resto de fórmula



en la que

T significa un átomo de nitrógeno o grupo -CH-,

R^6, R^7, R^{10} y R^{11} son iguales o distintos y significan hidrógeno, trifluorometilo, halógeno o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5, R^8 y R^9 son iguales o distintos y

significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por halógeno,

o, en caso de que T represente un átomo de nitrógeno, R^5 puede significar tambien bencilo,

E y L son iguales o distintos y

representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^1 representa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o

representa alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta dos veces de forma igual o distinta por halógeno, ciano, hidroxi, alquilo

o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono en cada caso,

R^3 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 3 átomos de carbono,

R^4 representa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono, o representa cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, nitro, fenilo, hidroxi o por alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

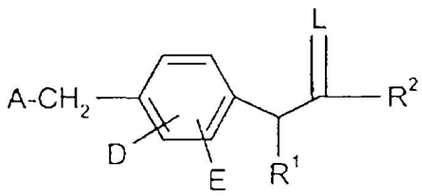
R^5 representa hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2-OH$ o $CH_2O-CO-R^{11}$,

en la que

R^{11} representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o

fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, hidroxi, ciano o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

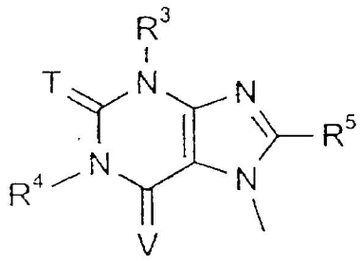
o de fórmula general (A4)



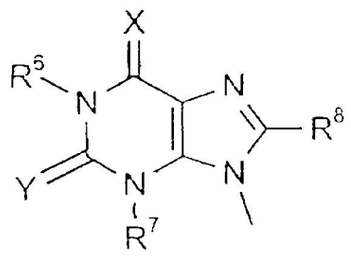
(A4)

en la que

A representa un resto de fórmulas



o



en las que

R^3, R^4, R^6 y R^7 son iguales o distintos y significan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o arilo de 6 a 10

átomos de carbono,

o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por halógeno, hidroxi o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

T, V, X e Y son iguales o distintos y significan un átomo de oxígeno o azufre,

R^5 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno, halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones, en su caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, pudiendo los ciclos por su parte estar sustituidos hasta

3 veces de forma igual o distinta por heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o por fenilo, bencilo, halógeno, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o

significan arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático, en su caso benzocondensado, de 5 a 7 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que en su caso están sustituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o por alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 atómos de carbono en cada caso o por un grupo de fórmula $-(CO)_a-NR^9R^{10}$,

en la que

a significa un número 0 o 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y significan hidrógeno, fenilo o alquilo o acilo lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso,

D y E son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, hidroxi, carboxilo o alquilo, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

R^1 representa hidrógeno o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono en cada caso, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o por un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, o

representa fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando los sistemas de anillo sustituidos en su caso hasta 3 veces de forma igual o distinta por halógeno, fenilo,

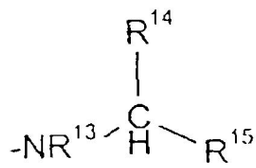
trifluorometilo o alquilo o alcoxi lineal o ramificado de hasta 5 átomos de carbono en cada caso, hidroxi o por un grupo de fórmula $-NR^{11}R^{12}$,

en la que

R^{11} y R^{12} tienen el significado dado anteriormente para R^9 y R^{10} y son iguales o distintos a éstos,

L representa un átomo de oxígeno o azufre,

R^2 representa mercapto, hidroxi, alcoxi lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono o representa el grupo de fórmula



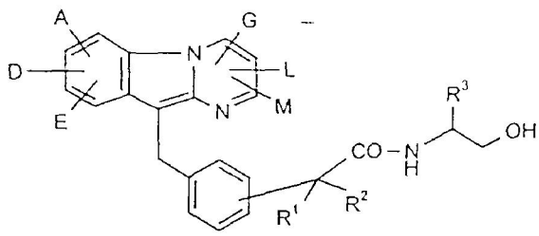
en la que

R^{13} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^{14} significa hidrógeno, fenilo o un heterociclo aromático de 5 a 6 eslabones con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O,

R^{15} significa hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por hidroxi,

o de la fórmula general (A5)



(A5)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o

alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y

representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso, o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o

alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,
y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5 o R^6 son iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

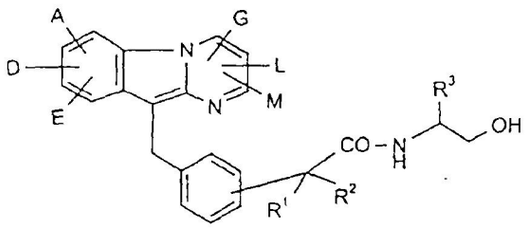
o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y
significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de

carbono,

o de la fórmula general (A6)



(A6)

en la que

A, D, E, G, L y M son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, carboxi, hidroxi, alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido por hidroxi o alcoxi lineal o ramificado de hasta 4 átomos de carbono,

R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado de hasta 10 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, o

representa fenilo, que en su caso está sustituido por halógeno o trifluorometilo, o

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 eslabones

y

R^3 representa fenilo, que en su caso está sustituido hasta 3 veces de forma igual o distinta por nitro, carboxi, halógeno, ciano o por alquenilo o alcoxicarbonilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso o por alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono, que en su caso está sustituido por hidroxi, carboxi o por alcoxi o alcoxicarbonilo lineal o ramficado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

y/o en su caso está sustituido por un grupo de fórmulas $-OR^4$ o $-NR^5R^6$,

en las que

R^4 significa hidrógeno o alquilo o alquenilo

lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono en cada caso,

R^5 y R^6 son respctivamente iguales o distintos y significan fenilo, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono,

o significan acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido en su caso por un grupo de fórmula NR^7R^8,

en la que

R^7 y R^8 son iguales o distintos y significan hidrógeno o acilo lineal o ramificado de hasta 8 átomos de carbono,

en su caso en una forma isómera, y sus sales,

con inhibidores de HMG-CoA reductasa como componente B en la profilaxis y tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio.

2. Uso de una combinación según la reivindicación 1 para

la obtención de medicamentos para la lucha contra o profilaxis de enfermedades del sistema cardiocirculatorio que están asociadas con enfermedades o déficits metabólicos.

3. Uso de una combinación según la reivindicación 2 para la lucha contra arteriosclerosis, enfermedades coronarias, aumento de lípidos séricos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y formas mixtas que están combinadas con aumentos de VLDL o LDL y/o aumentos de quilomicrones, así como el síndrome X.

4. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de fórmula general (A1).

5. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de los ejemplos 1-119.

6. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de los ejemplos 92-119.

7. Uso de una combinación según la reivindicación 2 caracterizada porque contiene como componente A un compuesto de los ejemplos 48 u 80.

8. Medicamento que contiene una combinación de un inhibidor de MTP como componente A y un inhibidor de HMG-CoA reductasa como componente B según la reivindicación 1, y en su caso uno o más componentes adecuados adicionales.

9. Medicamento según la reivindicación 8 caracterizado porque contiene una combinación de los inhibidores de MTP la sustancia activa 2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida o 2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirimido[1,2-a]indol-10-ilmetil)fenil]-N-(2-hidroxi-1-feniletil)acetamida y de los inhibidores de HMG-CoA reductasa la sustancia activa atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

10. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene como componente A el compuesto (2S)-2-ciclopentil-2-[4-(2,4-dimetilpirido[2,3-b]indol-9-ilmetil)fenil]-N-(2-(1R)-hidroxi-1-

feniletil)acetamida.

11. Procedimiento para la obtención de medicamentos según la reivindicación 8, caracterizado porque se incluyen los componentes A y B junto con coadyuvantes y vehículos y en su caso otros componentes, en una forma de administración adecuada.

Combinación de inhibidores de MTP e inhibidores de HMG-CoA reductasa y su uso en medicamentos

Resumen

La invención se refiere al uso de una combinación de al menos un inhibidor de MTP seleccionado (componente A) y un inhibidor de HMg-CoA reductasa (componente B) para la lucha contra enfermedades del sistema cardiocirculatorio, a medicamentos que contienen esta combinación y a su obtención.