



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710666-1 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) Int.Cl.:
C07D 205/08 2006.01
A61K 31/397 2006.01
A61P 25/28 2006.01
A61P 3/06 2006.01
A61P 9/10 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, UM OU MAIS COMPOSTOS, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVINER UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, UM OU MAIS COMPOSTOS, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. Derivados de 2-azetitiona e composições farmacêuticas que os contenham. Os compostos são úteis no tratamento de condições hiperlipidêmicas, aterosclerose mal de Alzheimer e tumores associados ao colesterol.

(30) Prioridade Unionista: 27/04/2006 US 60/795461

(73) Titular(es): AstraZeneca AB

(72) Inventor(es): Ingemar Starke, Malin Lemurell

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000400 de 25/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/126358 de 08/11/2007

... COMPOSTO, UM OU MAIS COMPOSTOS, MÉTODO PARA TRATAR
OU PREVENIR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, FORMULAÇÃO
FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO
PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

5 Esta invenção diz respeito a derivados de 2-azetidinona, ou
sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais e pró-drogas
destes. Estas 2-azetidinonas possuem atividade inibitória de absorção de
10 colesterol e são conseqüentemente de valor no tratamento de estados de
doença associados com condições hiperlipidêmicas. Elas portanto são úteis
em métodos de tratamento de um animal de sangue quente, tal como o ser
humano. A invenção também diz respeito a processos para a fabricação dos
ditos derivados de 2-azetidinona, a composições farmacêuticas que os
contenham e ao seu uso na fabricação de medicamentos para inibir a absorção
de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Um
15 outro aspecto desta invenção diz respeito ao uso dos compostos da invenção
no tratamento de condições dislipidêmicas.

Doença da artéria coronária aterosclerótica é uma principal
causa de morte e morbidez no mundo ocidental assim como um consumo
significante em recursos de saúde. É bem conhecido que condições
20 hiperlipidêmicas associadas com concentrações elevadas de colesterol total e
colesterol lipoproteína de densidade baixa (LDL) são principais fatores de
risco para doença aterosclerótica cardiovascular (por exemplo “Coronary
Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View” Assman G., Carmena
R. Cullen P. *et al*; Circulation 1999, 100, 1930-1938 e “Diabetes and
25 Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the
American Heart Association” Grundy S, Benjamin I., Burke G., *et al*;
Circulation, 1999, 100, 1134-46).

A concentração de colesterol plasmático depende do equilíbrio
integrado de vias endógenas e exógenas do metabolismo de colesterol. Na via

endógena, o colesterol é sintetizado pelo fígado e tecidos extra hepáticos e entra na circulação como lipoproteínas ou é secretado na bile. Na via exógena o colesterol de fontes alimentares e biliares é absorvido no intestino e entra na circulação como componente de quilomícrons. A alteração de qualquer via afetará a concentração plasmática do colesterol.

O mecanismo exato pelo qual o colesterol é absorvido do intestino entretanto não é claro. A hipótese original foi que o colesterol está cruzando o intestino por difusão não específica. Mas estudos mais recentes estão sugerindo que existem transportadores específicos envolvidos na absorção de colesterol intestinal. (Ver por exemplo New molecular targets for cholesterol-lowering therapy Izzat, N.N., Deshazer, M.E. e Loose-Mitchell D.S. JPET 293:315-320, 2000.)

Uma associação clara entre redução do colesterol total e colesterol (LDL) e caso reduzido de doença da artéria coronária foi estabelecida, e classes severas de agentes farmacêuticos são usadas para controlar o colesterol sérico. Opções principais para regular o colesterol plasmático incluem (i) bloquear a síntese do colesterol por agentes tais como inibidores de HMG-CoA redutase, por exemplo estatinas tais como sinvastatina e fluvastatina, que também por supra-regulação de receptores de LDL promoverão a remoção do colesterol do plasma; (ii) bloquear a reabsorção do ácido biliar por agentes específicos que resultam em excreção do ácido biliar aumentada e síntese de ácidos biliares a partir do colesterol com agentes tais como aglutinantes do ácido biliar, tais como resinas por exemplo, colestiramina e colestipol; e (iii) bloqueando-se a captação intestinal de colesterol por inibidores de absorção de colesterol seletivos. Agentes de elevação de lipoproteína de densidade alta (HDL) tais como fibratos e análogos de ácido nicotínico também foram utilizados.

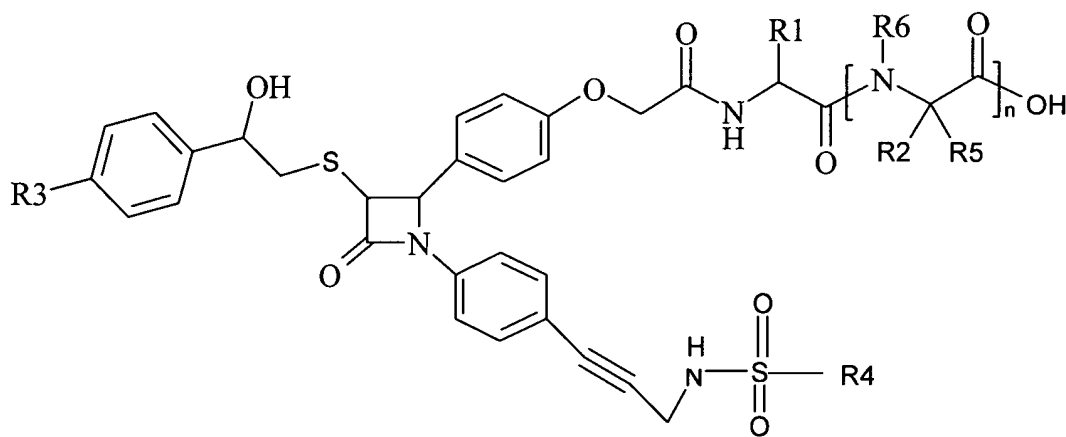
Mesmo com a faixa diversa corrente de agentes terapêuticos, uma proporção significativa da população hipercolesterolêmica é incapaz de

atingir níveis de colesterol alvo, ou interações medicamentosas ou segurança medicamentosa excluem o uso a longo prazo necessário para atingir os níveis alvo. Portanto existe ainda uma necessidade para desenvolver agentes adicionais que são mais eficazes e são melhor tolerados.

5 Compostos que possuem tal atividade inibitória de absorção de colesterol foram descritos, ver por exemplo os compostos descritos na WO 93/02048, WO 94/17038, WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, WO 04/000803, WO 04/000804, 10 WO04/000805, WO04/01993, WO04/010948, WO04/043456 WO 04/043457, WO 04/081002, WO05/000353, WO05/021495, WO05/021497, WO05/033100, WO05044256, WO05044248, WO 05/062824, WO05061451, WO05061452, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US20040180861, US20050267049 e US RE37721.

15 A presente invenção é fundamentada na descoberta de que certos derivados de 2-azetidinona surpreendentemente inibem a absorção de colesterol. Tais propriedades são esperadas ser de valor no tratamento de estados de doença associados com condições hiperlipidêmicas. Os compostos da presente invenção não são divulgados em qualquer um dos pedidos acima e 20 nós surpreendentemente descobrimos que os compostos da presente invenção possuem perfis eficazes, metabólicos e toxicológicos benéficos que os tornam particularmente adequados para a administração *in vivo* a um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Em particular certos compostos da presente invenção têm um grau baixo de absorção embora retendo sua 25 capacidade para inibir a absorção de colesterol.

Conseqüentemente é fornecido um composto da fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila;

R^2 e R^5 são independentemente hidrogênio, um alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoila, carbóxi, alcóxi C_{1-6} , aril alcóxi C_{1-6} , $(C_1-C_4)_3Si$, N -(alquila C_{1-6})amino, N,N -(alquila C_{1-6})₂amino, alquila $C_{1-6}S(O)_a$, cicloalquila C_{3-6} , arila ou aril alquila $C_{1-6}S(O)_a$, em que a é 0 a 2; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , ou ciano;

R^3 é hidrogênio, alquila, halo, alcóxi C_{1-6} ou alquila $C_{1-6}S-$;

R^4 é metila ou arila;

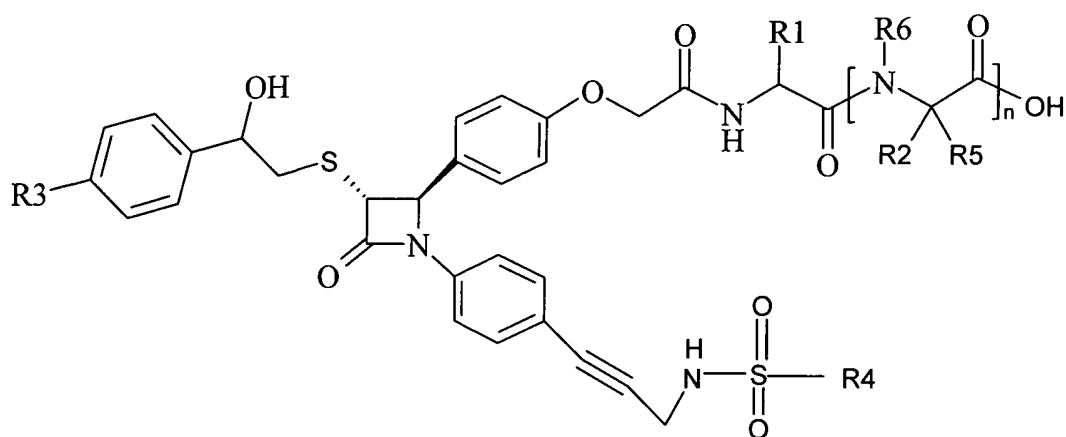
R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , ou arilalquila C_{1-6} ;

em que R^5 e R^2 podem formar um anel com 2 a 7 átomos de carbono e em que R^6 e R^2 podem formar um anel com 3 a 6 átomos de carbono;

$n = 0$ ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Em um aspecto da invenção é considerado um composto da fórmula (I2):



(I2)

em que:

R^1 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila; R^2 e

R^5 são independentemente hidrogênio, um alquila C_{1-6} ramificado ou não ramificado, hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C_{1-6} , aril alcóxi C_{1-6} , $(C_1-C_4)_3Si$, N -(alquila C_{1-6})amino, N,N -(alquila C_{1-6})₂amino, alquila $C_{1-6}S(O)_a$, cicloalquila C_{3-6} , arila ou aril alquila $C_{1-6}S(O)_a$, em que a é 0 a 2; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , ou ciano;

R^3 é hidrogênio, alquila, halo, alcóxi C_{1-6} ou alquila $C_{1-6}S-$;

R^4 é metila ou arila;

R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , ou arilalquila C_{1-6} ;

em que R^5 e R^2 podem formar um anel com 2 a 7 átomos de carbono e em que R^6 e R^2 podem formar um anel com 3 a 6 átomos de carbono;

$n = 0$ ou 1

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

(I2)

em que grupos variáveis são definidos acima como para a fórmula (I). O que for dito ainda para a fórmula (I), além dos esquemas do processo abaixo, aplicará também à fórmula (I2).

De acordo com um aspecto da invenção R¹ é hidrogênio. De acordo com um aspecto da invenção, R² e R⁵ são hidrogênio ou um alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C₁₋₆ pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidroxila ou amino. De acordo com um aspecto da invenção, R³ é halo. De acordo com um aspecto da invenção, R³ é flúor. De acordo com um aspecto da invenção, R⁶ é hidrogênio. De acordo com um aspecto da invenção, R¹ é hidrogênio; R² e R⁵ são hidrogênio ou um alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C₁₋₆ pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidroxila ou amino e R³ e R⁶ são halo.

De acordo com um aspecto da invenção, um composto de acordo com a invenção é escolhido de um dos compostos seguintes:

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-
il]fenóxi} acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-
il]fenóxi} acetil)glicil-D-valina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-
il]fenóxi} acetil)glicil-3-metil-D-valina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-
il]fenóxi} acetil)glicil-D-lisina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-
il]fenóxi} acetil)glicilglicina; e

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-
etil]tio}-1-(4-{3-
[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-

il]fenóxi}acetil)glicina.

Neste relatório descritivo o termo “alquila” inclui grupos alquila tanto de cadeia reata quanto ramificada mas referências aos grupos alquila individuais tais como “propila” são específicos para a versão de cadeia
5 reta apenas. Por exemplo, “alquila C₁₋₆” e “alquila C₁₋₄” incluem propila, isopropila e *t*-butila. Entretanto, referências aos grupos alquila individuais tais como ‘propila’ são específicas para a versão de cadeia reta apenas e referências a grupos alquila individuais de cadeia ramificada tais como ‘isopropila’ são específicas para a versão de cadeia ramificada apenas. Uma
10 convenção similar aplica-se a outros radicais, por exemplo “fenilalquila C₁₋₆” incluiria benzila, 1-feniletila e 2-feniletila. O termo “halo” refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Onde substituintes opcionais são escolhidos de “um ou mais” grupos deve ser entendido que esta definição inclui todos os substituintes
15 sendo escolhidos de um dos grupos específicos ou os substituintes sendo escolhidos de dois ou mais dos grupos específicos.

“Cicloalquila C₃₋₆” refere-se a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

Um sal farmacêuticamente aceitável adequado de um
20 composto da invenção, ou outros compostos divulgados aqui, é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto da invenção que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acetato ou maléico. Além disso um sal
25 farmacêuticamente aceitável adequado de um composto da invenção que é suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com uma base orgânica que fornece um cátion fisiologicamente aceitável, por exemplo um sal com

metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Os compostos da fórmula (I), ou outros compostos divulgados aqui, podem ser administrados na forma de uma pró-droga que é quebrado no corpo humano ou animal para fornecer um composto da fórmula (I). Exemplos de pró-drogas incluem ésteres hidrolisáveis *in vivo* e amidas hidrolisáveis *in vivo* de um composto da fórmula (I).

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos divulgados aqui, contendo grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool precursores. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres alcoximetílicos C₁₋₆ por exemplo metoximetil, ésteres alcanoiloximetílicos C₁₋₆ por exemplo ésteres pivaloiloximetílicos, ftalidílicos, ésteres C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquílicos por exemplo 1-ciclohexilcarboniloxietila; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres C₁₋₆alcoxycarboniloxietílicos por exemplo 1-metoxycarboniloxietila e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos divulgados aqui, contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres α -aciloxialquílicos e compostos relacionados que como um resultado da hidrólise *in vivo* do éster quebram para fornecer o grupo hidróxi precursor. Exemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção de grupos formadores de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi incluem alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídos, alcoxycarbonila (para fornecer ésteres de carbonato de alquila), dialquilcarbamoíla e *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoíla (para fornecer

carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados de um átomo de nitrogênio do anel por intermédio de um grupo metileno à posição 3 ou 4 do anel de benzoíla.

5 Um valor adequado para uma amida hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos divulgados aqui, contendo um grupo carbóxi é, por exemplo, um *N*-alquila C₁₋₆ ou *N,N*-di-alquila C₁₋₆ amida tal como *N*-metila, *N*-etila, *N*-propila, *N,N*-dimetila, *N*-etil-*N*-metila ou *N,N*-dietil amida.

10 Alguns compostos da fórmula (I) podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e deve ser entendido que a invenção inclui todos os tais isômeros ópticos, diastereoisômeros e isômeros geométricos que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

15 A invenção diz respeito a qualquer uma e todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

Também deve ser entendido que certos compostos da fórmula (I) podem existir em formas solvatadas assim como não solvatadas tais como, por exemplo, formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção inclui
20 todas as tais formas solvatadas que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

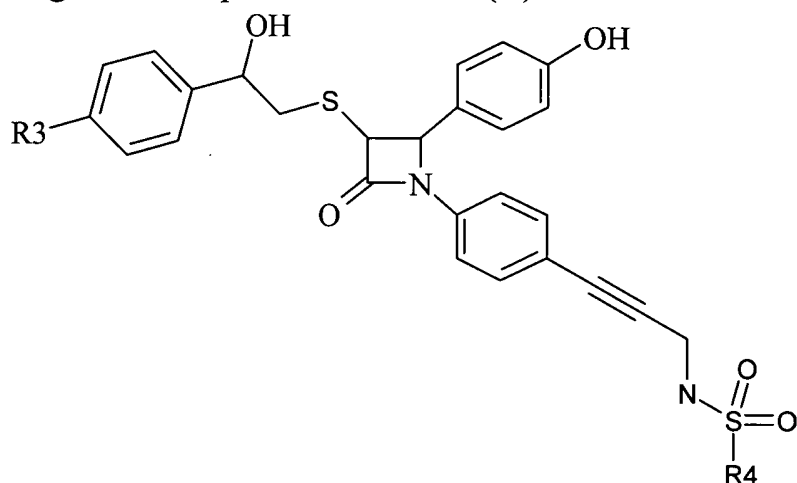
Aspectos preferidos da invenção são aqueles que dizem respeito ao composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável
25 deste.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste processo este que (em que grupos variáveis são, a menos que de outro modo especificado,

como definidos na fórmula (I)) compreende de:

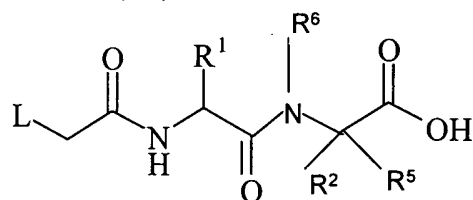
Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo para preparar um composto da fórmula (I2) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste processo este que (em que grupos variáveis são, a menos que de outro modo especificado, como definidos na fórmula (I)) compreende de:

Processo 1) reagir um composto da fórmula (II):



(II)

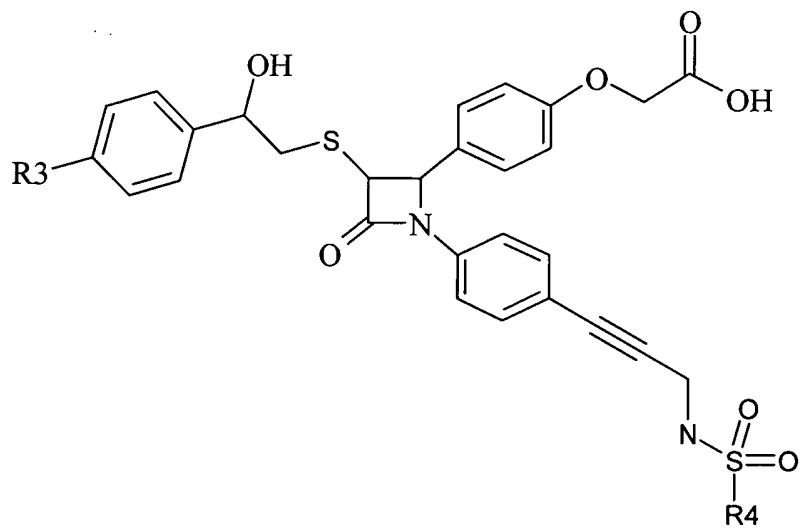
com um composto da fórmula (III):



(III)

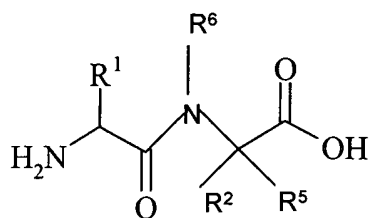
em que L é um grupo deslocável;

10 *Processo 2)* reagir um ácido da fórmula (IV):



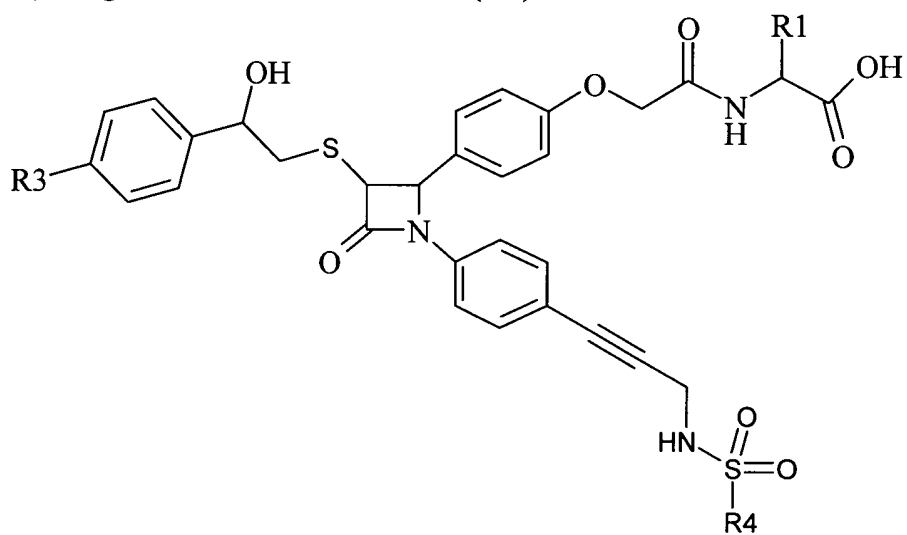
(IV)

ou um derivado ativado deste; com uma amina da fórmula (V):



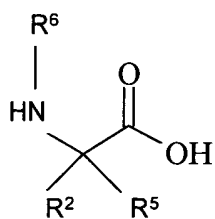
(V)

Processo 3) reagir um ácido da fórmula (VI):



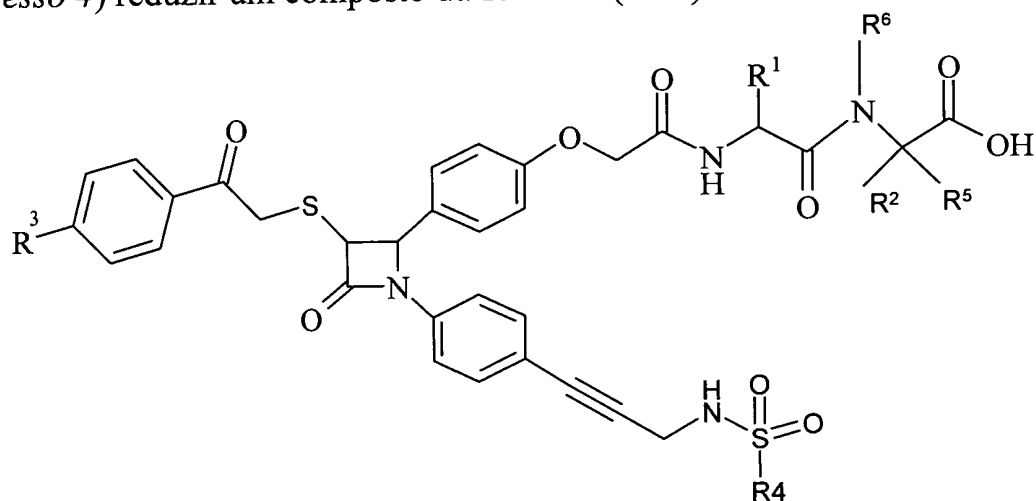
(VI)

ou um derivado ativado deste, com uma amina da fórmula (VII):



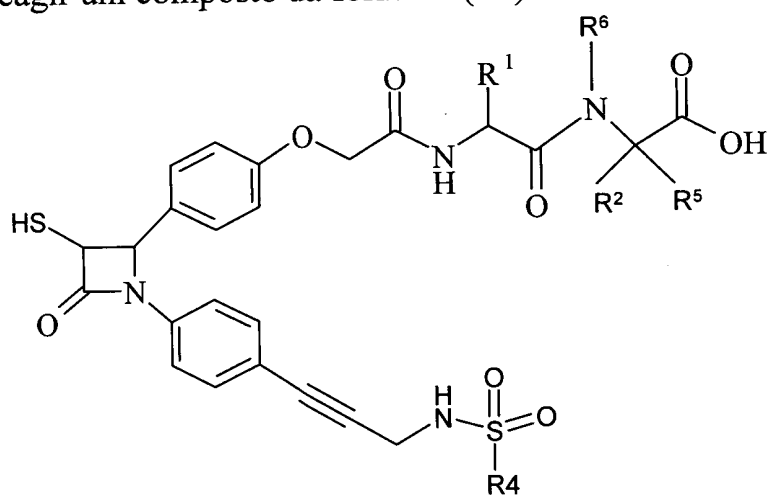
(VII)

Processo 4) reduzir um composto da fórmula (VIII):



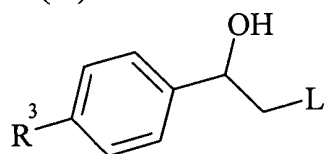
(VIII)

Processo 5) reagir um composto da fórmula (IX):



(IX)

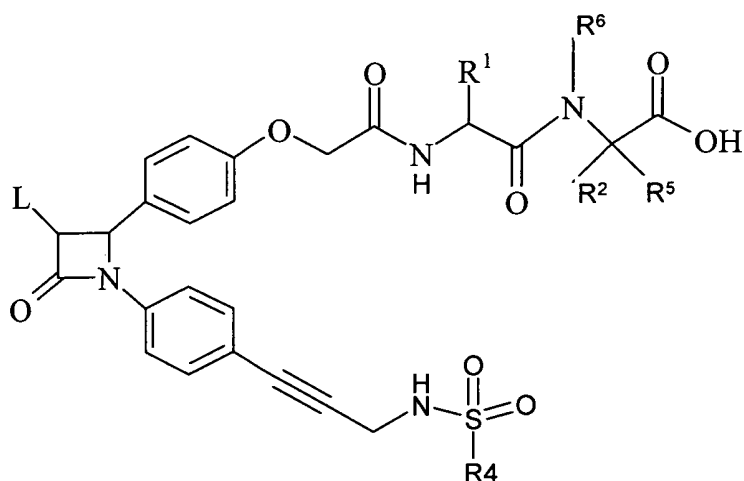
com um composto da fórmula (X):



(X)

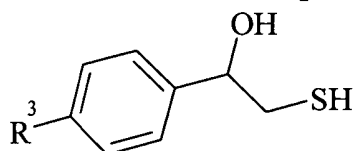
em que L é um grupo deslocável;

5 Processo 6) reagir um composto da fórmula (XI):



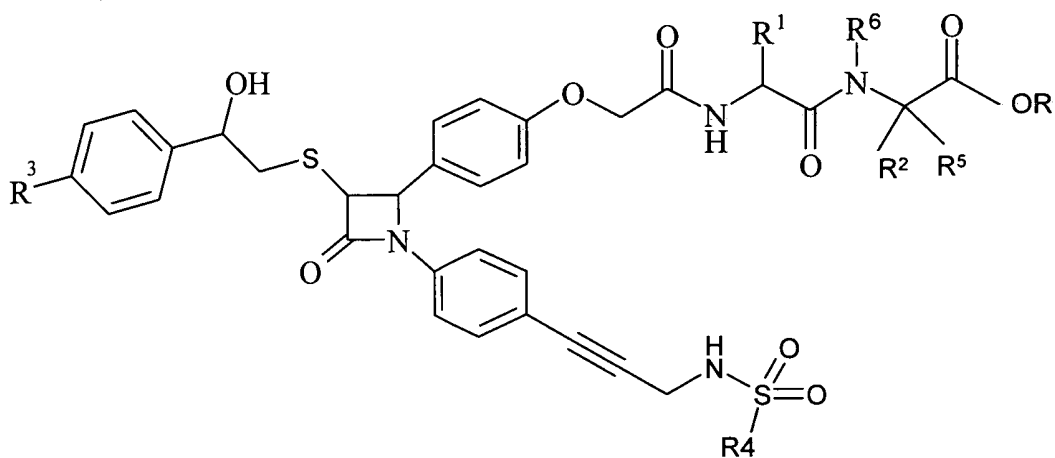
(XI)

em que L é um grupo deslocável; com um composto da fórmula (XII):



(XII)

Processo 7) desesterificar um composto da fórmula (XIII)



(XIII)

em que o grupo C(O)OR é um grupo éster;

e depois se necessário ou desejável:

- 5
 - i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);
 - ii) remover quaisquer grupos de proteção;
 - iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga; ou

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

L é um grupo deslocável, valores adequados para L são por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonyl, por exemplo um grupo cloro, bromo, metanossulfonyl ou tolueno-4-sulfonyl.

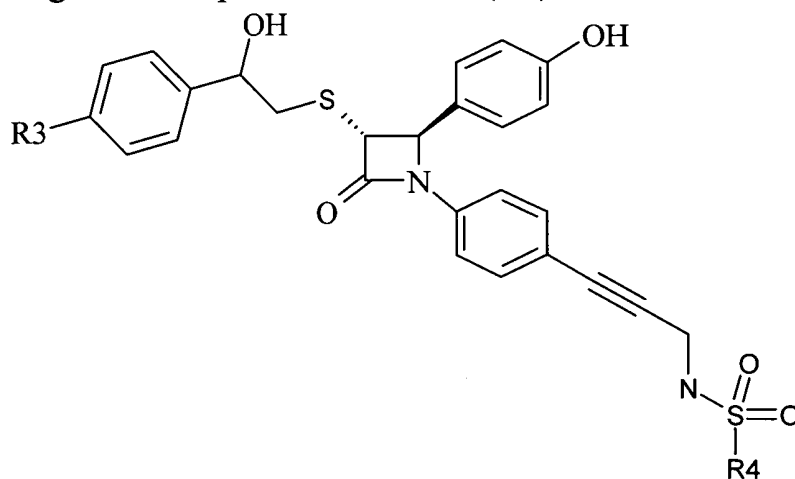
5 C(O)OR é um grupo éster, valores adequados para C(O)OR são metoxycarbonil, etoxycarbonil, *t*-butoxycarbonil e benziloxycarbonil.

Os materiais de partida usados na presente invenção podem ser preparados por modificações das vias descritas em EP 0 792 264 B1, WO05062824 e WO 05061452. Alternativamente eles podem ser preparados
10 pelas reações seguintes.

Processo 1): Álcoois da fórmula (II) podem ser reagidos com compostos da fórmula (III) na presença de uma base por exemplo uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, ou uma base orgânica tal como base de Hunigs, na presença de um solvente adequado tal como acetonitrila,
15 diclorometano ou tetraidrofurano em uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, preferivelmente no refluxo ou próximo a ele.

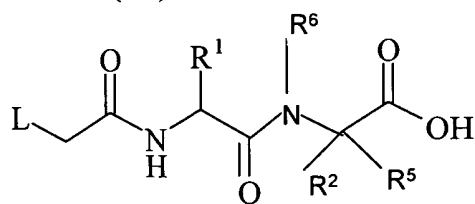
Um outro aspecto da presente invenção fornece um processo para preparar um composto da fórmula (I2) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste processo este
20 que (em que grupos variáveis são, a menos que de outro modo especificado, como definidos na fórmula (I)) compreende de:

Processo 1) reagir um composto da fórmula (II2):



(II2)

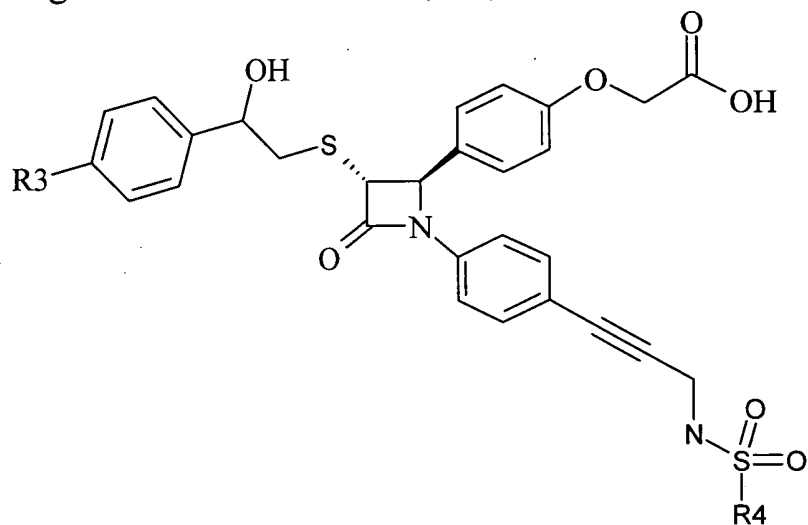
com um composto da fórmula (III):



(III)

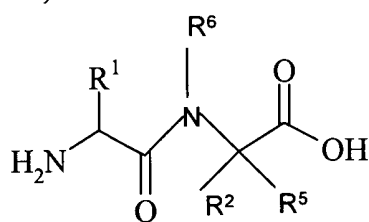
em que L é um grupo deslocável;

Processo 2) reagir um ácido da fórmula (IV2):



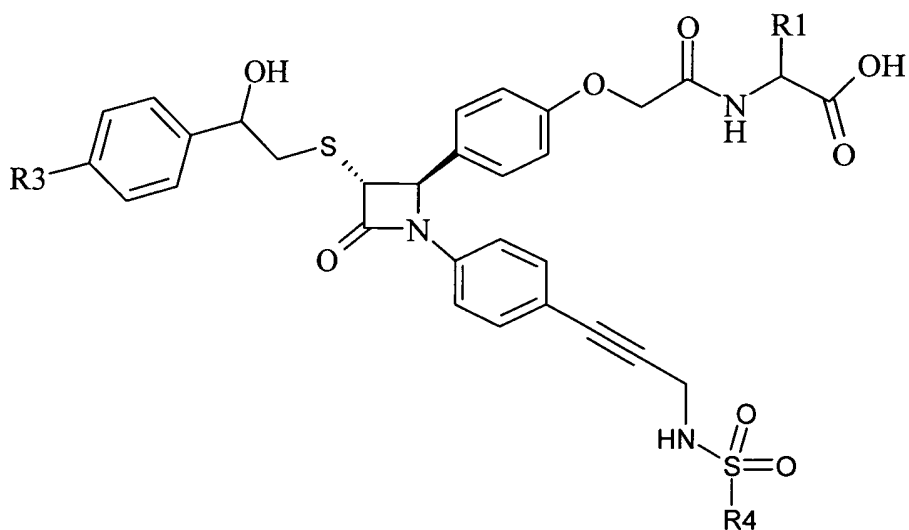
(IV2)

ou um derivado ativado deste; com uma amina da fórmula (V):



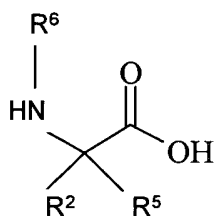
(V)

5 *Processo 3)* reagir um ácido da fórmula (VI2):



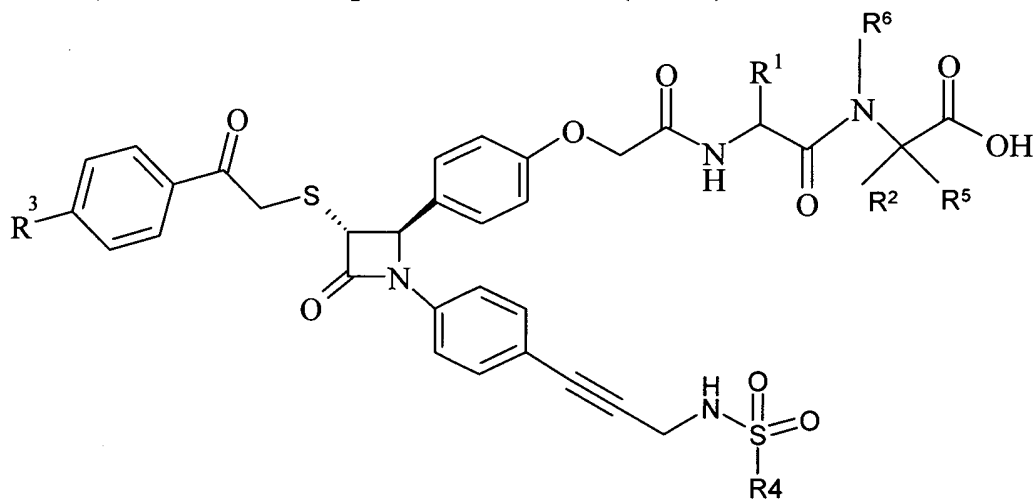
(VI2)

ou um derivado ativado deste, com uma amina da fórmula (VII):



(VII)

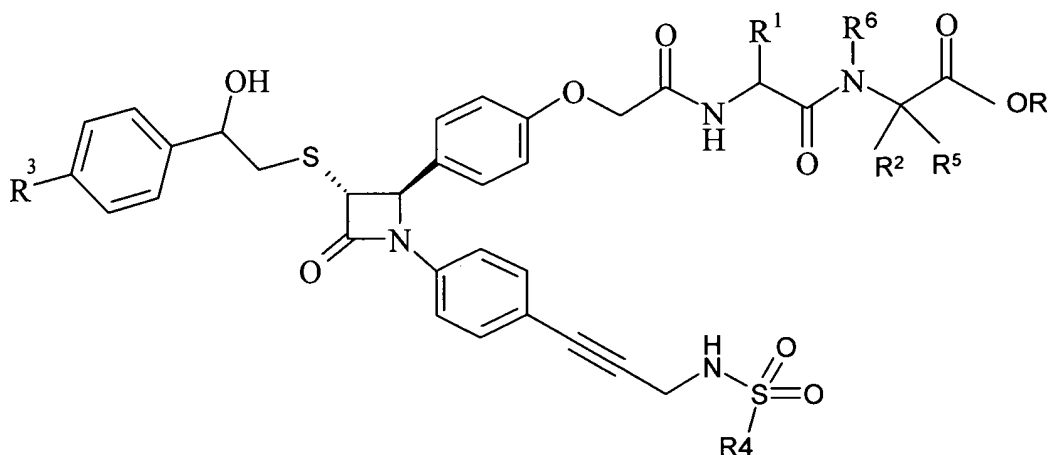
Processo 4) reduzir um composto da fórmula (VIII2):



(VIII2)

Processo 5) reagir um composto da fórmula (IX2):





(XIII2)

em que o grupo C(O)OR é um grupo éster;

e depois se necessário ou desejável:

i) converter um composto da fórmula (I2) em um outro composto da fórmula (I2);

5 ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga; ou

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

10 L é um grupo deslocável, valores adequados para L são por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo cloro, bromo, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

C(O)OR é um grupo éster, valores adequados para C(O)OR são metoxycarbonila, etoxycarbonila, *t*-butoxycarbonila e benziloxycarbonila.

15 Os materiais de partida usados na presente invenção podem ser preparados por modificações das vias descritas em EP 0 792 264 B1, WO05062824 e WO. Alternativamente eles podem ser preparados pelas reações seguintes.

20 *Processo 1*): Álcoois da fórmula (II) ou (II2) podem ser reagidos com compostos da fórmula (III) na presença de uma base por exemplo uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, ou uma base orgânica tal como base de Hunigs, na presença de um solvente adequado tal

como acetonitrila, diclorometano ou tetraidrofurano em uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, preferivelmente no refluxo ou próximo a ele.

Processo 2) e Processo 3): Ácidos e aminas podem ser ligados juntos na presença de um reagente de ligação adequado. Reagentes de ligação de peptídeo padrão conhecidos na técnica podem ser utilizados como reagentes de ligação adequados, por exemplo carbonildiimidazol e dicitclohexil-carbodiimida, opcionalmente na presença de um catalisador tal como dimetilaminopiridina ou 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente na presença de uma base por exemplo trietilamina, piridina, ou 2,6-di-*alquil*-piridinas tais como 2,6-lutidina ou 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Solventes adequados incluem dimetilacetamida, diclorometano, benzeno, tetraidrofurano e dimetilformamida. A reação de ligação convenientemente pode ser realizada em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

Derivados de ácido ativado adequados incluem haletos ácidos, por exemplo cloretos ácidos, e ésteres ativos, por exemplo ésteres pentafluorofenílicos. A reação destes tipos de compostos com aminas é bem conhecida na técnica, por exemplo eles podem ser reagidos na presença de uma base, tal como aquelas descritas acima, e em um solvente adequado, tal como aqueles descritos acima. A reação convenientemente pode ser realizada em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

Ácidos da fórmula (IV) ou (IV2) e (VI) ou (VI2) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (II) ou (II2) reagindo-os com a cadeia lateral apropriada, opcionalmente protegida usando as condições do *Processo 1)*. Aminas da fórmula (V) e (VII) são compostos comercialmente disponíveis, ou elas são conhecidas na literatura, ou elas são preparadas por processos padrão conhecidos na técnica.

Processo 4): Redução de compostos da fórmula (VIII) ou (VIII2) pode ser realizada com um reagente de hidreto tal como boroidreto de sódio em um solvente tal como metanol em temperaturas adequadas entre -20

e 40°C.

Os compostos da fórmula (VIII) ou (VIII2) podem ser preparados usando as condições do *Processo 1*, *Processo 2* ou *Processo 3* e modificações apropriadas das descrições na EP 0 792 264 B1, WO05062824 e
5 WO 05061452.

Processo 5) e *Processo 6)*: estes compostos podem ser reagidos juntos na presença de uma base por exemplo uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, ou uma base orgânica tal como base de Hunigs, na presença de um solvente adequado tal como acetonitrila, diclorometano ou
10 tetraidrofurano em uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, preferivelmente no refluxo ou próximo a ele.

Os compostos da fórmula (IX) ou (IX2) e (XI) ou (XI2) podem ser preparados por modificações apropriadas das descrições na EP 0 792 264 B1, WO05062824 e WO 05061452. Os compostos da fórmula (X) e (XII) são
15 compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles são preparados por processos padrão conhecidos na técnica.

Processo 7): Ésteres da fórmula (XIII) ou (XIII2) podem ser desprotegidos sob condições padrão tais como aquelas descritas abaixo, por exemplo um éster metílico ou etílico pode ser desprotegido com hidróxido de
20 sódio em metanol na temperatura ambiente.

Os compostos da fórmula (XIII) ou (XIII2) podem ser preparados por uma modificação de qualquer um dos processos descritos aqui para a preparação dos compostos da fórmula (I) ou (I2).

Também será avaliado que em algumas das reações
25 mencionadas aqui pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os exemplos onde a proteção é necessária ou desejável e métodos adequados para a proteção são conhecidos àqueles habilitados na técnica. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T.W. Green, Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). Assim, se reagentes incluem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações mencionadas aqui.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou
5 alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcoxycarbonila, por exemplo um grupo metoxycarbonila, etoxycarbonila ou *t*-butoxycarbonila, um grupo arilmetoxycarbonila, por exemplo benziloxycarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção
10 acima necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou alcoxycarbonila ou um grupo aroíla pode ser removido por exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um
15 grupo *t*-butoxycarbonila pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado como clorídrico, sulfúrico ou ácido fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxycarbonila tal como um grupo benziloxycarbonila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação em um catalisador tal como paládio-em-carbono, ou por tratamento com um ácido de
20 Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido por tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por
25 exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variarão com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou um grupo aroíla pode ser

removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação em um catalisador tal como

5 paládio-em-carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo esterificante, por exemplo um grupo metila ou um etila que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio, ou por exemplo um grupo *t*-butila que pode ser removido,

10 por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação em um catalisador tal como paládio-em-carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer

15 estágio conveniente na síntese usando técnicas convencionais bem conhecidas na técnica química.

Como estabelecido mais acima os compostos definidos na presente invenção possuem atividade inibitória de absorção de colesterol. Estas propriedades podem ser avaliadas, usando os seguintes testes

20 biológicos.

Teste *in vivo* de inibidores de absorção de colesterol (A)

Camundongos fêmeas C57BL/6 foram mantidos em dieta com ração regular e alojados em gaiolas individuais para coletar as fezes. Os camundongos foram mantidos em jejum durante 3 horas e depois engordados

25 com veículo ou composto. Meia hora mais tarde os camundongos foram engordados com colesterol radiorrotulado. Seis horas depois da engorda de ¹⁴C-colesterol amostras de sangue foram tomadas por intermédio da cauda e o plasma preparado para determinar quanto colesterol foi absorvido. 24 horas depois da engorda de ¹⁴C-colesterol os camundongos foram sangrados e o

plasma foi preparado para a análise. As fezes foram coletadas por 24 horas para avaliar a eficiência da absorção.

Teste *in vivo* de inibidores de absorção de colesterol (B).

Camundongos fêmeas C57BL/6 foram mantidos em dieta com
 5 ração regular e alojados em gaiolas individuais para coletar as fezes. Os camundongos foram mantidos em jejum durante 3 horas e depois engordados com veículo ou composto. Uma a dez horas mais tarde os camundongos foram engordados com colesterol radiorrotulado. Seis horas depois da engorda de ^{14}C -colesterol amostras de sangue foram tomadas por intermédio
 10 da cauda e o plasma preparado para determinar quanto colesterol foi absorvido. 24 horas depois da engorda de ^{14}C -colesterol os camundongos foram sangrados e o plasma analisado quanto à radioatividade. As fezes também foram coletadas por 24 horas para avaliar a eficiência da absorção.

Referências

- 15 1. E. A. Kirk, G. L. Moe, M. T. Caldwell, J. Å. Lernmark, D. L. Wilson, R. C. LeBoeuf. Hyper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. J. Lipid Res. 1995 36:1522-1532.
2. C. P. Carter, P. N. Howles, D. Y. Hui. Genetic variation in cholesterol
 20 absorption efficiency among inbred strains of mice. J. Nutr. 1997 127:1344-1348.
3. C. D. Jolley, J. M. Dietschy, S. D. Turley. Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. Am. J. Physiol. 1999 276:G1117-G1124.

25 A administração de 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ do Exemplo 6 forneceu 90% de inibição da absorção de ^{14}C -colesterol (procedimento A).

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma

pró-droga deste, como definido mais acima em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

A composição pode estar em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo como um tablete ou cápsula, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão estéreis, para administração tópica como um unguento ou creme ou para administração retal como um supositório.

Em geral as composições acima podem ser preparadas em uma maneira convencional usando excipientes convencionais.

O composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, normalmente será administrado a um animal de sangue quente em uma dose unitária dentro da faixa de aproximadamente 0,02 a 100 mg/kg, preferivelmente 0,02 a 50 mg/kg, e esta normalmente fornece uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dose unitária tal como um tablete ou cápsula usualmente conterá, por exemplo 1 a 250 mg de ingrediente ativo. Preferivelmente uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg, particularmente 0,1 a 10 mg/kg é utilizada. Em um outro aspecto uma dose diária na faixa de 0,01 a 20 mg/kg é utilizada. Em um aspecto da invenção a dose diária de um composto da fórmula (I) é menos do que ou igual a 100 mg. Entretanto a dose diária necessariamente será variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração, e da severidade da doença que é tratada. Conseqüentemente a dosagem ideal pode ser determinada pelo médico que estiver tratando qualquer paciente particular.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, como definido mais acima para o uso em um método de tratamento profilático ou

terapêutico de um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

Verificou-se que os compostos definidos na presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, são inibidores de absorção de colesterol eficazes, e
5 conseqüentemente têm valor no tratamento de estados de doença associados com condições hiperlipidêmicas.

Assim de acordo com este aspecto da invenção é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, como definido mais acima para
10 o uso como um medicamento.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, como definido mais acima na fabricação de um medicamento para o uso na
15 produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, como
20 definido mais acima na produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

Aqui, onde a produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou um efeito de redução de colesterol é estabelecida, adequadamente esta diz respeito ao tratamento de condições hiperlipidêmicas
25 em um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Adicionalmente ela diz respeito ao tratamento de condições dislipidêmicas e distúrbios tais como hiperlipidaemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alto), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alto), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e

hipoalfalipoproteinemia (HDL baixo) em um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Além disso ela diz respeito ao tratamento de diferentes condições clínicas tais como aterosclerose, arteriosclerose, arritmia, condições hiper-trombóticas, disfunção vascular, disfunção endotelial, insuficiência cardíaca, cardiopatia coronariana, doenças cardiovasculares, infarto miocárdico, angina do peito, doenças vasculares periféricas, inflamação de tecidos cardiovasculares tais como coração, válvulas, vasculatura, artérias e veias, aneurismas, estenose, restenose, placas vasculares, estrias gordurosas vasculares, infiltração de leucócitos, monócitos e/ou macrófago, espessamento íntimo, adelgaçamento mediano, trauma infeccioso e cirúrgico e trombose vascular, acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal como o ser humano. Ela também diz respeito ao tratamento de aterosclerose, cardiopatia coronariana, infarto miocárdico, angina do peito, doenças vasculares periféricas, acidente vascular cerebral e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

A produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou um efeito de redução de colesterol também diz respeito a um método de tratar e/ou prevenir lesões ateroscleróticas, um método de prevenir ruptura de placa e um método de promover regressão da lesão. Além disso ela diz respeito a um método de inibir acúmulo de monócitos-macrófago em lesões ateroscleróticas, um método de inibir a expressão de metaloproteinases de matriz em lesões ateroscleróticas, um método de inibir a desestabilização de lesões ateroscleróticas, um método para prevenir ruptura de placa aterosclerótica e um método de tratar angina instável.

A produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou um efeito de redução de colesterol também diz respeito a um método de tratar sitosterolemia.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente

aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste também podem ter valor no tratamento ou prevenção de Doença de Alzheimer (ver por exemplo WO 02/096415). Portanto em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, para o uso no tratamento ou prevenção de Mal de Alzheimer.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste também podem ter valor no tratamento ou prevenção de tumores associados ao colesterol. Portanto em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, para o uso no tratamento ou prevenção de tumores associados ao colesterol.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste também podem ter valor no tratamento ou prevenção de inflamação vascular (ver por exemplo WO 03/026644). Portanto em um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, para o uso no tratamento ou prevenção de inflamação vascular.

De acordo com uma outra característica deste aspecto da invenção é fornecido um método para produzir um efeito inibitório de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

A atividade inibitória de absorção de colesterol definida mais acima pode ser aplicada como uma única terapia ou pode envolver, além de

um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da administração simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. De acordo com este aspecto da invenção é fornecido um produto farmacêutico compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, como definido mais acima e uma substância inibitória da absorção de colesterol adicional como definido mais acima e um agente hipolipidêmico adicional para o tratamento conjunto de hiperlipidaemia.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, pode ser administrado em associação com inibidores da biossíntese do colesterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas deste. Inibidores da biossíntese do colesterol adequados incluem inibidores de HMG Co-A redutase, inibidores da síntese de esqualeno inibidores e inibidores de esqualeno epoxidase. Inibidores da síntese de esqualeno adequados são por exemplo, esqualestatina 1, TAK 475 e compostos descritos na WO2005012284. Um inibidor de esqualeno epoxidase adequado é NB-598.

Neste aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, pode ser administrado em associação com um inibidor de HMG Co-A redutase, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes. Inibidores de HMG Co-A redutase adequados, sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes são estatinas bem conhecidas na técnica. Estatinas particulares são fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina e rosuvastatina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-

droga deste. Uma outra estatina particular é pitavastatina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste. Uma estatina particular é atorvastatina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste. Uma estatina mais particular é sal de cálcio de atorvastatina. Uma outra estatina particular é rosuvastatina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste. Uma estatina particular preferível é sal de cálcio de rosuvastatina.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste; em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um inibidor

de HMG Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é
5 fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma
10 quantidade eficaz de um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis a um animal de sangue quente, tal como o ser humano em necessidade de tal tratamento terapêutico.

De acordo com um outro aspecto adicional da presente
15 invenção é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou
20 separada de um inibidor de metaloproteinase matriz.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, pode ser administrado em associação com um inibidor de
25 ácido biliar ileal (IBAT) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste. Compostos adequados que possuem atividade inibitória de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção foram descritos, ver por exemplo os compostos descritos na WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184,

WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882,
WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478,
WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392,
WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570,
5 WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729,
WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 01/68637,
WO 02/08211, WO 02/50051, WO 03/018024, WO 03/040127,
WO 03/043992, WO 03/061604, WO 04/020421, WO 04/076430, DE
19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423,
10 EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582,
EP 869 121 e EP 1 070 703, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830,
WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, e EP 597 107

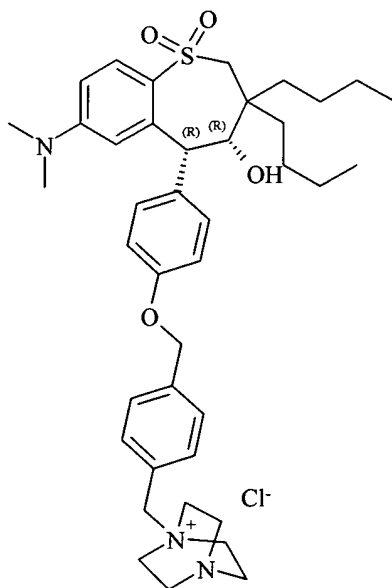
e os conteúdos destes pedidos de patente são incorporados aqui
por referência. Particularmente os exemplos mencionados destes pedidos de
15 patente são incorporados aqui por referência. Mais particularmente a
reivindicação 1 deste pedido de patente é incorporada aqui por referência.

Outras classes adequadas de inibidores de IBAT para o uso em
combinação com os compostos da presente invenção são as benzotiepinas,
1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas e 1,5-benzotiazepinas. Uma outra
20 classe adequada de inibidores de IBAT são as 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Um composto adequado particular que possui atividade
inibitória de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente
invenção é ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetraidro-
1,4-benzotiazepin-8-il beta-D-glucopiranosidurônico (EP 864 582).

25 Um outro composto adequado que possui atividade inibitória
de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção
é S-8921 (EP 597 107) e BARI-1741.

Um outro inibidor de IBAT adequado para o uso em
combinação com os compostos da presente invenção é o composto:



WO 99/32478

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos Exemplos 1 a 120 da WO 02/50051, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos

5 Exemplos 1 a 120 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 15 da WO 02/50051 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor de IBAT particular selecionado da WO 02/50051 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(carboximetil) carbamoil]metil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*'-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-
- 15 1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*'-(2-

- sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(5-carboxipentil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidróxi-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidróxi-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hidróxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-

hidroxietil}carbamoil)benzil]carbamoilmetóxi}-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(carboximetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((etóxi)(metil)fosforilmetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-[(hidróxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)benzil}carbamoilmetóxi}-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibenzil]carbamoilmetóxi}-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-[(metil)(hidróxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibenzil]carbamoilmetóxi}-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[(*R*)-*N'*-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina; e

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metóxi-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação

com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos Exemplos 1 a 44 da WO 03/020710, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos Exemplos 1 a 44 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 10 da WO 03/020710 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor de IBAT particular selecionado da WO 03/020710 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentaidroxiexil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentaidroxiexil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-1-carbamoil-2-hidroxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(hidroxicarbamoil-metil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-[2-(*N'*-pirimidin-2-ilureido)etil]carbamoil}benzil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-[2-(*N'*-piridin-2-ilureido)etil]carbamoil}benzil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(1-*t*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2,3-diidroxi-*propil*)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -{*N'*-[2-(3,4-diidroxi-fenil)-2-metoxietil]carbamoil}benzil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-aminoetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(piperidin-4-ilmetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina; ou

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-*N,N*-dimetilaminosulphamoiletil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos Exemplos 1 a 7 da WO 03/022825, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos Exemplos 1 a 7 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 8 da WO 03/022825 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor de IBAT particular selecionado da WO 03/022825 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[*N*-((R)- α -carboxibenil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[*N*-((R)- α -carboxibenil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil] benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-

5 (carboximetil)carbamoil] benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-

(carboximetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

10 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidróxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-4-hidróxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-

15 tetraidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-

(carboximetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

Sal de amônia de 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-

20 {(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

Sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-

(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina; e

25 Sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-5-(R)-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos Exemplos 1 a 4 da WO 03/022830, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos Exemplos 1 a 4 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 8 da WO 03/022830 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor de IBAT particular selecionado da WO 03/022830 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina

Sal de amônia de 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-{*N*-[α -(carbóxi)-2-fluorobenzil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina; e

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-{*N*-[1-(carbóxi)-1-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos Exemplos 1 a 39 da WO 03/022286, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos Exemplos 1 a 39 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 10 da WO 03/022286 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor de IBAT particular selecionado da WO 03/022286 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carbóxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carbóxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carbóxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carbóxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-
- 25 1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carbóxi-2-metiltioetil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-[*N*-((S)-2-

hidróxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-
2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carbóxi-2-
metilpropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-

5 benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)
carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-
benzotiadiazepina; e

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -carbóxi-4-

10 hidroxibenzil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma
pró-droga deste.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação
com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um dos
15 Exemplos 1 a 7 da WO 03/091232, ou um sal farmaceuticamente aceitável,
solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e os compostos dos
Exemplos 1 a 7 são incorporados aqui por referência. As reivindicações 1 a 10
da WO 03/091232 também são incorporadas aqui por referência. Um inibidor
de IBAT particular selecionado da WO 03/091232 para o uso em combinação
20 com os compostos da presente invenção é selecionado de qualquer um de:

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-
(R)-2,3,4,5,6-pentaidroxiexil)carbamoil]benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-
tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-
25 (R)-2,3,4,5,6-pentaidroxiexil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-
2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-
hidróxi-1-(3,4-diidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-
hidroxibenzil)carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N-\{2-(S)-[N-(\text{carbamoilmetil})\text{carbamoil}] \text{pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}\} \text{carbamoil})-\text{benzil}] \text{carbamoilmetóxi}\}-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina};$

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $[N-((R)-\alpha-\{N-[2-(3,4,5\text{-trihidroxifenil)etil}] \text{carbamoil}\} \text{benzil}) \text{carbamoilmetóxi}]-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina};$ e

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6\text{-tetraidroxitetraidropiran-2-ilmetil}) \text{carbamoil}]-\text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina};$

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Outros compostos adequados que possuem inibidor de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção são divulgados na WO 03/106482

Inibidores de IBAT adequados tendo a estrutura acima para o uso em combinação com os compostos da presente invenção são selecionados de qualquer um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N'-((S)-1\text{-carboxietil}) \text{carbamoil}] \text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,5-benzotiazepina};$

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N'-((S)-1\text{-carboxipropil}) \text{carbamoil}] \text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,5-benzotiazepina};$

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N'-((S)-1\text{-carboxibutil}) \text{carbamoil}] \text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,5-benzotiazepina};$

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N'-((S)-1\text{-carbóxi-2-metilpropil}) \text{carbamoil}] \text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,5-benzotiazepina};$

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N'-((S)-1\text{-carbóxi-2-metilbutil}) \text{carbamoil}] \text{benzil}\} \text{carbamoilmetóxi})-2,3,4,5\text{-tetraidro-1,5-benzotiazepina};$

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-metilbutil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-hidroxipropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-mesiletil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-metilsulfonilpropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-mesilpropil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-

benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

5 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-hidroxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-

10 1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-metilsulfoniletil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-mesiletil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-2-metoxietil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-metiltiopropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-

25 tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-metilsulfonilpropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carbóxi-3-

mesilpropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina; ou

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina.

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

10 Outros inibidores de IBAT adequados para o uso em combinação com os compostos da presente invenção são aqueles divulgados na WO 04/076430.

Em um aspecto particular da invenção um inibidor de IBAT ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma

15 pró-droga deste é um inibidor de IBAT ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga

20 deste e um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal

25 tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de

um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma
5 pró-droga deste, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal
10 farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

15 a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste; em uma
20 segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

25 a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente

aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

5 De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso na
10 produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste,
20 opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis a um animal de sangue quente, tal como o ser humano em necessidade de tal tratamento terapêutico.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de
25 uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente

aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis a um animal de sangue quente, tal como o ser humano em necessidade de tal tratamento terapêutico.

5 Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um agente modulador de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR). Agentes moduladores de PPAR incluem um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de
10 PPAR, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes. Agonistas alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR adequados, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes são bem conhecidos na técnica. Estes incluem os compostos descritos em WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872,
15 WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 04/056748, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (em particular os compostos descritos nos pedidos de patente listados na
20 página 634) e J Med Chem, 2000, 43, 527 que são todos incorporados aqui por referência. Particularmente um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR refere-se a muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato (Atromid-S[®]), fenofibrato, bezafibrato (Oralipin[®]), gemfibrozil (Lopid[®]),
25 ciprofibrato (Ciprol[®]), pioglitazona (Actos[®]), rosiglitazona (Avandia[®]), AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, E-3030, K-111, KRP-101, LBM-642 (oxeglitazar), LY-518674, LY-674, naveglitazar (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, metaglidasan (MBX-102), MBX-2044, ONO-5129, PLX-204, R-483 (BM131258), R-

119702,, T-131 (AMG-131), TAK-559 ou TAK-654. Particularmente um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR refere-se a tesaglitazar (ácido (S)-2-etóxi-3-[4-(2-{4-metanossulfonil-oxifenil}etóxi)fenil]propanóico) e sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

5 Por exemplo, um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR refere-se a ácido (S)-2-etóxi-3-[4-(2-{4-metanossulfoniloxifenil}etóxi)fenil]propanóico (tesaglitazar) e sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

10 Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste e um agonista alfa e/ou gama de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

15 Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um
20 agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma
25 pró-droga deste, e um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é

fornecido um kit compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste; em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um kit compreendendo:

a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) meios de recipiente para conter as ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um

agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso em produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente
10 aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um agonista alfa e/ou gama e/ou delta de PPAR, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis a um animal de sangue quente, tal como o ser
15 humano em necessidade de tal tratamento terapêutico.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um
20 diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de um agonista ao receptor HM74A (receptor de ácido nicotínico). Agonistas do receptor de HM74A podem ser derivados do ácido nicotínico. Como usado aqui “derivado de ácido nicotínico” significa um composto compreendendo uma estrutura de piridina-
25 3-carboxilato ou uma estrutura de pirazina-2-carboxilato. Exemplos de derivados de ácido nicotínico incluem ácido nicotínico, niceritrol, nicofuranose, NIASPAN® e acipimox.

Agonistas do receptor de HM74A podem ser derivados de ácido antranílico descritos na WO-2005016867 e WO-2005016870.

Outros agonistas do receptor nicotínico são por exemplo compostos descritos na WO2005011677, WO2004032928 e WO2004033431.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste e um agonista do receptor de HM74A ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um agonista do receptor de HM74A, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um agonista do receptor de HM74A, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de um mediador de transporte de

colesterol reverso isto é, um peptídeo (peptídeos miméticos Apo A-1) ou mediador de molécula pequena de transporte de colesterol reverso por exemplo, aqueles descritos em Circ. 2002;105:290, Circ. 2004.109:3215, Curr.Opinion em Lipidology 2004,15:645 ou na WO2004094471.

5 Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um composto anti-obesidade, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes, por exemplo um inibidor de lipase pancreática por
10 exemplo, orlistat (EP 129.748) ou uma substância controladora do apetite (saciedade) por exemplo sibutramina (GB 2.184.122 e US 4.929.629), um antagonista canabinóide 1 (CB1) ou agonista inverso, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes, por exemplo rimonabant (EP 656354) e como descrito na
15 WO01/70700 ou um antagonista do hormônio de concentração de melanina (MCH), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes, por exemplo como descrito na WO 04/004726.

 De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente
20 aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um ácido nicotínico derivado, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

25 Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, pode ser administrado em associação com um sequestrante do ácido biliar ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste. Seqüestrantes do ácido biliar adequados

incluem colestiramina, colestipol e cloridreto de cosevelam.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste e um seqüestrante do ácido biliar ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um seqüestrante do ácido biliar, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um seqüestrante do ácido biliar, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um seqüestrante do ácido biliar, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um inibidor de proteína de transferência de éster colesterílico (CETP), ou sais farmaceuticamente
5 aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes, por exemplo JTT-705, torcetrapib (CP-529414), Bay 194789 e aqueles referenciados e descritos na WO05033082 ou WO 00/38725 página 7 linha 22 - página 10, linha 17 que são incorporadas aqui por referência.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I,
10 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um inibidor de acil coenzimaA: colesterol O-aciltransferase (ACAT), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas destes, por exemplo pactimibe (CS-505), eflucimibe (F-12511) e SMP-797, avasimibe ou K604.

Ainda em um outro aspecto da invenção, o composto da
15 fórmula I, associação com moduladores por exemplo GW-4064 e INT-747 de receptores nucleares tais como farnesoid ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em receptor X (FXR), ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de
20 um tal sal ou uma pró-droga deste.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um composto de fitosterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-
25 drogas destes, por exemplo estanoóis. Um exemplo de análogos de fitosterol é FM-VP4.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com outras terapias para o

tratamento de síndrome metabólica ou diabetes tipo 2 e suas complicações associadas, estes incluem medicamentos de biguanida, por exemplo metformina, fenformina e buformina, insulina (análogos de insulina sintéticos, amilina) e anti-hiperglicêmicos orais (estes são divididos em reguladores de glicose prandial e inibidores de alfa-glicosidase). Um exemplo de um inibidor de alfa-glicosidase é acarbose ou voglibose ou miglitol. Um exemplo de um regulador de glicose prandial é repaglinide ou nateglinide.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato deste, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com uma sulfoniluréia por exemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetoxamida, glicopirâmida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, gliexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida e tolazamida. Preferivelmente a sulfoniluréia é glimepirida ou glibenclamida (gliburida). Mais preferivelmente a sulfoniluréia é glimepirida. Portanto a presente invenção inclui a administração de um composto da presente invenção em combinação com uma, duas ou mais terapias existentes descritas neste parágrafo. As doses das outras terapias existentes para o tratamento de diabetes tipo 2 e suas complicações associadas serão aquelas conhecidas na técnica e aprovadas para o uso por corpos reguladores por exemplo o FDA e podem ser encontradas no Orange Book publicado pelo FDA. Alternativamente doses menores podem ser usadas como um resultado dos benefícios derivados da combinação.

De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção é fornecido um tratamento de combinação compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador

farmaceuticamente aceitáveis, com a administração simultânea, seqüencial ou separada um ou mais dos seguintes agentes selecionados do Grupo X:

➤ um composto anti-hipertensivo (por exemplo altiazida, benzotiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sódico, cloridreto de clonidina, ciclotiazida, cloridreto de delapril, cloridreto de dilevalol, mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, cloridreto de guanfacina, metiidopa, succinato de metoprolol, cloridreto de moexipril, maleato de monatepil, cloridreto de pelanserina, cloridreto de fenoxibenzemina, cloridreto de prazosin, primidolol, cloridreto de quinapril, quinaprilat, ramipril, cloridreto de terazosin, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina e cloridreto de bevantolol);

➤ um inibidor de enzima de conversão de angiotensina (por exemplo alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenin, benazepril, cloridreto de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutationa, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprílico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumin A, liciumin B, mixanapril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, cloridreto de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, cloridreto de espirapril, espiraprilat, espiropril, cloridreto de espiropril, temocapril, cloridreto de temocapril, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril e zofenoprilat);

➤ um antagonista do receptor de angiotensina II (por exemplo candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan e eprosartan);

➤ um bloqueador adrenérgico (por exemplo tosilato de bretilio, diidroergotamina so mesilato, fentolamina mesilato, tartrato de solipertina, cloridreto de zolertina, carvedilol ou cloridreto de labetalol); um
 5 bloqueador alfa adrenérgico (por exemplo cloridreto de fenspiride, cloridreto de labetalol, proroxan e cloridreto de alfuzosin); um bloqueador beta
 adrenérgico (por exemplo acebutolol, cloridreto de acebutolol, cloridreto de alprenolol, atenolol, cloridreto de bunolol, cloridreto de carteolol, cloridreto
 de celiprolol, cloridreto de cetamolol, cloridreto de cicloprolol, cloridreto de dexpropranolol, cloridreto de diacetolol, cloridreto de dilevalol, cloridreto de
 10 esmolol, cloridreto de exaprolol, sulfato de flestolol, cloridreto de labetalol, cloridreto de levobetaxolol, cloridreto de levobunolol, cloridreto de metalol,
 metoprolol, tartrato de metoprolol, nadolol, sulfato de pamatolol, sulfato de penbutolol, practolol, cloridreto de propranolol, cloridreto de sotalol, timolol,
 maleato de timolol, cloridreto de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato
 15 de bisoprolol e nebivolol); ou um bloqueador alfa/beta adrenérgico misto;

➤ um estimulante adrenérgico (por exemplo produto de combinação de clorotiazida e metildopa, o produto de combinação de metiidopa hidroclorotiazida e metildopa, cloridreto de clonidina, clonidina, o
 produto de combinação de clortalidona e cloridreto de clonidina e cloridreto
 20 de guanfacina);

➤ bloqueador de canal, por exemplo um bloqueador do canal de cálcio (por exemplo maleato de clentiazem, besilato de amlodipina, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, cloridreto de
 teludipina, cloridreto de diltiazem, belfosdil, cloridreto de verapamil ou
 25 fostedil);

➤ um diurético (por exemplo o produto de combinação de hidroclorotiazida e espironolactona e o produto de combinação de hidroclorotiazida e triamtereno);

➤ agentes anti-anginais (por exemplo besilato de amlodipina,

maleato de amlodipina, cloridreto de betaxolol, cloridreto de bevantolol, cloridreto de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepil, primidolol, cloridreto de ranolazina, tosifeno ou cloridreto de verapamil);

- 5 ➤ vasodilatadores por exemplo vasodilatadores coronários (por exemplo fostedil, cloridreto de azaclorzina, cloridreto de cromonar, clonitrato, cloridreto de diltiazem, dipiridamol, droprenilamina, tetranitrato de eritritila, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, lidoflazina, cloridreto de mioflazina, mixidina, molsidomina, nicorandil, nifedipina, 10 nisoldipina, nitroglicerina, cloridreto de oxprenolol, pentrinitrol, maleato de perexilina, prenilamina, nitrato de propatila, cloridreto de terodilina, tolamolol e verapamil);

- anti-coagulantes (selecionados de argatroban, bivalirudin, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, liapolato sódico, mesilato de 15 nafamostat, fenprocoumon, tinzaparina sódica e warfarina sódica);

- agentes antitrombóticos (por exemplo cloridreto de anagrelide, bivalirudin, cilostazol, dalteparina sódica, danaparoid sódico, cloridreto de dazoxiben, sulfato de efegatran, enoxaparina sódica, fluretofen, ifetroban, ifetroban sódico, lamifiban, cloridreto de lotrafiban, napsagatran, 20 acetato de orbofiban, acetato de roxifiban, sibrafiban, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab e zolimomab aritox);

- antagonistas do receptor de fibrinogênio (por exemplo acetato de roxifiban, fradafiban, orbofiban, cloridreto de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticorpo monoclonal 7E3 e sibrafiban)

- 25 ➤ inibidores de plaqueta (por exemplo cilostezol, bissulfato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sódico, cloridreto de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindae, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona e piroxicam, dipiridamol);

- inibidores de agregação de plaqueta (por exemplo

acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprosteno cálcico, itezigrel, lifarizina, cloridreto de lotrafiban, acetato de orbofiban, oxagrelato, fradafiban, orbofiban, tirofiban e xemilofiban)

- 5
 - agentes hemorreológicos (por exemplo pentoxifilina);
 - inibidores de coagulação associados à lipoproteína;
 - inibidores do Fator VIIa;
 - inibidores do Fator Xa;
 - heparinas de peso molecular baixo (por exemplo enoxaparina, nardroparina, dalteparina, certroparina, parnaparina, reviparina e tinzaparina);
- 10
 - agonistas do receptor X hepático (LXR) por exemplo GW-3965 e aqueles descritos em WO00224632, WO00103705, WO02090375 e WO00054759 (reivindicação 1 e os exemplos mencionados destes quatro pedidos são incorporados aqui por referência);
- 15
 - inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo microssômico por exemplo implitapide, CP-346086, JTT-130, BMS-201038, R-103757 e aqueles descritos em WO05/021486, WO03004020, WO03002533, WO02083658 e WO 00242291 (reivindicação 1 e os exemplos mencionados destes quatro pedidos são incorporados aqui por referência);
- 20
 - indutor da expressão de ApoA1 por exemplo aqueles descritos em WO2005032559
- 25

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis a um animal de sangue quente, tal como o ser humano em necessidade de tal tratamento terapêutico.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é fornecida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste e um composto do Grupo X ou um sal farmacologicamente aceitável,

solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

Portanto em uma característica adicional da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um composto do Grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um composto do Grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, e um composto do Grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal como o ser humano.

Além de seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste, também são úteis como instrumentos farmacológicos no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos dos inibidores de absorção de colesterol em animais de laboratório tais como cachorros, gatos, coelhos,

macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa para novos agentes terapêuticos.

Na composição farmacêutica adicional acima, processo, método, uso e características de fabricação de medicamento, as formas de realização alternativas e preferidas dos compostos da invenção descritos aqui também aplicam-se.

Exemplos

A invenção agora será ilustrada nos Exemplos não limitantes seguintes, em que técnicas padrão conhecidas ao químico habilitado e técnicas análogas àquelas descritas nestes Exemplos podem ser usadas onde apropriado, e em que, a menos que de outro modo estabelecido:

(i) evaporações foram realizadas por evaporação rotativa a vácuo e procedimentos de processamento foram realizados depois da remoção de sólidos residuais tais como agentes de secagem por filtração;

(ii) todas as reações foram realizadas sob uma atmosfera inerte na temperatura ambiente, tipicamente na faixa de 18 a 25°C, com solventes de grau HPLC sob condições anidras, a menos que de outro modo estabelecido;

(iii) cromatografia em coluna (pelo procedimento cintilante) foi realizada em Silica gel 40 a 63 µm (Merck);

(iv) rendimentos são dados para ilustração apenas e não são necessariamente o máximo atingível;

(v) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram geralmente confirmadas por técnicas de ressonância magnética nuclear (geralmente próton) (RMN) e espectrais de massa; valores de substituição química de ressonância magnética foram medidos em CDCl₃ deuterizado (a menos que de outro modo estabelecido) na escala delta (campo abaixo em ppm de tetrametilsilano); dados de próton são cotados a menos que de outro modo estabelecido; os espectros foram registrados em um espectrômetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-

600 MHz ou em Varian Inova-500 MHz a menos que de outro modo estabelecido os dados foram registrados a 400MHz; e multiplicidades de pico são mostradas como segue: s, singleto; d, dubleto; dd, dubleto duplo; t, tripleto; tt, tripleto triplo; q, quarteto; tq, quarteto triplo; m, multipletto; br, amplo; ABq, AB quarteto; ABd, AB dubleto, ABdd, AB dubleto de dubletos; dABq, dubleto de AB quartetos;

Os espectros de massa foram registrados em um dos instrumentos seguintes: espectrômetro de massa LCT, QTOF, ZQ, todos da Waters.

10 LC-MS:

A separação foi realizada usando bomba Agilent 1100 Series Modules ou Waters 1525 em uma Synergi MAX-RP (Phenomenex) C12 3 x 50 mm 4 µm com eluição de gradiente.

15 As amostras foram injetadas usando Waters 2700 Sample Manager.

Fases móveis:

Gradientes genéricos foram aplicados de 5% a 95% de acetonitrila.

20 Tampões contendo 10 mM de acetato de amônio ou 5 mM de formiato de amônio/5 mM de ácido fórmico foram usados.

Os espectros de massa foram registrados com um Waters ZQ2000 ou Waters ZMD equipado com uma interface de eletropulverização, trocando o modo de ionização positivo e negativo. Os espectros de UV foram coletados por um Agilent 1100 PDA ou Waters 2996 DAD e o sinal de dispersão de luz evaporativa (ELS) por um Sedere Sedex 55 ou 75.

A coleta e avaliação de dados foram realizadas usando o software MassLynx.

Dados de massa precisos foram determinados usando um LCT ou QTOF MS (Waters) com leucina encefalina (m/z 556,2771) como

lockmass. A menos que de outro modo estabelecido o íon de massa cotado é (MH^+).

A menos que outros detalhes são especificados no texto, cromatografia líquida de alto desempenho analítica (HPLC) foi realizada em
 5 Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel); MeCN e água deionizada 10 mM de acetato de amônio como fases móveis, com composição adequada;

(vii) intermediários não foram geralmente totalmente caracterizados e a pureza foi avaliada por cromatografia de camada fina
 10 (TLC), HPLC, infra-vermelho (IR), MS ou análise de RMN;

(viii) onde as soluções foram secas sulfato de sódio foi o agente de secagem; e

(ix) as abreviações seguintes podem ser usadas mais acima ou em seguida:

15	DCM	diclorometano;
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	TBTU	Tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio;
	EtOAc	acetato de etila;
20	MeCN	acetonitrila;
	TFA	ácido trifluoroacético;
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina;
	BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida; e
	TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio;
25	NMM	<i>N</i> -metil morfolina;
	TEA	triethylamina;
	DBN	1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno.

Exemplos

Exemplo 1

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}-acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluoro-fenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina (16,7 mg, 0,018 mmol) (Método 1) foi dissolvido em ácido acético (1 ml). Água (0,100 ml) e LiCl (50 mg, 1,18 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O ácido acético foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em uma coluna C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 20 a 60% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e um pouco do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto título. ¹H - RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 0,73 - 0,92 (m, 2H), 1,05 - 1,19 (m, 3H), 1,30 (b, 1H), 1,40 - 1,70 (m, 7H), 2,93 (d, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,14 (bs, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,71 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,74 (bs, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 6 H), 7,60 (b, 1H), 7,94 (b, 1H), 8,26 (t, 1H). M/z: 809 (M+1) e 807 (M - 1).

20 Exemplo 2

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]-fenóxi}acetil)glicil-D-valina

A uma solução agitada de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (19,4 mg, 0,027 mmol), e *N*-metilmorfolina (9 µl, 0,082 mmol) em DMF (1 ml, seco) foi adicionado TBTU (12 mg, 0,037 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 30°C durante 1 hora. Cloridreto de glicil-D-valina (8,0 mg, 0,038

mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. LC-MS mostrou a formação do TBDMS-éter do composto título, M/z: 868,68 (M-1). A mistura de reação foi diluída com água e EtOAc. A solução foi acidificada com KHSO₄ (2M) ao pH ca 3. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em ácido acético (1 ml). Água (100 µl) e LiCl (51,4 mg, 1,21 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante o final de semana. O ácido acético foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em uma coluna C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 20 a 80% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e DCM. Ele foi acidificado com KHSO₄ (2M) ao pH 3. As fases foram separadas e a fase orgânica foi passada através de um separador de fase. A fase orgânica foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em MeCN e água. Depois da liofilização, o composto título foi obtido. H - RMN (500 MHz, DMSO - d₆): 0,84 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 2,92 (d, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 4,01 (d, 2H), 4,12 - 4,17 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,71 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,65 (bs, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 6H), 7,58 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 12,65 (b, 1H). M/z: 753,52 (M-1).

Exemplo 3

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]-fenóxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina

A uma solução agitada de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (19,4 mg, 0,027 mmol) e *N*-metilmorfolina (9 µl, 0,082 mmol) em DMF (1 ml, seco) foi adicionado TBTU (13,0 mg, 0,040 mmol) e a mistura de reação foi

agitada a 30°C durante 1 hora. Glicil-3-metil-D-valina (7,1 mg, 0,038 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora. LC-MS mostrou a formação do TBDMS-éter do composto título, M/z: 881,65 (M-1). A mistura de reação foi diluída com água e EtOAc. A solução foi acidificada com KHSO₄ (2M) ao pH 3. As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em ácido acético (1 ml). Água (100 µl) e LiCl (63 mg, 1,47 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante o final de semana. O ácido acético foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em uma coluna C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 20 a 60% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto título. H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,89 (s, 9H), 2,92 (d, 2H), 2,97 (s, 8H), 3,82 (d, 2H), 3,98 - 4,07 (b, 3H), 4,31 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,72 (t, 1), 5,09 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 6H), 7,59 (b, 1H), 7,81 (b, 1H), 8,23 (t, 1H). M/z: 769,39(M+1) e 767,58 (M-1).

Exemplo 4

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]-fenóxi}acetil)glicil-D-lisina

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicil-*N*⁶-(*terc*-butóxi-carbonil)-D-lisina (Método 2) (21,9, 0,022 mmol) foi dissolvido em MeCN (1,5 ml). tetranitrato de Cério(4+) - ácido nítrico (1:2) diamoniato (25,1 mg, 0,046 mmol) e água (50 µl) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 45°C durante 6 h e 30 minutos e foi deixada repousar na temperatura ambiente durante o final de semana. A solução foi purificada com HPLC preparativa em uma coluna

C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 10 a 90% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. A maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi liofilizado para fornecer o composto título como um sólido amarelo. H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 1,13 - 1,66 (m, 6H), 2,64 - 2,71 (m, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,62 - 3,80 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,72 (t, 1H), 5,09 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 6H), 7,46 (b, 1H), 8,42 (t, 1H). M/z: 782,58 (M-1) e 784,42 (M+1).

Exemplo 5

10 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil}tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}fenil)-4-oxazetidin-2-yl}-fenóxi}acetil)glicilglicina

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}-óxi}-2-(4-fluorofenil)etil}tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}fenil)-4-oxazetidin-2-yl}fenóxi}acético (Método 8) (19,4 mg, 0,027 mmol) (9,7 mg, 0,014 mmol) foi dissolvido em DCM (1 ml, seco). Cloridreto de glicilglicinato de metila (3,1 mg, 0,017 mmol) seguido por *N*-metilmorfolina (4 µl, 0,041 mmol) foram adicionados. TBTU (5,8 mg, 0,018 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. LC-MS confirmou a formação do metiléster e TBDMS-éter do composto título, M/z: 839,58 (M-1). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeCN (1 ml). Trietamina (40 µl, 0,287 mmol), água (10 µl) e LiCl (23,6 mg, 0,55 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante o final de semana. LC-MS mostrou hidrólise completa fornecendo o TBDMS-éter do composto título, M/z: 827,32 (M+1) e 825,56 (M-1). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em ácido acético (1 ml) e água (100 µl) e LiCl (27 mg, 0,64 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 6 horas e 30 minutos. LiCl (30 mg, 0,71 mmol) e água (40 µl) adicionais foram adicionados e a

mistura de reação foi agitada durante a noite. O ácido acético foi co-evaporado com tolueno e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 60% de MeCN em um tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e
 5 maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer um o composto título. 2,91 - 2,96 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,38 (d 2H), 3,74 (d, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,72 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,11 (t, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 6H), 7,47 (b, 1H), 8,37 (t, 1H).

10 M/z: 713,33 (M+1) e 711,45 (M-1).

Exemplo 6

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]-fenóxi}acetil)glicina

15 Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metil-sulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (Método 8) (19,4 mg, 0,027 mmol) (19,0 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml). Cloridreto de glicinato de metila (4,1 mg, 0,033 mmol) e *N*-metilmorfolina (6 µl, 0,059 mmol) foram
 20 adicionados e a mistura de reação foi agitada durante cinco minutos. TBTU (9,5 mg, 0,029 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. LC-MS confirmou a formação do metiléster e TBDMS-éter do composto título. M/z: 782,55 (M-1). O resíduo foi colocado em suspensão em MeCN (1 ml). Trietilamina (27 µl, 0,19 mmol), água (7 µl) e LiCl (24,8 mg, 0,58 mmol) foram adicionados e a
 25 mistura de reação foi agitada a 35°C durante a noite. Trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) e água (15 µl) adicionais foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 35°C durante 5 horas. MeCN (1 ml) adicional foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura foi purificada com

HPLC preparativa em uma coluna C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 20 a 85% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. A maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi acidificado ao pH 3 e extraído a partir de DCM. As fases foram separadas e a fase orgânica foi passada através de um separador de fase. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e MeCN e liofilizado. LC-MS confirmou a formação do TBDMS-éter do composto título, M/z: 768,60 (M-1). O resíduo foi dissolvido em ácido acético (1 ml). Água (100 µl) e LiCl (27,6 mg, 0,65 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O ácido acético foi co-evaporado com tolueno. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 75% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. A maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi liofilizado para fornecer o composto título. H - RMN (400 MHz, DMSO - d₆) 2,93 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,72 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,11 (t, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 6H), 7,79 (b, 1H). M/z: 654,43 (M-1).

Preparação de materiais de partida

Método 1

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R*)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)-2-(4-fluorofenil)etil]tio]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R*)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]-óxi)-2-(4-fluorofenil)etil]tio]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (Método 8) (25,1 mg, 0,040 mmol) foi dissolvido em DMF (1 ml, seco). *N*-metilmorfolina (13 µl, 121 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 30°C durante cinco minutos. TBTU (20,1 mg, 0,063 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 30°C durante 1 hora. Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina (12,5 mg, 0,055 mmol)

foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi purificada com HPLC preparativa em uma coluna C8. Um gradiente de 10 a 100% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. A maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e liofilizado para fornecer o composto título, M/z: 921 (M-1).

Método 2

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicil-*N*⁶-(*tert*-butoxicarbonil)-D-lisina

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (Método 8) (15,1 mg, 0,021 mmol) foi dissolvido em DMF (1 ml, seco). *N*-metilmorfolina (7 µl, 0,064 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 30°C durante cinco minutos. TBTU (10,8 mg, 0,034 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada nas mesmas condições durante 1 hora. Glicil-*N*⁶-(*tert*-butoxicarbonil)-D-lisina (10,0 mg 0,033 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. A mistura foi purificada com HPLC preparativa em uma coluna C8. Um gradiente de 10 a 100% de MeCN em um tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto título. M/z: 996,74 (M-1).

Método 3

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicina

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-

4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético (19,0 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em DCM (2 ml). Cloridreto de glicinato de metila (4,1 mg, 0,033 mmol) e *N*-metilmorfolina (6 µl, 0,059 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante cinco minutos. TBTU (9,5 mg, 0,029 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A formação do metiléster do composto titulado foi confirmada, M/z: 782,55 (M-1). O resíduo foi colocado em suspensão em MeCN (1 ml). Trietilamina (27 µl, 0,19 mmol), água (7 µl) e LiCl (24,8 mg, 0,66 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 35°C durante a noite. Trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) e água (15 µl) adicionais foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 35°C durante 5 horas. MeCN (1 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi purificada com HPLC preparativa em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 85% de MeCN em tampão de NH₄OAc 0,1M foi usado como eluente. A maioria do MeCN foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi acidificado ao pH 3 com KHSO₄, (2M) e extraído a partir de DCM. As fases foram separadas e a fase orgânica foi passada através de um separador de fase. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e MeCN e liofilizado para fornecer o composto título. H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,00 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 3,03 - 3,14 (m 2H), 3,16 (s, 3H), 3,97 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,48 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,10 (t, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,18 (2H), 7,32 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 6H), 7,76 (t, 1H), 8,52 (t, 1H). M/z: 768,60 (M-1).

Método 4

25 Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina

N-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (2,0 g, 11,4 mmol) e DIPEA (4,0 g, 31 mmol) foram dissolvidos em cloreto de metileno (25 ml). TBTU (4,1 g, 12,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min na temperatura ambiente. 3-ciclo-hexil-D-alanina (2,1 g, 12,2 mmol) foi

adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida a um funil de separação e foi depois extraída com uma solução de água/ácido acético (100 ml de ácido acético a 5%). A camada orgânica foi separada e evaporada sob pressão

5 reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido fórmico (20 ml) e a mistura foi agitada durante a noite a 40°C. O ácido fórmico foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água (50 ml) e depois agitado em acetona (25 ml) durante 1 h na temperatura ambiente. O material sólido foi separado por filtração e lavado com acetona (20 ml). O composto título foi obtido.

10 ¹H-RMN, 300 MHz, CD₃COOD): 0,8 - 1,9 (m, 13H), 3,9 - 4,1 (m, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 1H).

Método 5

Acetato de (4-{(E)-[(4-iodofenil)imino]metil}fenóxi) metila

Acetato de (4-formilfenóxi) metila (8,0 g, 40 mmol) foi

15 dissolvido em 100 ml de tolueno e *p*-iodoanilina (9,1 g, 40 mmol) foi adicionado. A mistura foi submetida ao refluxo durante a noite usando um aparelho Dean-Stark. A mistura de reação foi parcialmente evaporada sob pressão reduzida. Metanol foi adicionado à suspensão e a mistura foi agitada durante alguns minutos. O precipitado foi separado por filtração, lavado com

20 metanol e seco sob pressão reduzida durante a noite para produzir o composto título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,35 (s, 1H).

Método 6

Acetato de {4-[(2R,3R)-3-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-iodofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi} metila

25

Acetato de (4-{(E)-[(4-iodofenil)imino]metil}fenóxi) metila (7,0 g, 17,7 mmol), foi colocado em um frasco de três bocas de 250 ml seco sob atmosfera inerte e dissolvido em 100 ml de DCM seco. Et₃N (5,5 ml, 39,5 mmol) e iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (4,2g, 16,4 mmol) foram

adicionados. Ácido $\{[(2R)-2-\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}-2-(4-fluorofenil)etil]tio\}$ acético (5,4 g, 15,7 mmol) foi dissolvido em 50 ml de DCM seco e lentamente adicionado à solução acima durante 7 a 8 h. A mistura foi agitada durante a noite e diluída com 50 ml de DCM. HCl (1 M, 100 ml) foi adicionado seguido por $NaHCO_3$ (5%) até que o pH fosse 8 a 9 do aquoso. A fase orgânica foi lavada com $KHSO_4$ 0,3 M, salmoura até pH neutro, seco com $MgSO_4$ e concentrado. O sólido foi dissolvido em EtOAc: heptano (4:1) e filtrado em uma coluna de SiO_2 curta usando um gradiente de 1/4 a 1/1 de EtOAc/heptano como eluente. Concentração rendeu 10,65 g. A mistura foi purificada por HPLC preparativa em uma coluna C8 (500 x 50 mm) usando um gradiente de 20 a 100% de MeCN em acetato de amônio 0,1 M como eluente. A fração do produto foi concentrada para produzir 7,13 g da mistura trans diastereomérica. M/z: 720,2 (M-1).

A mistura diastereomérica foi separada por HPLC em uma coluna Quiralpak IA (4,6 x 250mm) usando heptano/THF (80/20) como fase móvel. O segundo diastereômero eluente foi coletado e a solução concentrada para produzir o composto título. 1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ - 0,13 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 3,00 (ddd, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,94 (dd, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,61 (d, 2H).

Método 7

Acetato de $\{4-[(2R,3R)-3-\{[(2R)-2-\{[terc-butil(dimetil)-silil]óxi\}-2-(4-fluorofenil)etil]tio\}-1-(4-\{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il\}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi\}$ metila

Acetato de $\{4-[(2R,3R)-3-\{[(2R)-2-\{[terc-butil(dimetil)-silil]óxi\}-2-(4-fluorofenil)etil]tio\}-1-(4-iodofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi\}$ metila (500 mg, 0,69 mmol) e *N*-prop-2-in-1-ilmetanossulfonamida (150 mg, 1,13 mmol) foram misturados em 15 ml de água e 4 ml de MeCN. K_2CO_3 (220 mg, 1,59 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 5 mol%) e CuI (13 mg, 10 mol%)

foram adicionados. A solução foi agitada a 50°C durante 2 h e na temperatura ambiente durante a noite. EtOAc (20 ml) e 2 M HCl (1 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 5 min e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2% de NaHCO₃, salmoura (2x), secas com MgSO₄ e concentradas para produzir o composto título. M/z: 725,3 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 0,18 (s, 3H), - 0,04 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 2,85 - 3,02 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 3,80 (dd, 1H), 4,01 (d, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,91 (dd, 1H), 5,11 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,25 (d, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 6H).

Método 8

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}-fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acético

Acetato de {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(4-fluorofenil)etil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi} metila (530 mg, 0,73 mmol) foi dissolvido em 15 ml de MeCN. Água (0,2 ml), Et₃N (1,0 ml, 7,2 mmol) e LiCl (630 mg, 14,9 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 35°C durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi extraído entre EtOAc e KHSO₄ 0,3 M. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x) e concentradas. O resíduo marrom foi purificado por HPLC preparativa em uma coluna C8 (150 x 30 mm) usando um gradiente de 20 a 60% de MeCN em acetato de amônio 0,1 M como eluente. O composto título foi obtido em 170 mg (33%) como um sólido levemente acastanhado. M/z: 711,2 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 0,18 (s, 3H), - 0,04 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 2,93 (ddd, 2H), 2,98 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,88 - 4,94 (m, 1H), 5,11 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 6H), 7,58

(t, 1H), 12,97 (brs, 1H).

Método 9

Trifluoroacetato de glicil-3-metil-D-valina

A uma solução a 30°C de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina
 5 (0,450 g, 2,569 mmol) e *N*-metilmorfolina (1,30 g, 12,84 mmol) em CH₂Cl₂
 (50 ml) foi adicionado TBTU (0,99 g, 3,08 mmol). Depois de 1,5 h, D-*terc*-
 leucina (0,303 g, 2,31 mmol) foi adicionado. Depois de 30 minutos, a reação
 foi extinta pela adição de água (1 ml). A mistura foi concentrada e o resíduo
 foi purificado através de HPLC preparativa usando um eluente de 0 a 40% de
 10 CH₃CN em tampão de NH₄OAc 0,1M. Frações puras foram coletadas e
 concentradas. Ao resíduo foram adicionados CH₂Cl₂ (10 ml) e TFA (3 ml).
 Conversão total ao aminoácido correspondente foi obtida depois de 30
 minutos. A mistura de reação foi concentrada para fornecer o composto
 desejado. ¹H RMN [(CD₃)₂SO), 400 MHz] δ 0,94 (s, 9H), 3,60 - 3,67 (m, 2H),
 15 4,16 (d, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 3H), 8,47 (d, 1H).

Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que os
 exemplos podem ser modificados dentro do campo da invenção, porque a
 invenção não é limitada às formas de realização particulares.

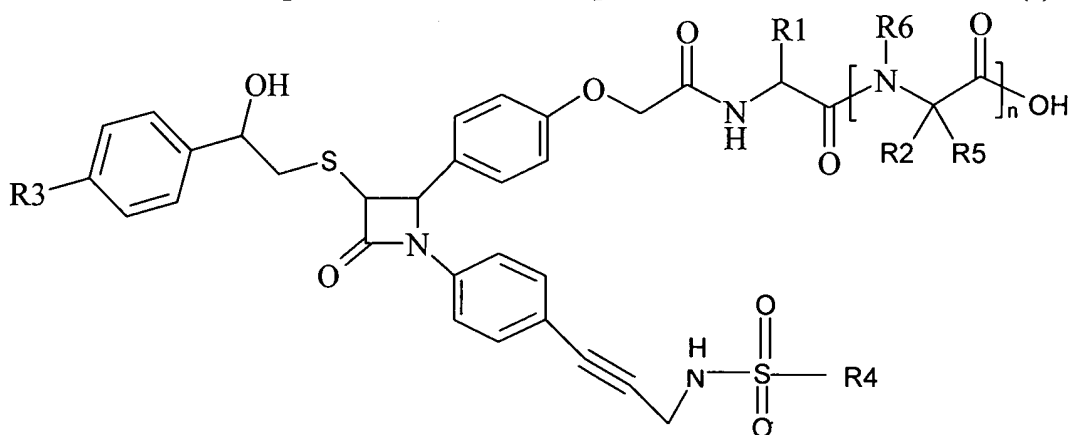
Absorção

20 Absorção dos compostos da fórmula (I) foi testada em um
 modelo de células Caco-2 (Gastroenterology 1989, 96, 736):

Composto (I)	Valor de Caco (10 ⁻⁶ cm/sec)
<i>N</i> -(4-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i>)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}fenil)-4-oxoazetidin-2-yl]fenóxi)etilglicil-D-valina	0,02
<i>N</i> -(4-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-[(2 <i>R</i>)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}fenil)-4-oxoazetidin-2-yl]fenóxi)acetilglicil-3-ciclo-hexil-D-alanina	0,04

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila;

5 R^2 e R^5 são independentemente hidrogênio, um alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C_{1-6} , aril alcóxi C_{1-6} , $(C_1-C_4)_3Si$, N -(alquila C_{1-6})amino, N,N -(alquila C_{1-6})₂amino, alquila $C_{1-6}S(O)_a$,
10 cicloalquila C_{3-6} , arila ou aril alquila $C_{1-6}S(O)_a$, em que a é 0 a 2; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de halo, hidróxi, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , ou ciano;

R^3 é hidrogênio, alquila, halo, alcóxi C_{1-6} ou alquila $C_{1-6}S-$;

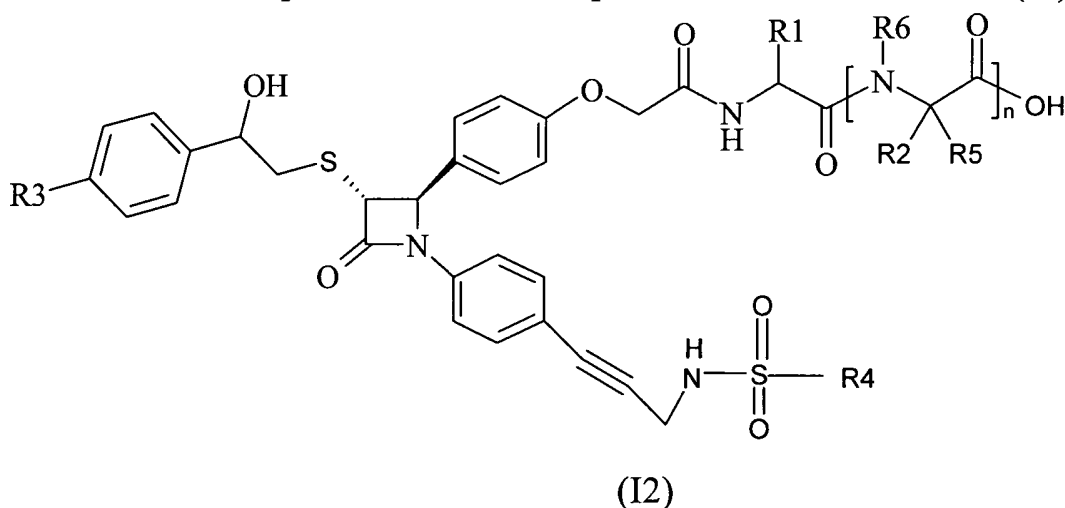
R^4 é metila ou arila;

15 R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , ou arilalquila C_{1-6} ;

em que R^5 e R^2 podem formar um anel com 2 a 7 átomos de carbono e em que R^6 e R^2 podem formar um anel com 3 a 6 átomos de carbono;

$n = 0$ ou 1;

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I2):

em que:

R^1 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila; R^2 e

R^5 são independentemente hidrogênio, um alquila C_{1-6}

- 5 ramificado ou não ramificado, hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoila, carbóxi, alcóxi C_{1-6} , aril alcóxi C_{1-6} , $(C_1-C_4)_3Si$, N -(alquila C_{1-6})amino, N,N -(alquila C_{1-6}) $_2$ amino, alquila $C_{1-6}S(O)_a$, cicloalquila C_{3-6} , arila ou aril alquila $C_{1-6}S(O)_a$, em que a é 0 a 2; e em que qualquer grupo arila pode ser
- 10 hidróxi, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , ou ciano;

R^3 é hidrogênio, alquila, halo, alcóxi C_{1-6} ou alquila $C_{1-6}S^-$;

R^4 é metila ou arila;

R^6 é hidrogênio, alquila C_{1-6} , ou arilalquila C_{1-6} ;

- em que R^5 e R^2 podem formar um anel com 2 a 7 átomos de
- 15 carbono e em que R^6 e R^2 podem formar um anel com 3 a 6 átomos de carbono;

$n = 0$ ou 1

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga deste.

- 20 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que:

5 R^2 e R^5 são hidrogênio ou um alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidroxila ou amino.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é halo.

10 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é flúor.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que:

15 R^6 é hidrogênio.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo fato de que;

R^1 é hidrogênio;

20 R^2 e R^5 são hidrogênio ou um alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ou arila ramificado ou não ramificado; em que o dito alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidroxila ou amino

R^3 é halo e;

e R^6 é hidrogênio.

25 9. Um ou mais compostos, caracterizados pelo fato de que são escolhidos de:

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-2-il}fenóxi}acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-{3-

[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi} acetil)glicil-D-valina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-{3-

[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-

5 il]fenóxi} acetil)glicil-3-metil-D-valina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-{3-

[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-

il]fenóxi} acetil)glicil-D-lisina;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-{3-

10 [(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-

il]fenóxi} acetil)glicilglicina; e

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-{3-

[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il} fenil)-4-oxoazetidin-2-

il]fenóxi} acetil)glicina.

15 10. Método para tratar ou prevenir uma doença ou condição sendo condições hiperlipidêmicas, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 a um mamífero em necessidade deste.

20 11. Método para tratar ou prevenir uma doença ou condição sendo aterosclerose, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 a um mamífero em necessidade deste.

25 12. Método para tratar ou prevenir uma doença ou condição sendo mal de Alzheimer, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 a um mamífero em necessidade deste.

13. Método para tratar ou prevenir uma doença ou condição sendo tumores associados ao colesterol, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 a um mamífero em
5 necessidade deste.

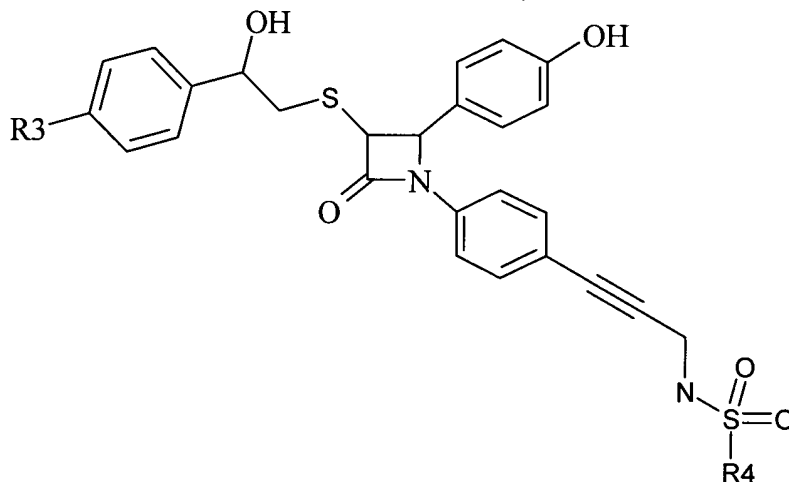
14. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 em mistura com adjuvantes, diluentes e/ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

10 15. Combinação de um composto de acordo com a fórmula (I) ou (I2), caracterizada pelo fato de que é com um agonista alfa e/ou gama de PPAR.

15 16. Combinação de um composto de acordo com a fórmula (I) ou (I2), caracterizada pelo fato de que é com um inibidor de HMG Co-A redutase.

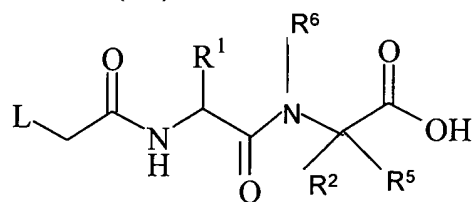
17. Processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-
droga deste, processo este (em que grupos variáveis são, a menos que de outro modo especificado, como definidos na fórmula (I)), caracterizado pelo fato de
20 que compreende de:

Processo 1) reagir um composto da fórmula (II):



(II)

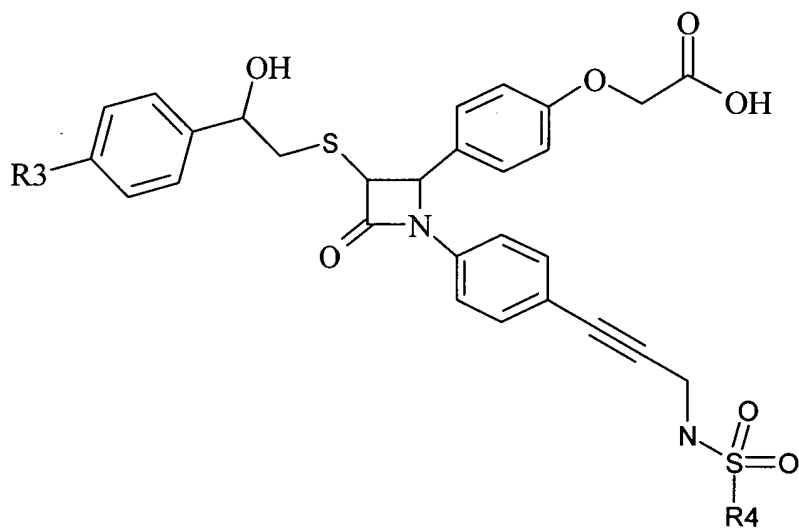
com um composto da fórmula (III):



(III)

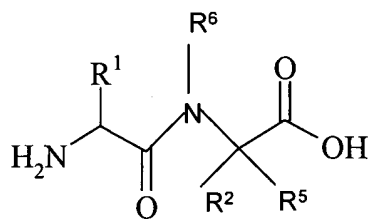
em que L é um grupo deslocável;

Processo 2) reagir um ácido da fórmula (IV):



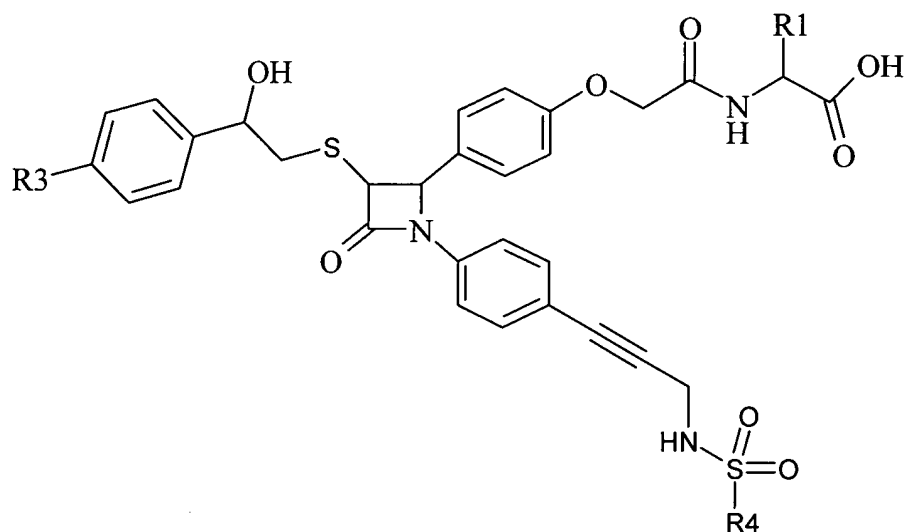
(IV)

ou um derivado ativado deste; com uma amina da fórmula (V):



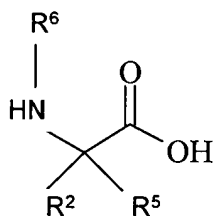
(V)

5 *Processo 3)* reagir um ácido da fórmula (VI):



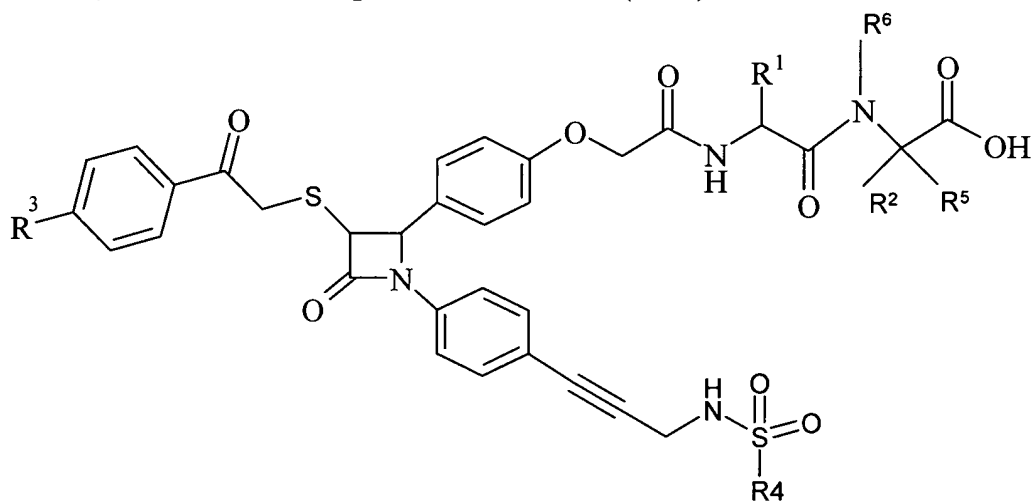
(VI)

ou um derivado ativado deste, com uma amina da fórmula (VII):



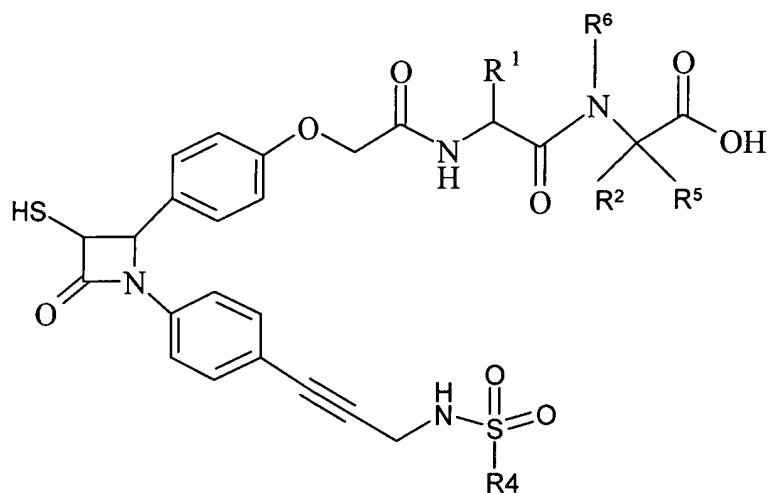
(VII)

Processo 4) reduzir um composto da fórmula (VIII):



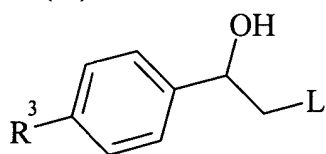
(VIII)

Processo 5) reagir um composto da fórmula (IX):



(IX)

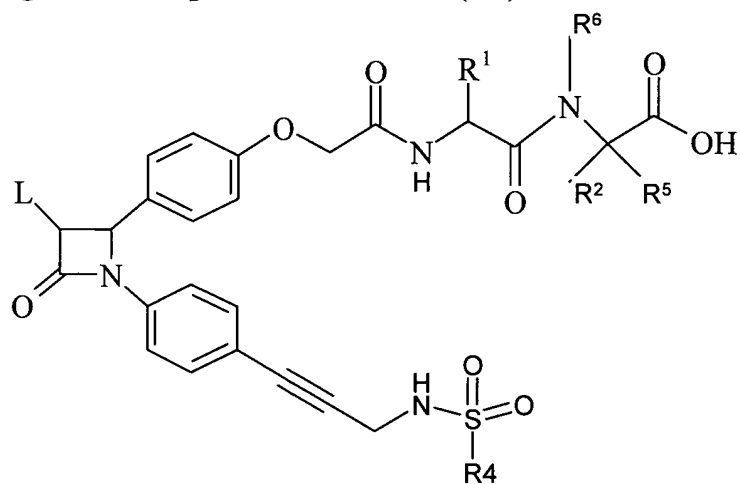
com um composto da fórmula (X):



(X)

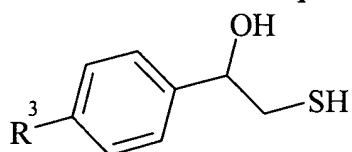
em que L é um grupo deslocável;

Processo 6) reagir um composto da fórmula (XI):



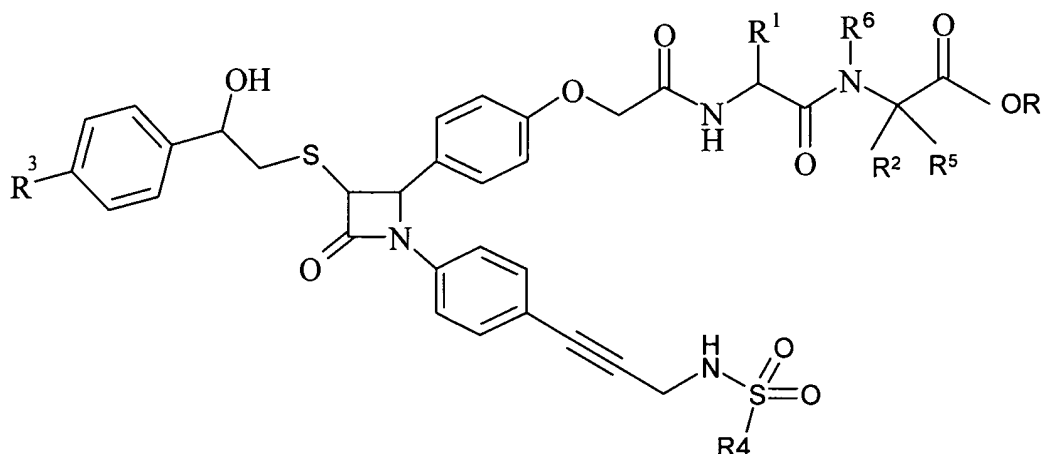
(XI)

em que L é um grupo deslocável; com um composto da fórmula (XII):



(XII)

5 *Processo 7)* desesterificar um composto da fórmula (XIII)



(XIII)

em que o grupo C(O)OR é um grupo éster;

e depois se necessário ou desejável:

i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

5 ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga; ou

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

RESUMO

“COMPOSTO, UM OU MAIS COMPOSTOS, MÉTODO PARA TRATAR
OU PREVENIR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, FORMULAÇÃO
FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO
5 PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Derivados de 2-azetitiona e composições farmacêuticas que os
contenham. Os compostos são úteis no tratamento de condições
hiperlipidêmicas, aterosclerose, mal de Alzheimer e tumores associados ao
colesterol.