

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

(21) **PI0611633-7 A2**

(22) Data de Depósito: 21/06/2006  
(43) Data da Publicação: 31/05/2011  
(RPI 2108)



(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  
C07D 405/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, MÉTODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CONDIÇÕES HIPERLIPIDÊMICAS, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE ATEROESCLEROSE, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE MAL DE ALZHEIMER, E PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE TUMORES ASSOCIADOS A COLESTEROL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, METODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CONDIÇÕES HIPERLIPIDÊMICAS, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE ATEROESCLEROSE, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE MAL DE ALZHEIMER, E PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE TUMORES ASSOCIADOS A COLESTEROL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO" Compostos da fórmula (1); sais farmacêuticamente aceitáveis (em que os grupos variáveis são como aqui definidos), solvatos, solvatos de tais sais e pró-drogas dos mesmos e seu uso como inibidores de absorção de colesterol para o tratamento de hiperlipidemia são descritos. Processos para a sua manufatura e composições farmacêuticas contendo os mesmos são também descritos.

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2005 SE 0501465-9

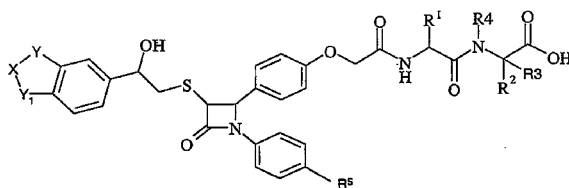
(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Fana Hunegnaw, Ingemar Starke, Malin Lemurell, Mikael Dahlström, Staffan Karlsson, Susanne Alenfalk

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

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006000765 de 21/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/137796 de 28/12/2006



(I)



PI0611633-7

I

“COMPOSTO, MÉTODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CONDIÇÕES HIPERLIPIDÊMICAS, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE ATEROESCLEROSE, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE MAL DE ALZHEIMER, E PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE TUMORES ASSOCIADOS A COLESTEROL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Esta invenção refere-se a derivados de 2-azetidinona, ou a sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais e pró-drogas dos mesmos. Estes 2-azetidinonas possuem atividade inibitória de absorção de colesterol e são, deste modo, de valor no tratamento de estados de doença associados com condições hiperlipidêmicas. Eles são, portanto, úteis em métodos de tratamento de um animal de sangue quente, tal que o homem. A invenção refere-se também a processos para a manufatura dos referidos derivados de 2-azetidinona, a composições farmacêuticas contendo os mesmos, e a seu uso na manufatura de medicamentos para inibir a absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem. Um aspecto adicional desta invenção refere-se ao uso dos compostos da invenção no tratamento de condições dislipidêmicas.

A doença arterial coronária aterosclerótica é uma causa principal da morte e da morbidez no mundo ocidental, assim como um dreno significativo de recursos para o cuidado da saúde. É bem conhecido que as condições hiperlipidêmicas associadas com concentrações elevadas de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) são fatores de risco principais para a 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 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 sitosterolemia é um distúrbio de armazenamento de lipídeos, caracterizado por níveis aumentados de sitosterol e outros esteróis de planta no plasma e outros tecidos devido à absorção intestinal não-seletiva aumentada de esteróis e à remoção hepática diminuída. A sitosterolemia pode resultar em aterosclerose acelerada e em outras doenças cardiovasculares. Vide a WO 02/058696.

A concentração de colesterol no plasma depende do equilíbrio integrado das vias endógena e exógena do metabolismo do colesterol. Na via endógena, o colesterol é sintetizado pelo fígado e tecidos extra-hepáticos e é introduzido na circulação sob a forma de lipoproteínas ou é secretado na bile. Na via exógena, o colesterol a partir de fontes dietéticas e biliares é absorvido no intestino e é introduzido na circulação como um componente de quilomícrons. A alteração de qualquer das vias irá afetar a concentração de plasma do colesterol. O mecanismo preciso, através do qual o colesterol é absorvido a partir do intestino não está, no entanto, claro.

Uma associação clara entre a redução do colesterol total e o colesterol (LDL) e a instância diminuída de doença coronária foi estabelecida, e várias classes de agentes farmacêuticos são usadas para controlar o colesterol do soro. As principais opções para regular o colesterol do plasma incluem (i) o bloqueio da síntese de colesterol por agentes, tais que inibidores de HMG-CoA redutase, por exemplo estatinas, tais que simvastatina e fluvastatina, o que também, através de regulação para cima de receptores de LDL irá promover a remoção de colesterol a partir do plasma; (ii) bloqueio da reabsorção do ácido da bile através de agentes específicos, o que resulta em excreção do ácido da bile aumentada e na síntese de ácidos da bile a partir de colesterol, com agentes tais que aglutinantes do ácido da bile, tais que resinas, por exemplo, colestirilamina e colestipol; e (iii) através do bloqueio da absorção intestinal do colesterol através de inibidores de absorção de

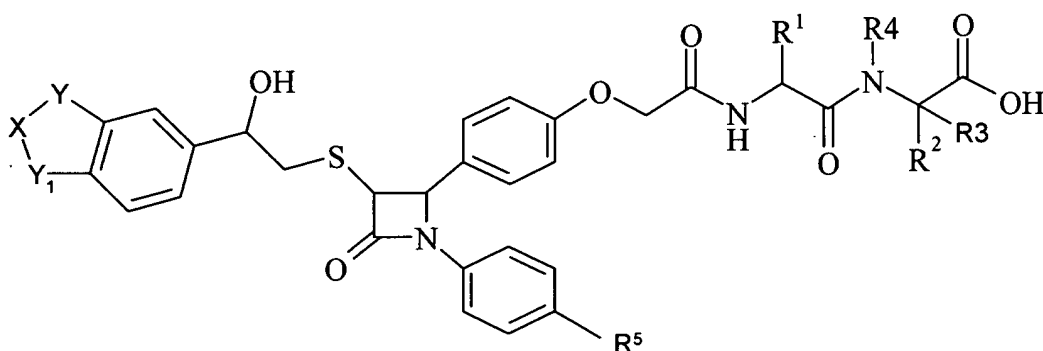
colesterol seletivos. Agentes de elevação de lipoproteína de alta densidade (HDL), tais que fibratos e análogos do ácido nicotínico, foram também empregados.

Compostos, que possuem uma tal atividade inibitória de absorção de colesterol, foram descritos, vide, por exemplo, os compostos descritos nas WO 93/ 020 48, WO 94/ 17038, WO 95/ 08532, WO 95/ 26 334, 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, WO 04/000805, WO 04 / 01993, WO 04/ 010948, WO 04/043456, WO 04/ 043457, WO 04/ 081002, WO 05/ 000353, WO 05 / 021495, WO 05/ 021497, WO 05/033100, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US 200 40180861 e US RE37721.

A presente invenção é baseada na verificação de que certos derivados de 2-azetidinona inibem, de modo surpreendente, a absorção de colesterol. Tais propriedades são esperadas serem de valor no tratamento de estados de doença associados com condições hiperlipidêmicas. Os compostos da presente invenção não são expostos em qualquer dos pedidos acima e foi verificado, de modo surpreendente, que os compostos da presente invenção possuem perfis metabólicos e toxicológicos eficazes, benéficos, que os tornam particularmente apropriados para a administração *in vivo* a um animal de sangue quente, tal que o homem. Em particular, certos compostos da presente invenção apresentam um baixo grau de absorção comparados a compostos da técnica anterior, ao mesmo tempo em que retêm a sua capacidade para inibir a absorção de colesterol.

Deste modo, é provido um composto da fórmula (I):

Um composto da fórmula (I):



em que:

X =  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

R<sup>1</sup> = H, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub> ramificado ou não-ramificado, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; em que alquila C<sub>1-6</sub> pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, carbamoila, carbóxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, (alquila C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>Si, N-(alquila C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0-2, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, ciano, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub> ou;

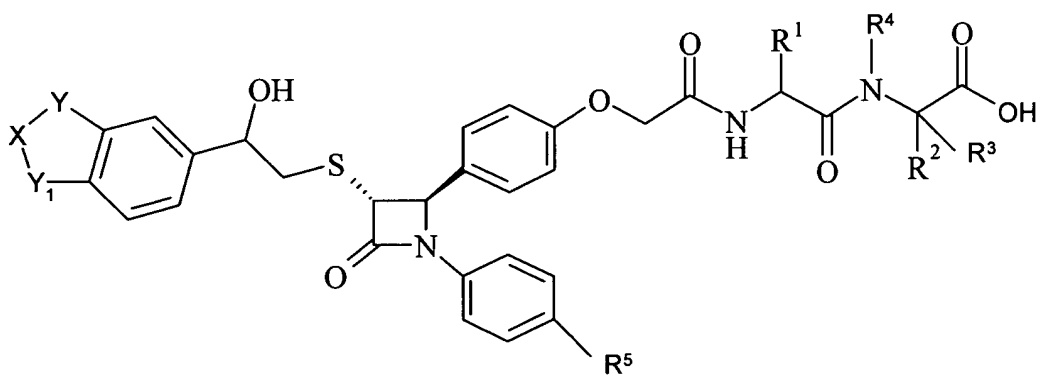
R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub> ou arilalquila C<sub>1-6</sub>;

em que R<sup>3</sup> e R<sup>2</sup> podem formar um anel com 3-7 átomos de carbono e em que R<sup>4</sup> e R<sup>2</sup> podem formar um anel com 2-6 átomos de carbono;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de halo, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, carbamoila, sulfamoila, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alcanoila C<sub>1-6</sub>, alcanoilóxi C<sub>1-6</sub>, N-(alquila C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoilamino C<sub>1-6</sub>, N-(alquila C<sub>1-6</sub>) carbamoila, N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> carbamoila, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> sulfamoila; e em que n é 0, 1, 2 ou 3.

De acordo com modalidades da invenção, X pode ser  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Além disso, a invenção provê um composto da fórmula (I2):



(I2)

Os substituintes no composto de acordo com a fórmula (I2) são os mesmos que para o composto de acordo com a fórmula (I), como acima descrito.

De acordo com uma modalidade da invenção, R<sup>1</sup> é hidrogênio; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio ou alquila ramificado ou não-ramificado; em que o referido alquila C<sub>1-6</sub> é substituído por cicloalquila C<sub>3-6</sub>; R<sup>4</sup> é hidrogênio.

De acordo com uma modalidade da invenção, R<sup>1</sup> é hidrogênio; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio ou uma alquila C<sub>1-6</sub> ramificada ou não-ramificada; em que a referida alquila C<sub>1-6</sub> é substituída por cicloalquila C<sub>3-6</sub>; R<sup>4</sup> é hidrogênio.

De acordo com uma modalidade da invenção, R<sup>2</sup> é hidrogênio e R<sup>3</sup> é terc-butila.

De acordo com uma modalidade da invenção, R<sup>2</sup> é hidrogênio e R<sup>3</sup> é metila; em que o referido metila é substituído por ciclo-hexila.

De acordo com uma modalidade da invenção, R<sup>5</sup> é selecionado a partir de cloro ou flúor.

A invenção provê ainda um composto selecionado a partir de:  
N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofurano-5-il)-2-hidroxi-  
etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil- D-  
lisina;

N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi-  
etil] tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-b,b-

dimetil-D- fenilalanina; e

Amoniato de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-(2,3-Diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina.

5 Neste relatório descritivo, o termo “alquila “ inclui tanto grupos alquila de cadeia reta como grupos alquila de cadeia ramificada, mas referências a grupos alquila individuais, tais que “propila” são específicos apenas para a versão de cadeia reta. Por exemplo, “alquila C<sub>1-6</sub>” e “alquila C<sub>1-4</sub>” incluem propila, isopropila e t-butila. No entanto, referências a  
 10 grupos alquila individuais, tais que “ propila” são específicas apenas para a versão de cadeia reta e referências a grupos alquila de cadeia ramificada individuais, tais que “isopropila” são específicas apenas para a versão de cadeia ramificada. Uma convenção similar aplica-se a outros radicais, por exemplo “fenilalquila C<sub>1-6</sub>” incluiria benzila, 1-feniletila e 2-feniletila. O  
 15 termo “halo” refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Quando substituintes opcionais são selecionados a partir de “um ou mais” grupos, deve ser entendido que esta definição inclui todos os substituintes, que são selecionados a partir de um dos grupos especificados, ou dos substituintes que são selecionados a partir de dois ou mais dos grupos  
 20 especificados.

O termo “arila” refere-se a um anel mono- ou bicíclico aromático de 4 a 10 membros contendo 0 a 5 heteroátomos independentemente selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Exemplos de arila incluem fenila, pirrolila, furanila, imidazolila, triazolila, ttrazolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, piridila, isoxazolila, oxazolila,  
 25 1,2,4-oxadiazolila, isotiazolila, tiazolila, 1,2,4-triazolila, tienila, naftila, benzofuranila, benzimidazolila, benztienila, piridoimidazolila, pirimidoimidazolila quinolila, isoquinolila, quinoxalinila, quinazolinila, ftalazinila, cinolinila, e naftiridinila. De modo particular, “arila” refere-se a

fenila, tienila, piridila, imidazolila ou indolila. O termo “arila” inclui tanto anéis aromáticos substituídos como não- substituídos.

Exemplos de “alcóxi C<sub>1-6</sub>” incluem metóxi, etóxi e propóxi. Exemplos de “alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0 a 2” incluem metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila e etilsulfonila. Exemplos de “N- (alquila C<sub>1-6</sub>) amino” incluem metilamino e etilamino. Exemplos de “N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>) amino” incluem metilamino e etilamino. Exemplos de “N,N-(alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino” incluem di-N-metilamino, di- (N- etil)amino e N-etil-N-metilamino. “Cicloalquila C<sub>3-6</sub>” refere-se a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da invenção, ou de outros compostos aqui expostos 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 orgânico ou inorgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acetato ou maléico. Em adição, um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da invenção, que é suficientemente ácido, é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou de 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-hidroxietyl) amina.

Os compostos da fórmula (I), ou outros compostos aqui expostos, podem ser administrados sob a forma de uma pró-droga, que é rompida no corpo humano ou animal, de modo a 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 aqui expostos, contendo um grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável, que é hidrolisado no corpo humano ou animal, de modo a produzir o ácido ou álcool de origem. Ésteres farmacologicamente aceitáveis para carbóxi incluem ésteres de alcoximetila C<sub>1-6</sub>, por exemplo metoximetila, ésteres de alcanoiloximetila C<sub>1-6</sub>, por exemplo pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de cicloalcoxicarboniloxi C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, por exemplo 1-ciclohexilcarboniloxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de alcoxycarboniloxietila C<sub>1-6</sub>, 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 aqui expostos, contendo um grupo hidróxi, inclui ésteres inorgânicos, tais que ésteres de fosfato e éteres  $\alpha$ -acilóxialquila e compostos relacionados, como um resultado da hidrólise *in vivo* da ruptura do éster, de modo a fornecer o grupo hidróxi de origem. Exemplos de éteres  $\alpha$ -acilóxialquila incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção dos grupos formadores de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi incluem alcanóila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídos, alcóxicarbonila (de modo a fornecer ésteres de carbonato), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetila)-N-alquilcarbamoíla (para fornecer carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados a partir de um átomo de nitrogênio, através de um grupo metileno, à posição 3 ou 4 do anel benzoíla.

Um valor adequado para uma amida hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos aqui descritos, contendo um grupo carbóxi é, por exemplo, N-alquila C<sub>1-6</sub> ou N,N- di alquil C<sub>1-6</sub> amida, tal que N-metila, N-etila, N-propila, N,N-dimetila, N-etil-N-metila ou N,N-dietil amida.

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

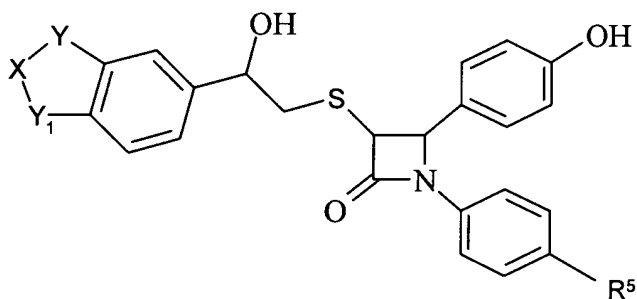
5 A invenção refere-se a quaisquer e a todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I), que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

10 É também entendido que certos compostos da fórmula (I) podem existir tanto em formas solvatadas como não-solvatadas, por exemplo, em formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todas tais formas solvatadas, que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

Aspectos preferidos da invenção são aqueles, que se referem ao composto da fórmula (I), ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

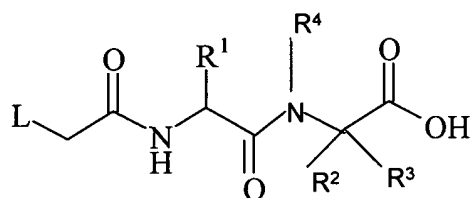
15 Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato, um solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, cujo processo (em que os grupos variáveis são, a não ser que especificado de outro modo, como definidos na fórmula (I),  
20 compreende:

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



(II)

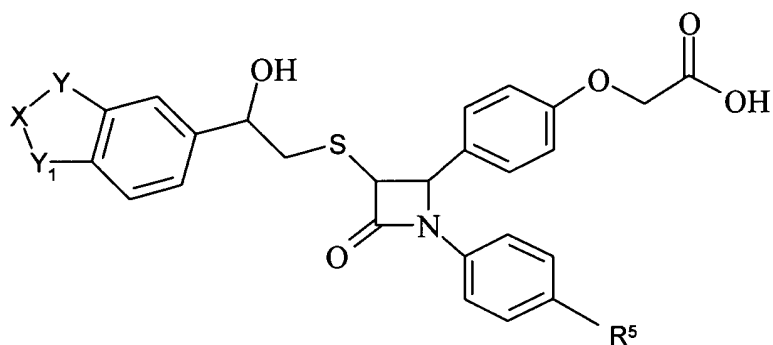
com um composto da fórmula (III):



(III)

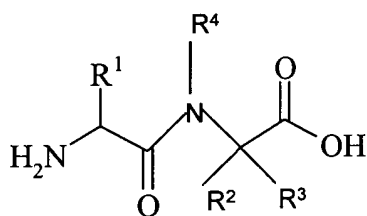
em que L é um grupo deslocável;

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



(IV)

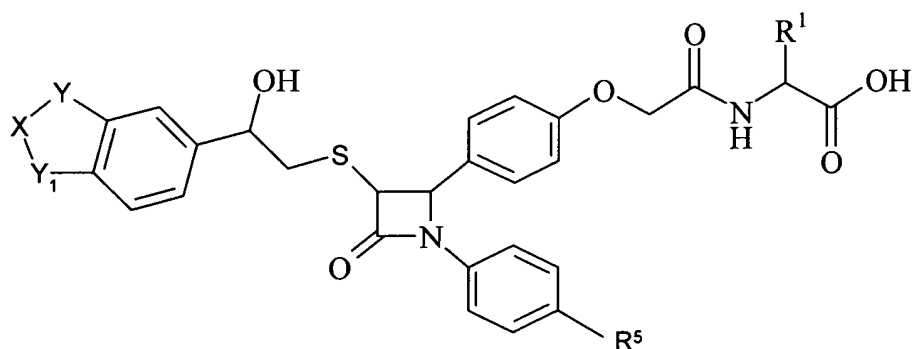
ou um derivado ativado do mesmo; com uma amina da fórmula (V):



(V)

5

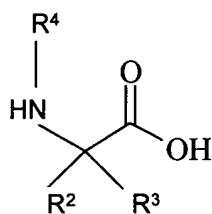
Processo 3): reagir um ácido da fórmula (VI):



(VI)

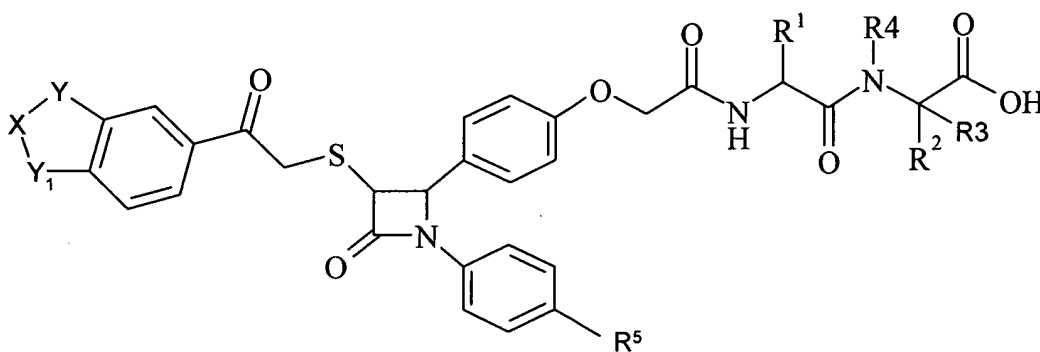
ou um derivado ativado do mesmo, com uma amina da fórmula (VII):

11



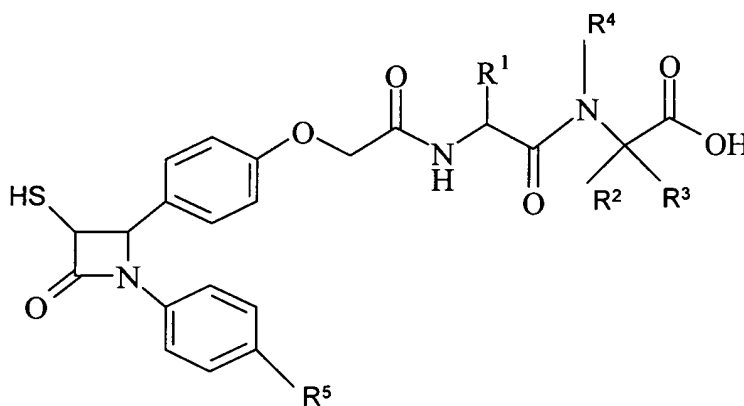
(VII)

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



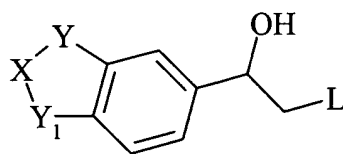
(VIII)

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



(IX)

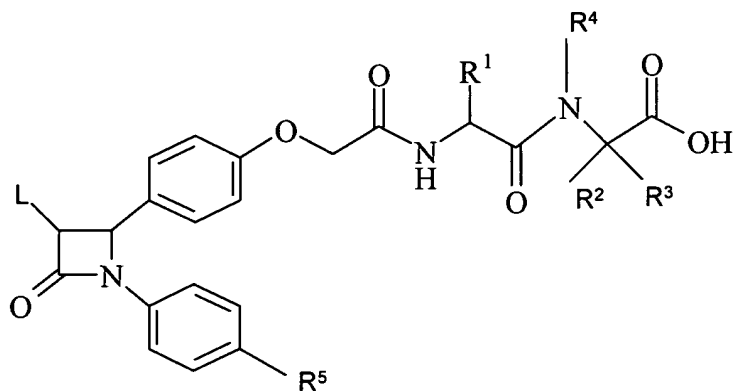
com um composto da fórmula (X):



(X)

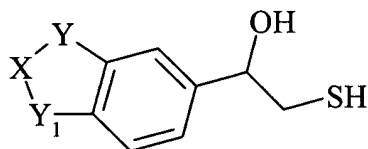
em que L é um grupo deslocável;

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



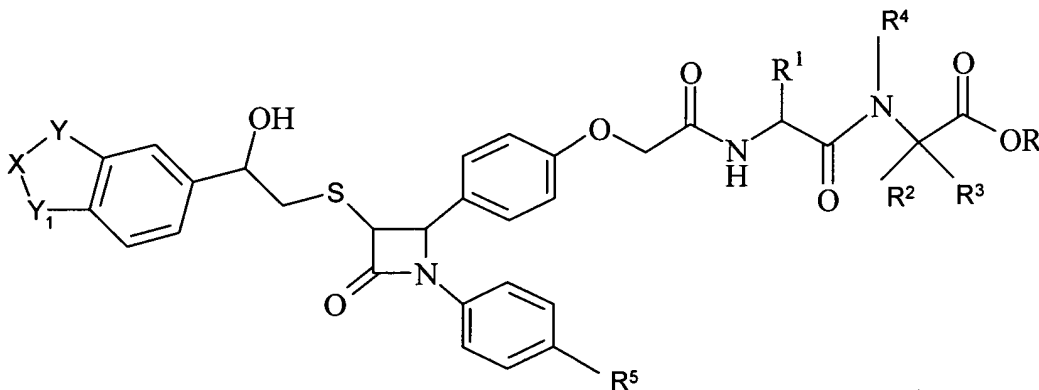
(XI)

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



(XII)

Processo 7): Desesterificar um composto da fórmula (XIII)



(XIII)

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

5

e, depois disso, se necessário ou desejável:

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

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmacologicamente aceitável, solvato,

10 solvato de um tal sal ou pró-droga; ou

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

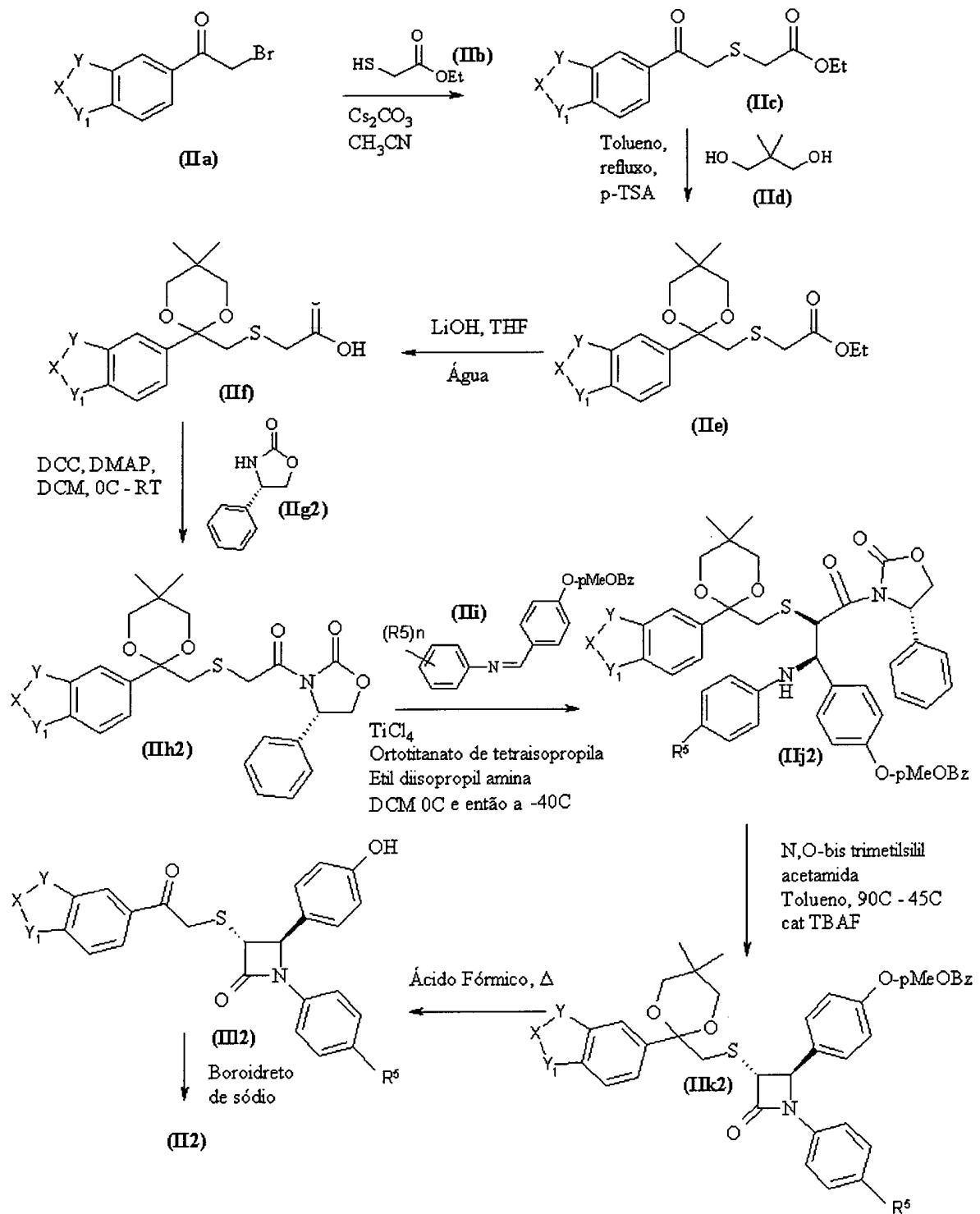
L é um grupo deslocável, valores adequados para L são, por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo cloro, bromo, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

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

Os materiais de partida usados na presente invenção podem ser preparados através de modificações das vias descritas na EP 0 792 264 B1. De modo alternativo, eles podem ser preparados através das reações que se seguem:

10 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 que carbonato de sódio, ou uma base orgânica, tal que uma base de Hunigs, na presença de um solvente adequado, tal que acetonitrila, diclorometano ou tetraidrofurano, em uma temperatura na faixa de 0°C até o  
15 refluxo, de modo preferido em ou próximo ao refluxo.

Os compostos da fórmula (II) podem ser preparados de acordo com o esquema que se segue:

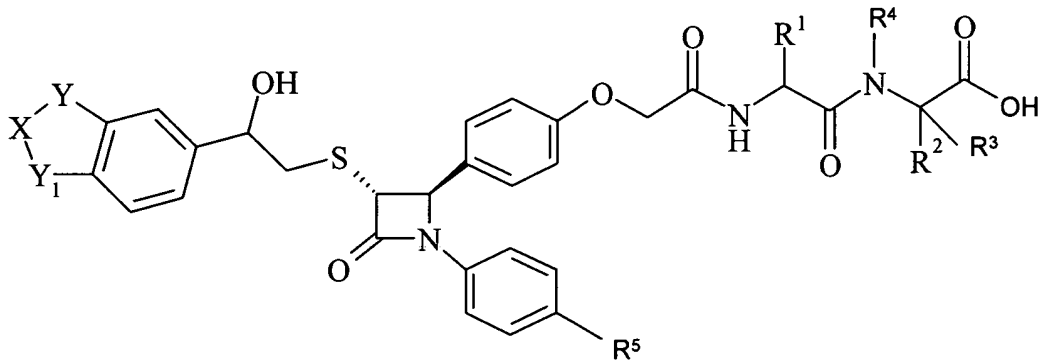


### Esquema 1

em que p-MeOBz é para metóxi benzila.

Os compostos das fórmulas (IIb), (IIId), (IIg) e (III) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados através de processos convencionais, conhecidos na técnica.

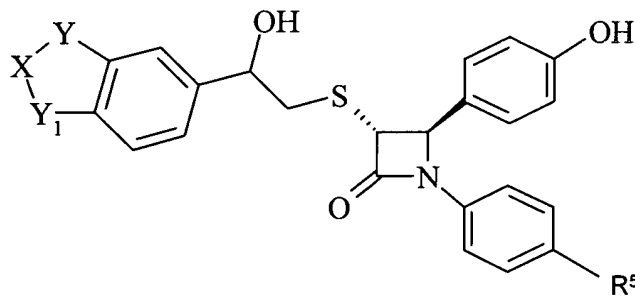
Um outro aspecto da presente invenção provê um processo para a preparação de um composto da fórmula (12):



(12)

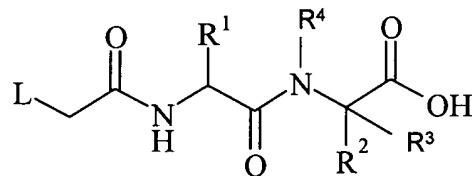
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, cujo processo (em que os grupos variáveis são, a não ser que especificado de outro modo, como definidos na fórmula (I), compreende:

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



(II2)

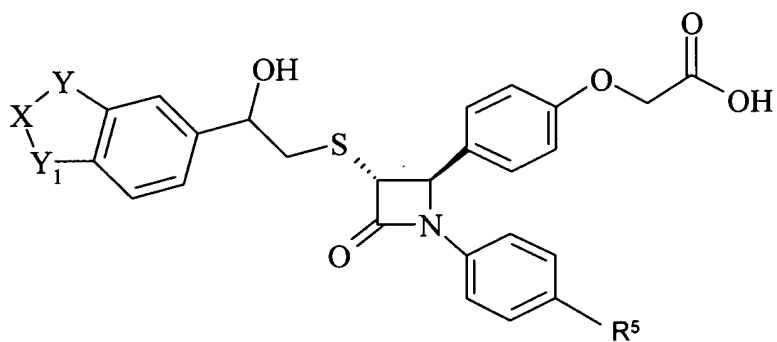
com um composto da fórmula (III):



(III)

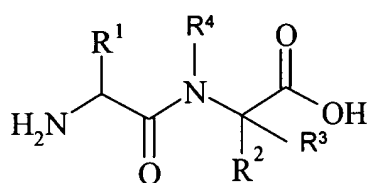
em que L é um grupo deslocável;

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



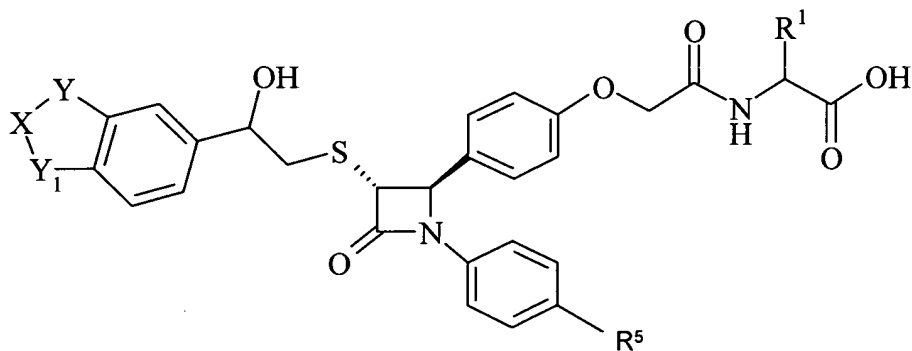
(IV2)

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



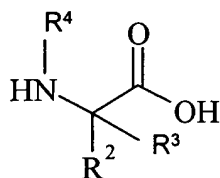
(V)

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



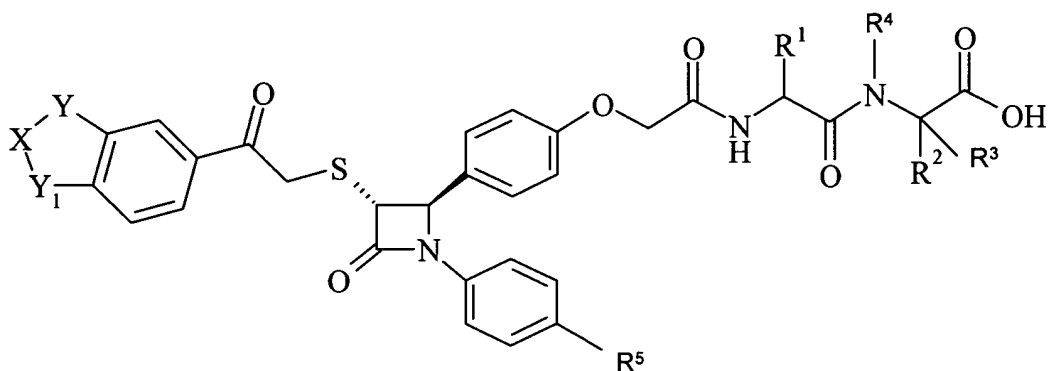
(VI2)

5 fórmula (VII):



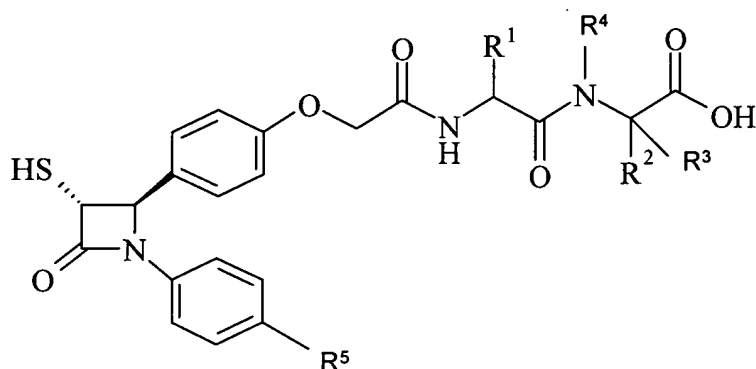
(VII)

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



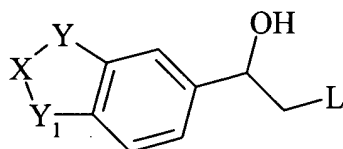
(VIII2)

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



(IX2)

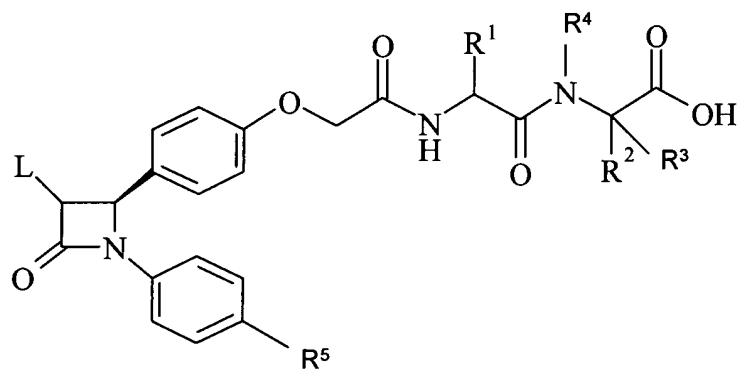
com um composto da fórmula (X):



(X)

em que L é um grupo deslocável.

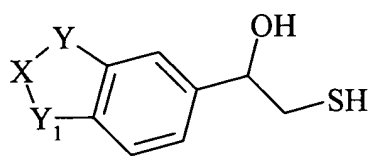
Processo 6): reagir um composto da fórmula (XI2):



(XI2)

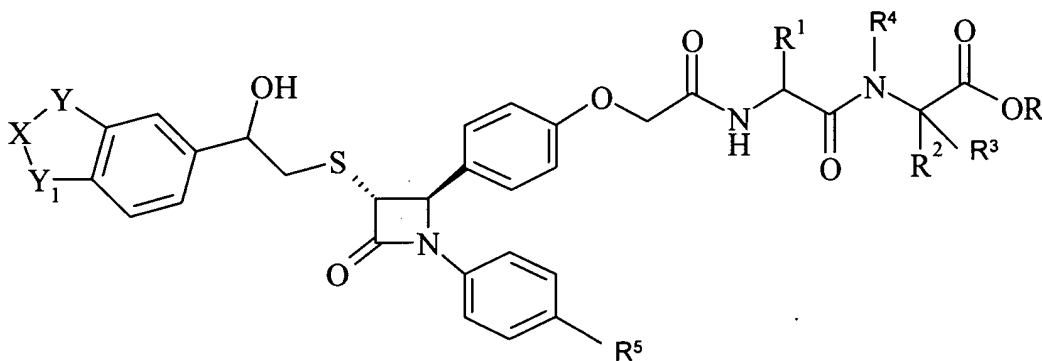
em que L é um grupo deslocável; com um composto da

fórmula (XII):



(XII)

Processo 7) Desesterificar um composto da fórmula (XIII2)



(XIII2)

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

e, depois disso, se necessário ou desejável:

- 5 i) converter um composto da fórmula (I2) em outro composto da fórmula I2);
- ii) remover quaisquer grupos de proteção;
- iii) formar um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal as ou uma pró-droga; ou
- 10 iv) separar dois ou mais enantiômeros.

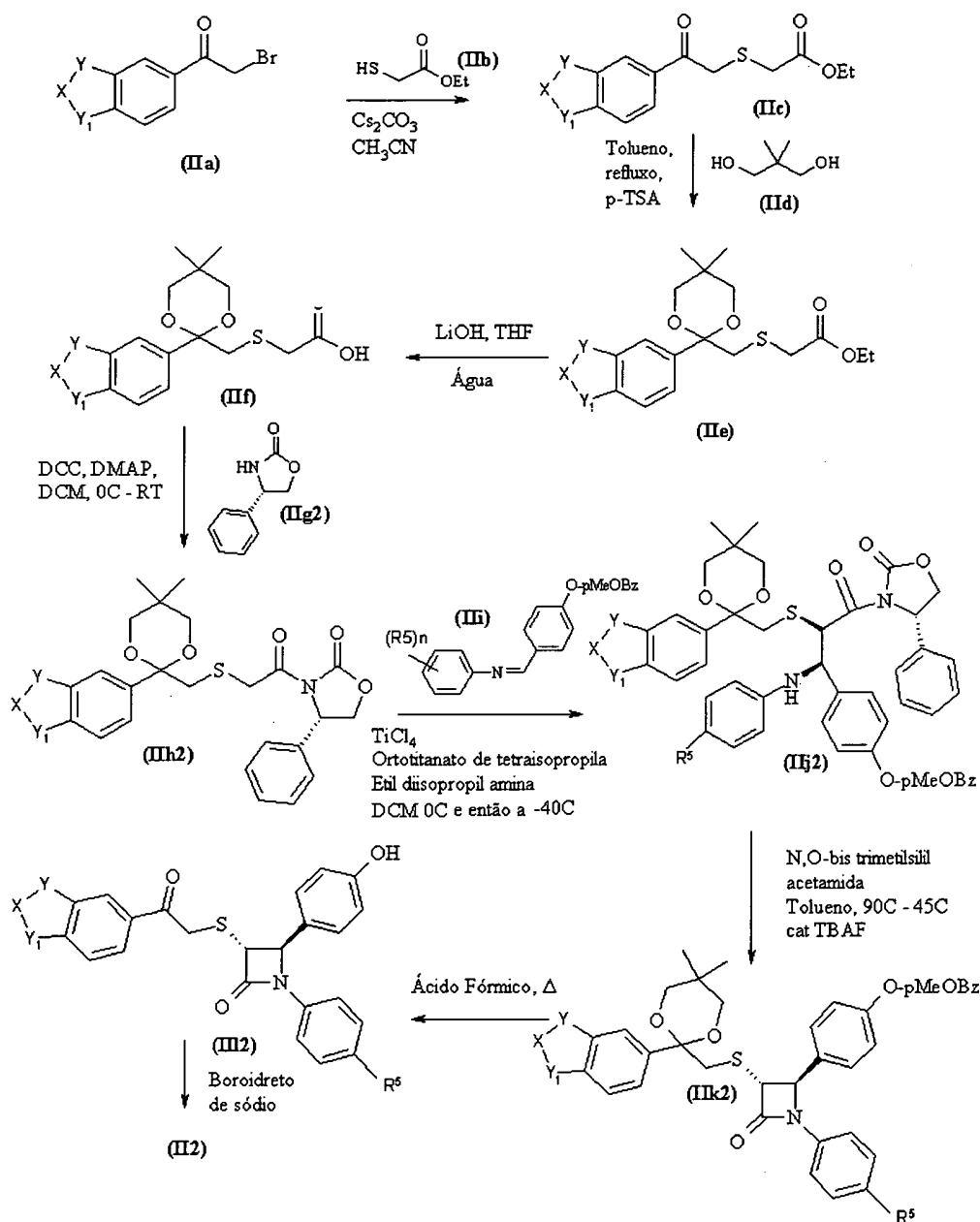
L é um grupo deslocável, valores adequados para L são, por exemplo, um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo cloro, bromo, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

- 15 C(O)OR é um grupo de éster, valores adequados para C(O)OR são metoxicarbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila e benziloxicarbonila.

Os materiais de partida usados na presente invenção podem ser preparados através de modificações das vias descritas na EP 0 792 264 B1. De modo alternativo, eles podem ser preparados através das reações que se seguem.

*Processo 1):* Álcoois da fórmula (II2) podem ser reagidos com compostos da fórmula (III), na presença de uma base, por exemplo uma base orgânica, tal que carbonato de sódio, ou uma base orgânica, tal que uma base de Hunigs, na presença de um solvente adequado, tal que acetonitrila, 5 diclorometano ou tetraidrofurano, em uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, de modo preferido em ou próximo ao refluxo.

Compostos da formula (II2) podem ser preparados de acordo com o esquema que se segue:

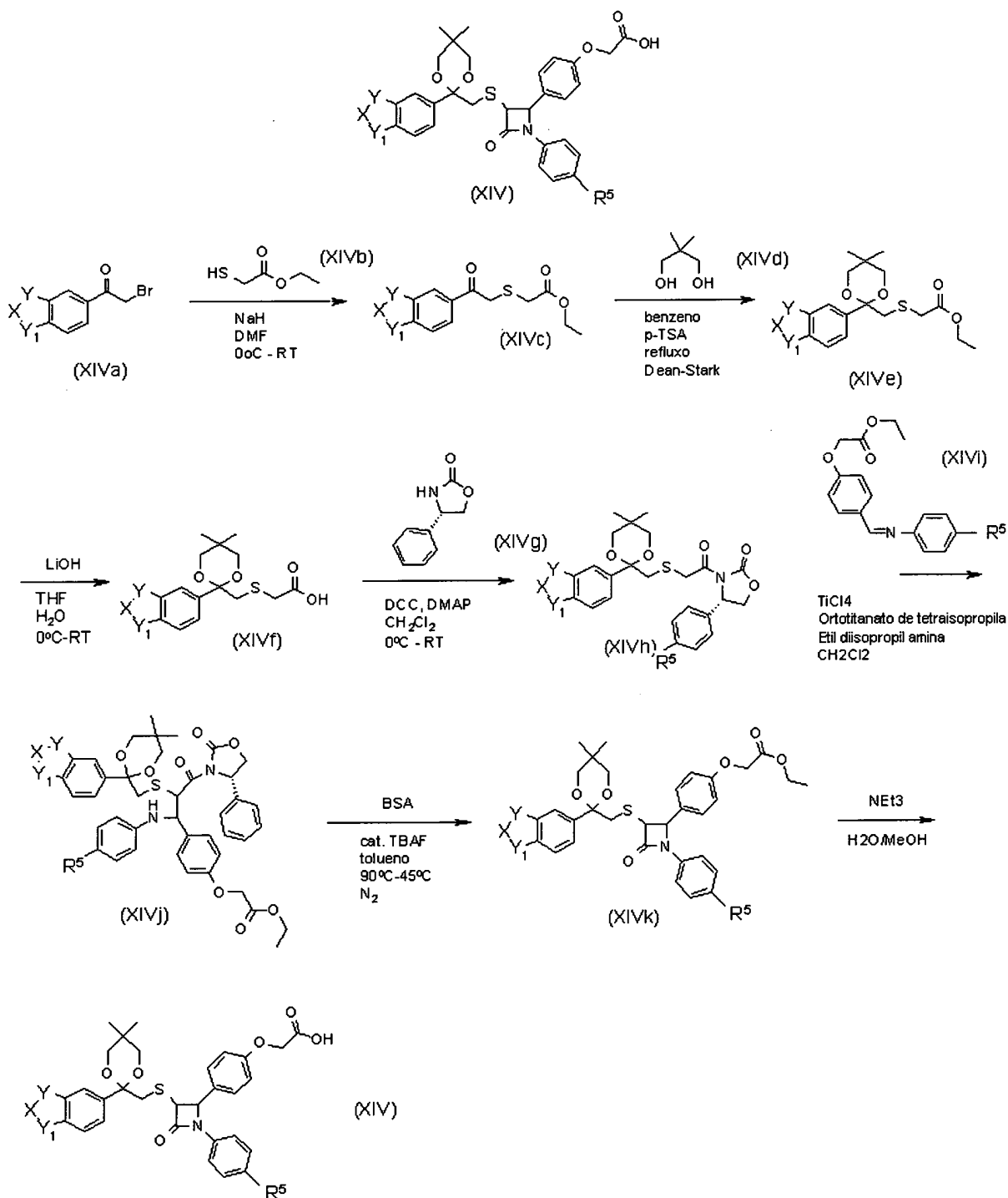


**Esquema 1**

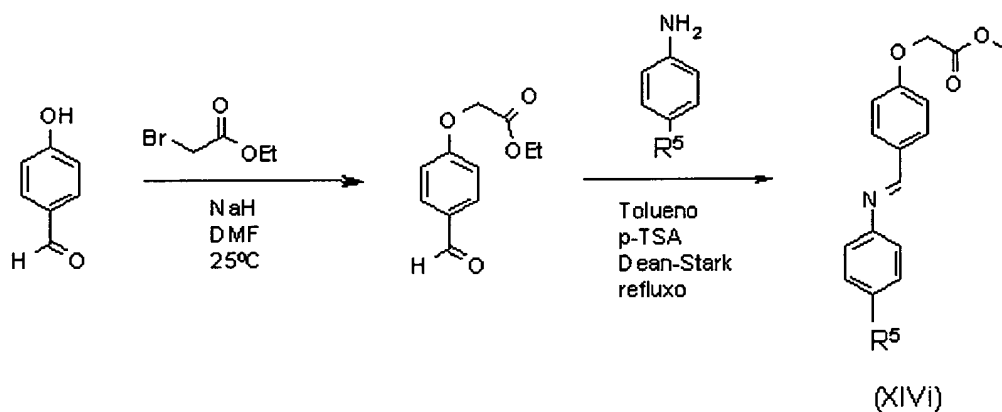
em que pMeOBz é para metóxi benzila.

Os compostos das fórmulas (IIIb), (IIId), (Iig2) e (III2) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles são preparados através de processos convencionais, conhecidos na técnica.

5 Um composto da fórmula (V) pode ser também reagido com um composto da fórmula (XIV).

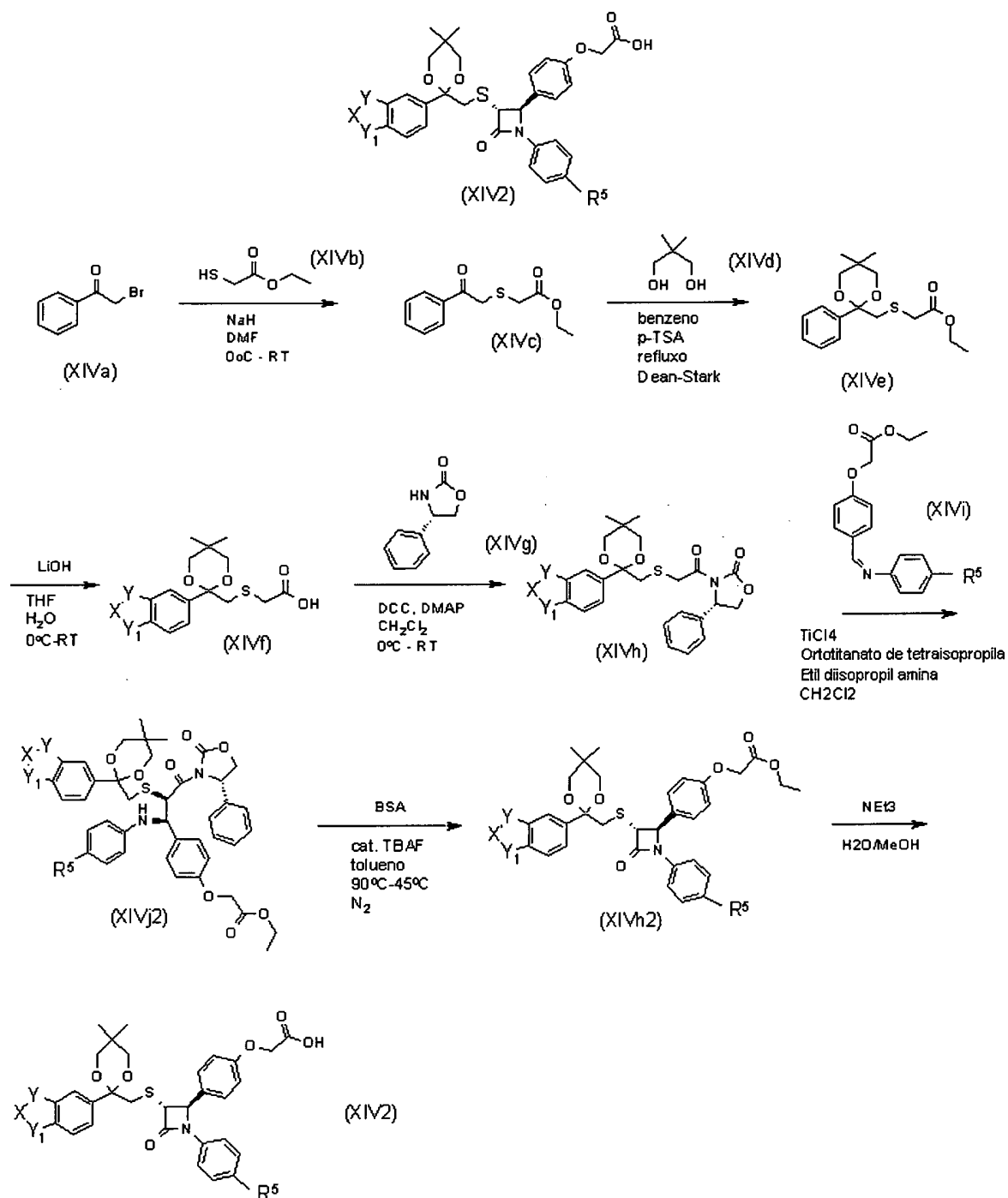


Os compostos da fórmula XIVi podem ser preparados através da via que se segue:

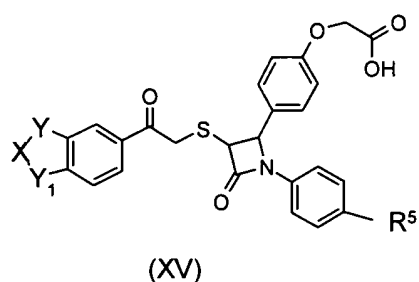


Um composto da fórmula (III2) pode ser também reagido com um composto da fórmula (XIV2).

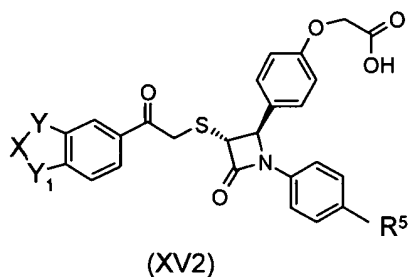
5 Compostos da fórmula (XIV2) podem ser preparados de acordo com a via que se segue:



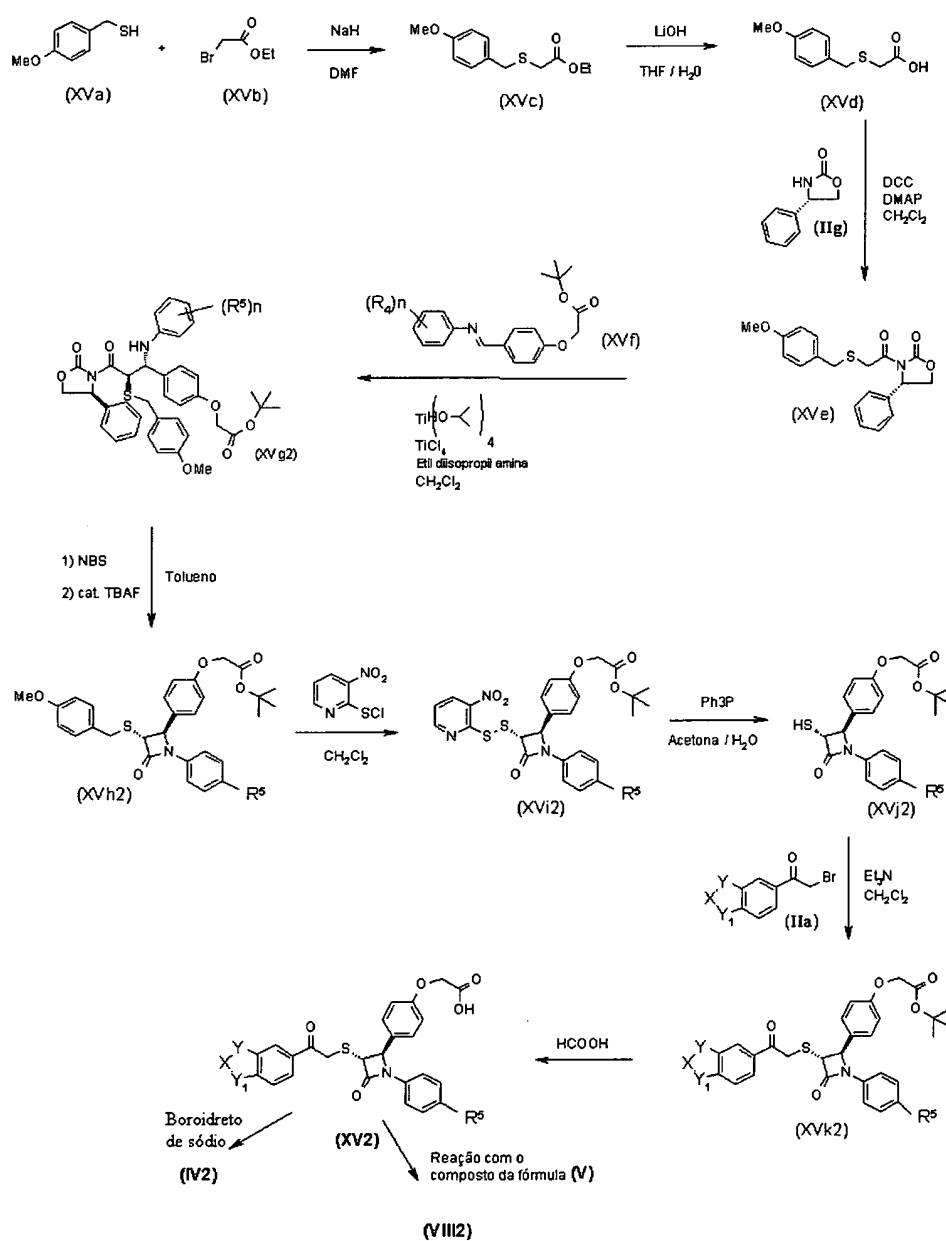
Um composto da fórmula (XV) pode ser reduzido a um composto da fórmula (IV) ou um composto da fórmula (XV) pode ser reagido com um composto da fórmula (V):



Um composto da fórmula (XV2) pode ser reduzido a um composto da fórmula (IV2) ou um composto da fórmula (XV2) pode ser reagido com um composto da fórmula (V).

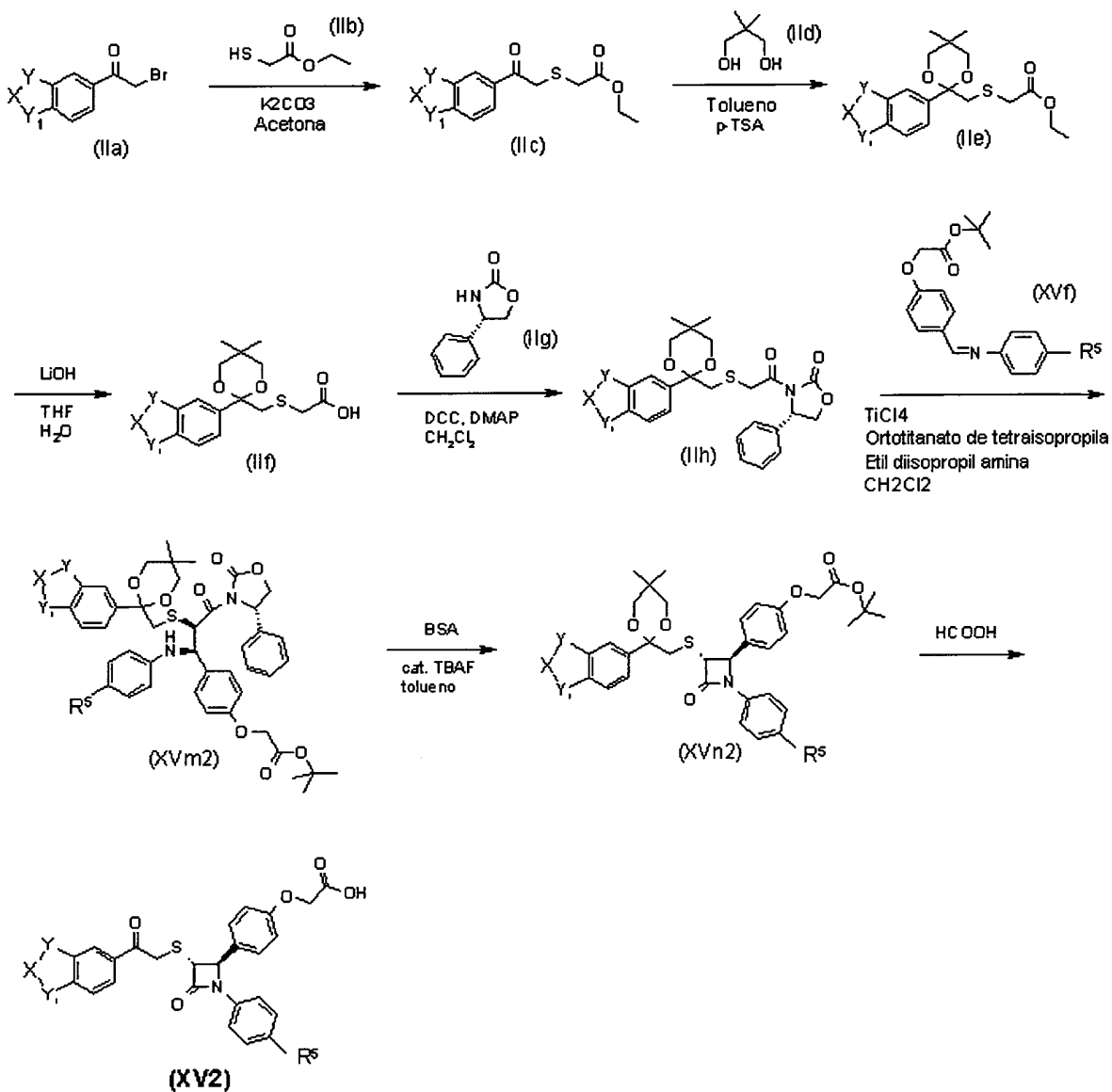


5 Os compostos da fórmula (XV2) podem ser preparados de acordo com a via que se segue:



Os estágios neste esquema não estão restritos aos reagentes, condições ou grupos de proteção mencionados.

Compostos da fórmula (XV2) podem ser preparados de acordo com o esquema que se segue:



5 Os estágios neste esquema não estão restritos aos reagentes, condições ou grupos de proteção mencionados.

Para XIV e (XV), e de modo análogo para XIV2 e XV2, aplicam-se ambos os seguintes:

10 Processo 2) e Processo 3): Ácidos e aminas podem ser acoplados juntos, na presença de um reagente de acoplamento adequado. Reagentes de acoplamento de peptídeo convencionais, conhecidos na técnica,

podem ser empregados como reagentes de acoplamento adequados, por exemplo carbonildiimidazol e diciclo-hexil- carbodiimida, opcionalmente na presença de um catalisador, tal que dimetilaminopiridina ou 4-pirrolidinopiridina, de modo opcional na presença de uma base, por exemplo, 5 trietilamina, piridina ou 2, 6 - di- alquil- piridinas, tais que 2, 6-lutidina ou 2,6-di-terc-butilpiridina. Solventes adequados incluem dimetilacetamida, diclorometano, benzeno, tetraidrofurano e dimetil formamida. A reação de acoplamento pode, de modo conveniente, ser executada em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

10 Derivados de ácido ativados adequados incluem halogenetos ácidos, por exemplo cloretos ácidos, e ésteres ativos, por exemplo, ésteres de pentafluorofenila. 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 que aquelas acima descritas, e de um solvente adequado, tal que 15 aqueles acima descritos. A reação pode ser executada, de modo conveniente, em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

Ácidos das fórmulas (IV) e (VI) podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (II) através de sua reação com a cadeia lateral apropriada, opcionalmente protegida, usando as condições do Processo 1). De 20 modo alternativo, os ácidos das fórmulas (IV) e (VI) podem ser preparados através de uma modificação do Esquema I.

Aminas das fórmulas (V) e (VII) são compostos comercialmente disponíveis, ou elas são conhecidas na literatura, ou elas podem ser preparadas através de processo convencionais, conhecidos na 25 técnica.

*Processo 4):* A redução dos compostos da fórmula (VIII) poderia ser executada com um reagente de hidreto, tal que boroidreto de sódio, em um solvente, tal que metanol, em temperaturas adequadas, de entre - 20 a - 40°C.

Os compostos da fórmula (VIII) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (III), através de desproteção do grupo benzila e execução do Processo 1. De modo alternativo, o composto (IIk) poderia ser desbenzilado, o Processo 1 poderia ser executado e o composto resultante desprotegido para revelar a cetona.

*Processo 5) e Processo 6):* estes compostos podem ser reagidos juntos, na presença de uma base, por exemplo uma base inorgânica, tal que carbonato de sódio, ou uma base orgânica, tal que uma base de Hunigs, na presença de um solvente adequado, tal que acetonitrila, diclorometano ou tetraidrofurano, em uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, de modo preferido em ou próximo ao refluxo.

Os compostos das fórmulas (IX) e (XI) podem ser preparados através de uma modificação apropriada do Esquema 1.

Os compostos das fórmulas (X) e (XII) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados através de processos convencionais, conhecidos na técnica.

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

Os compostos da fórmula (XIII) podem ser preparados através de uma modificação de qualquer dos processos aqui descritos para a preparação dos compostos da fórmula (I).

Será apreciado que certos dos vários substituintes do anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos através de reações de substituição aromáticas convencionais ou gerados através de modificações do grupo funcional convencional, ou antes ou imediatamente a seguir aos processos acima mencionados, e como tais estão incluídos no aspecto do

processo da invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituinte através de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica da química. Exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um halogeneto de acila e ácido de Lewis (tal que tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um halogeneto de alquila e ácido de Lewis (tal que tricloreto de alumínio), sob condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro para um grupo amino, tal que por exemplo, a hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou o tratamento com ferro, na presença de ácido clorídrico, com aquecimento; a oxidação de alquila sulfinila ou alquilsulfonila.

Deve ser também apreciado que, em algumas das reações aqui mencionadas pode ser necessário/ desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os casos, em que a proteção é necessária e desejável e os métodos adequados para a proteção são conhecidos daqueles versados na técnica. Grupos de proteção convencionais são conhecidos daqueles versados na técnica. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para a ilustração vide T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999). Deste modo, se os reagentes incluírem grupos, tais que amino, carbóxi ou hidróxi, pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanóila, tal que acetila, um grupo alcoxicarbonila, por exemplo um grupo

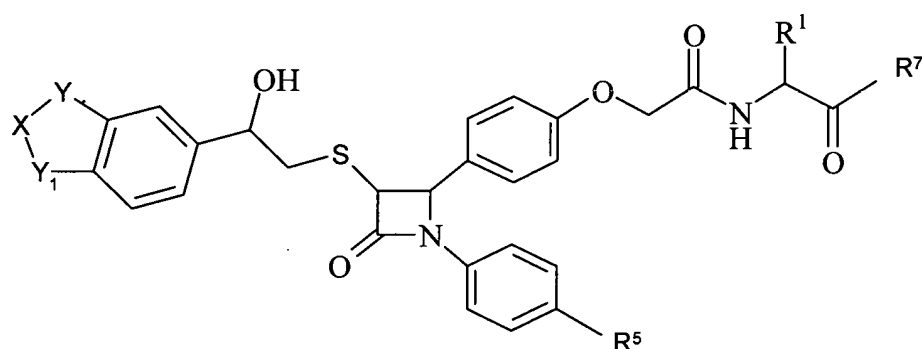
metoxycarbonila, etoxycarbonila ou t-butoxycarbonila, um grupo arilmetoxycarbonila, por exemplo benziloxycarbonila, ou um grupo aroila, por exemplo benzoila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima variam necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila, tal que um grupo alcanóila ou alcóxicarbonila, ou um grupo aroila, pode ser removido, por exemplo, através de hidrólise com uma base adequada, tal que um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou de sódio. De modo alternativo, um grupo acila, tal que um grupo t-butoxycarbonila, pode ser removido, por exemplo, através de tratamento com um ácido adequado, tal que o ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou o ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxycarbonila, tal que um grupo benziloxycarbonila, pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação com um catalisador, tal que paládio-sobre-carbono, ou através de tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo tris (trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloila, que pode ser removido através de tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanóila, tal que acetila, um grupo aroila, por exemplo benzoila, ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima irão necessariamente variar com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila, tal que um grupo alcanóila ou um grupo aroila pode ser removido, por exemplo, através de hidrólise com uma base adequada, tal que hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou de sódio. De modo alternativo, um grupo arilmetila, tal que um grupo benzila, pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação, com um catalisador, tal que paládio - sobre- carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um grupo etila, que pode ser removido, por exemplo, através de hidrólise com uma base, tal que hidróxido de sódio, ou por exemplo, um grupo t-butila, que pode ser removido, por exemplo, através de tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico, tal que o ácido trifluoroacético, ou, por exemplo, um grupo benzila, que pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação com um catalisador, tal que paládio- sobre- carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese, usando técnicas convencionais, bem conhecidas na técnica da química.

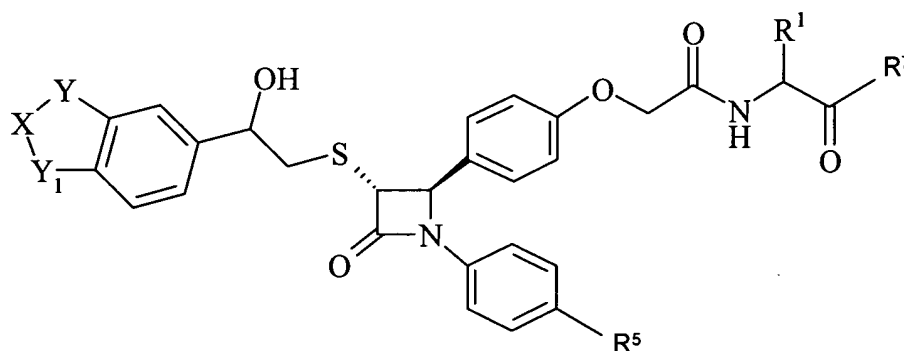
A invenção provê ainda um composto da fórmula (XVI) ou ésteres hidrolisáveis ou amidas do mesmo:



(XVI)

em que  $R^7$  é um grupo hidróxi ou um grupo alcóxi  $C_{1-4}$ .  $R^1$ , tal como acima definido no que se refere à fórmula (I). Um composto da fórmula (XVI) pode ser um intermediário da fórmula (I).

A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula (XV12) ou a ésteres hidrolisáveis ou amidas dos mesmos:



(XVI12)

em que  $R^7$  é um grupo hidróxi ou um grupo alcóxi  $C_{1-3}$ .  $R^1$  é como acima definido no que se refere à fórmula (I). Um composto da fórmula (XVI12) pode ser um intermediário da fórmula (I2).

5 Como aqui antes mencionado, os compostos definidos na presente invenção possuem atividade inibitória de absorção de colesterol. Estas propriedades podem ser avaliadas usando os testes biológicos que se seguem.

#### **Testes In vivo de Inibidores de absorção de colesterol (A)**

10 Camundongos fêmea C57BL/ 6 foram mantidos em dieta de ração regular e alojados em gaiolas individuais para a coleta de fezes. Os camundongos foram mantidos em jejum durante 3 horas e então alimentados através de sonda estomacal com veículo ou composto. Meia hora após, os camundongos foram alimentados através de sonda estomacal com colesterol radiorrotulado. Seis horas após a alimentação através de sonda estomacal de  
 15 Colesterol  $^{14}C$ , uma amostra de sangue foi extraída a partir da cauda e o plasma, preparado de modo a determinar quanto colesterol havia sido absorvido. 24 horas após a alimentação de colesterol  $^{14}C$ , os camundongos foram sangrados e o plasma analisado quanto à radioatividade. As fezes foram também coletadas durante 24 horas, de modo a avaliar a eficiência de  
 20 absorção.

#### **Testes In vivo de Inibidores de absorção de colesterol (B)**

Camundongos fêmea C57BL/ 6 foram mantidos em dieta de ração regular e alojados em gaiolas individuais para a coleta de fezes. Os

camundongos foram mantidos em jejum durante 3 horas e então alimentados através de sonda estomacal com veículo ou composto. Um a dez hora após, os camundongos foram alimentados através de sonda estomacal com colesterol radiorrotulado. Seis horas após a alimentação através de sonda estomacal de Colesterol  $^{14}\text{C}$ , uma amostra de sangue foi extraída a partir da cauda e o plasma, preparado de modo a determinar quanto colesterol havia sido absorvido. 24 horas após a alimentação de colesterol  $^{14}\text{C}$ , os camundongos foram sangrados e o plasma analisado quanto à radioatividade. As fezes foram também coletadas durante 24 horas, de modo a avaliar a eficiência de absorção.

### **Referências:**

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 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: G 1117 - G1124.

A administração de 0,2  $\mu\text{mol}$  / kg do Exemplo 3 proporcionou 59% de inibição de absorção de colesterol  $^{14}\text{C}$  (procedimento A). A administração de 0,2  $\mu\text{mol}$ / kg do Exemplo 4 proporcionou 53% de inibição de absorção de colesterol  $^{14}\text{C}$  (procedimento A).

De acordo com um aspecto adicional da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, conforme aqui antes definido em associação com um

diluyente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

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

De modo geral, as composições acima podem ser preparadas de um modo convencional, usando excipientes convencionais.

10 O composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, será normalmente administrado a um animal de sangue quente em uma dose única, dentro da faixa de aproximadamente 0,02-100 mg/ kg, de modo preferido de 0,02 - 50 mg/ kg, e este provê normalmente uma dose  
15 terapêuticamente eficaz. De modo preferido, uma dose diária, na faixa de 1-50 mg/ kg, em particular de 0,1 - 10 mg/kg, é empregada. Em um outro aspecto, uma dose diária, na faixa de 0,01 - 20 mg/kgm, é empregada. Em um outro aspecto da invenção, a dose diária será necessariamente variada, dependendo do hospedeiro tratado, em particular da via de administração, e da severidade  
20 da doença sendo tratada. Deste modo, a dosagem ótima pode ser determinada por aquele versado na técnica, que está tratando de qualquer paciente particular. Uma forma de dose única, tal que um comprimido ou cápsula, deverá conter, de modo usual, por exemplo, de 1-2 50 mg de ingrediente ativo.

25 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, como aqui antes definido para o uso em um método para o tratamento profilático ou terapêutico de um animal de sangue quente, tal que o homem.

Verificamos que os compostos definidos na presente invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, são inibidores de absorção de colesterol efetivos e, deste modo, apresentam valor no tratamento de estados de doença associados com condições hiperlipidêmicas.

Deste modo, de acordo com este aspecto da invenção, é provido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, como aqui antes definido para o uso como um medicamento.

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, como aqui antes definido na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, como aqui antes definido na produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

Neste caso, quando a produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou um efeito de redução de colesterol é citado, este refere-se, de modo apropriado, ao tratamento de condições hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal que o homem. Em adição, este refere-se ao tratamento de condições dislipidêmicas e distúrbios, tais que hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (alto LDL), hiperprebetalipoproteinemia (alto VLDL), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, e hipoalfalipoproteinemia (baixo HDL) em um animal de sangue quente, tal que

o homem. Além disso, este refere-se ao tratamento de diferentes condições clínicas, tais que aterosclerose, arterioesclerose, arritmia, condições hipertrombóticas, disfunção vascular, disfunção endotelial, falha cardíaca, doenças cardíacas coronarianas, doenças cardiovasculares, enfarte do miocárdio, angina pectoris, doenças vasculares periféricas, inflamação de tecidos cardiovasculares, tais que o coração, válvulas, vascularização, artérias e veias, aneurismas, estenose, restenose, placas vasculares, riscas graxas vasculares, leucócitos, monócitos e/ou infiltração de macrófago, espessamento íntimo, afinamento medial, trauma infeccioso e cirúrgico e trombose vascular, derrame e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal que o homem. Ele refere-se também ao tratamento de aterosclerose, doenças cardíacas coronarianas, enfarte do miocárdio, angina pectoris, doenças vasculares periféricas, derrame e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal que o homem.

A produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou de um efeito de redução de colesterol, também refere-se a um método para tratamento e/ ou prevenção de lesões ateroscleróticas, a um método para a prevenção da ruptura de placa e a um método de promoção de regressão de lesão. Além disso, ele refere-se a um método para inibir o acúmulo de monócitos -macrófagos em lesões ateroscleróticas, a um método para inibir a expressão de metaloproteinases de matriz em lesões ateroscleróticas, a um método para inibir a desestabilização de lesões ateroscleróticas, a um método para evitar a ruptura de placa e a um método para tratamento de angina instável.

A produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou de um efeito de redução de colesterol refere-se, além disso, a um método para o tratamento de sitosterolemia.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo podem

ser também de valor no tratamento ou na prevenção do mal de Alzheimer (vide, por exemplo, a WO 02/ 096415). Portanto, em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, para o uso no tratamento ou na prevenção do Mal de Alzheimer.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos podem ser de valor no tratamento ou prevenção de tumores associados a colesterol. Portanto, em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou pró-droga do mesmo, para o tratamento ou prevenção de tumores associados a colesterol.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal as, ou uma pró-droga dos mesmos podem ser também de valor no tratamento ou na prevenção da inflamação vascular (vide, por exemplo a WO 03/ 026644). Portanto, em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, para o uso no tratamento ou na prevenção da inflamação vascular.

De acordo com ainda uma outra característica deste aspecto da invenção, é provido um método para a produção de um efeito inibitório de absorção do colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreenda administrar ao referido 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 do mesmo.

A atividade inibitória de absorção do colesterol aqui antes definida pode ser aplicada como a única terapia, ou pode envolver, em adição a um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ ou

tratamentos. Um tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio da administração simultânea, seqüencial, ou separada dos componentes individuais do tratamento. De acordo com este aspecto da invenção, é provido um produto farmacêutico, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma 5 pró-droga do mesmo, como aqui antes definido, e um agente hipolipidêmico adicional para o tratamento conjunto de hiperlipidemia.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma 10 pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com inibidores de biossíntese de colesterol, ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas do mesmo. Inibidores de biossíntese de colesterol adequados incluem inibidores de HMG Co- A redutase, inibidores de síntese de esqualeno e inibidores de esqualeno epoxidase. Inibidores de 15 síntese de esqualeno adequados são, por exemplo, estatina 1, TAK 475 e compostos descritos na WO 200 501 122 84. Um inibidor de esqualeno epoxidase adequado é NB- 598.

Neste aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró- 20 droga do mesmo, pode ser administrado em associação com um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas do mesmo. Inibidores de HMG Co-A redutase adequados, sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos são estatinas bem conhecidas na técnica. Estatinas 25 particulares são fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina, e rosuvastatina, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo. Uma outra estatina particular é pitavastatina, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um

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

Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal  
10 farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é  
15 provido um método para a produção de um efeito de redução do colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido 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  
20 do mesmo 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 dos mesmos.

De acordo com ainda um outro aspecto da invenção, é provida  
25 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 do mesmo, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacologicamente

aceitável.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga dos mesmos.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit, que compreende:

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

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

15 c) um dispositivo de recipiente para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um kit, que compreende:

20 a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem unitária;

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

25 c) dispositivos de recipiente, contendo as referidas primeira e segunda formas de dosagem unitárias.

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido

o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um inibidor de HMG Co-A redutase, um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial, ou separada de um inibidor de metaloproteinase de matriz.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com um inibidor do ácido de bile ileal (IBAT) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo. Compostos adequados,

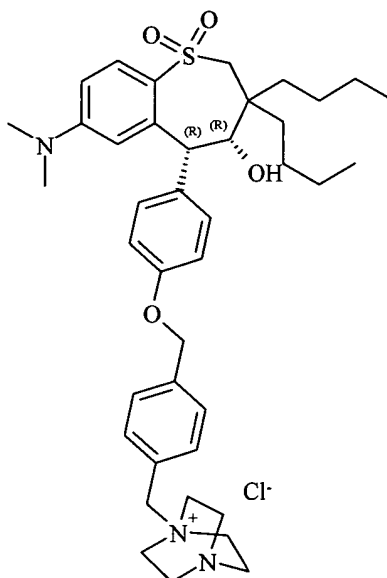
que possuem atividade inibitória de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção foram descritos, vide, por exemplo, os compostos descritos nas WO 93/ 160 55, WO 94/ 18183, WO 84/ 18184, WO 94/ 24087, WO 96 / 05188, WO 96/ 08484, WO 96/ 16051, WO 97/ 33882, 5 WO 98 / 07749, WO 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/ 0035889, WO/ 01/ 34570, WO 00/ 38725, WO 00/ 38726, WO 00/ 38727, WO 00/ 38728, WO 00 / 38729, WO 00/ 47568, WO 00/ 612568, WO 01/ 66533, 10 WO 01/ 68096, WO 01/ 68637, WO 02/ 08211, WO 02/ 50051, WO 03/ 018024, WO 03/ 04127, WO 03/ 04992, WO 03/ 061604, WO 04/020421, WO 04/ 076430, DE 19825804, WO 03/ 040127, WO 03/ 043992, WO 03/ 061604, WO 04/ 020421, WO 04/ 076430, DE 19825804, JP 10072371, US 50700103, EP 231 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, 15 EP 624 593, EP 624 59, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 e EP 1 070 703, WO 03/00020710, WO 03/ 022825, WO 03/ 022830, WO 03/ 022286, WO 03 /091232, WO 03/ 1006482, e EP 597 107 e os conteúdos destes pedidos de patente são incorporados a este a título referencial. Em particular, os exemplos citados destes pedidos de patente são incorporados a este, a título 20 referencial. De modo mais particular, a reivindicação 1 destes pedidos de patente é incorporada a este, a título referencial.

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 25 classe adequada de inibidores de IBAT são as 1,2,5-benzotiazepinas.

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

Um outro composto adicional, 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 a partir de qualquer um dos Exemplos 1-20 da WO 02/ 50051, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e os compostos dos Exemplos 1-120, que são incorporados a este, a título referencial. As reivindicações 1-15 do WO 02/ 50051 são também incorporadas a este, a título referencial. Um inibidor de IBAT particular, selecionado a partir da WO 02/ 500 51 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção, é selecionado a partir de qualquer um de:

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)- $\alpha$ -[N'-(carboximetil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,4,5-

tetraidro-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;

5 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;

10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N'-(2-sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

15 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-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)- $\alpha$ -[N'-(2-carboxietil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(5-carboxipentil) 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)- $\alpha$ -[N'-(2-carboxietil) carbamoil]benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo.

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com compostos da presente invenção é selecionado a partir de qualquer um dos Exemplos 1-44 da WO 03/ 00020710, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e os compostos dos Exemplos 1-44 são incorporados a este, a título referencial. As reivindicações 1-10 da WO 03/020710 são também incorporadas a este, a título referencial. Um inibidor de IBAT particular, selecionado a partir da WO 0003/ 020710 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção, é selecionado a partir de um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N'-(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)- $\alpha$ - [N'-(hidroxicarbamoilmetil) 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)- $\alpha$ -{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) - $\alpha$ -{N'-[2-(N'-piridin-2-ilureído) 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)- $\alpha$ -[N'-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil) carbamoil]benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

5 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{{(R)- $\alpha$ - [N'(2,3-diidroxipropil)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)- $\alpha$ - {N'-[2-(3,4-diidroxifenil)-2-metoxietil] carbamoil} benzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{{(R)- $\alpha$ - [N'-(2-aminoetil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

15 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{{(R)- $\alpha$ -[N'-(piridin-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)- $\alpha$ - [N'-(2-N,N-dimetilaminossulfamoiletil) carbamoil] benzil}-carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

20 ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

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

1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-[N-(R)- $\alpha$ -carboxybenzyl]carbamoylmetóxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[N-(R)- $\alpha$ -carboxybenzyl] carbamoylmetóxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

5 1,1-dioxo-3-(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl)carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-  
10 benzotiazepina;

3,5-trans-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

3,5-trans-1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(S)-5-  
15 phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

3,5-trans-1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(R)-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

20 3,5-trans-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

sal de amônia de 3,5-trans-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-sulfoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}

25 carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina;

sal de dietilamina de 1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-5-(S)-5-phenyl-7-methylthio- 8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboxymethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmetóxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina; e

1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-5-(R)-5-phenyl-7-methylthio- 8-(N-

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

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

5 Um inibidor de IBAT particular, para o uso em combinação com compostos da presente invenção, é selecionado a partir de qualquer um dos Exemplos 1-4 da WO 03/ 022830, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e os compostos dos Exemplos 1-4 são incorporados a este, a título referencial. As  
10 reivindicações 1-8 da WO 03/ 022830 são também incorporadas a este, a título referencial. Um inibidor de IBAT particular, selecionado a partir da WO 03/ 022830, para o uso em combinação com os compostos da presente invenção, é selecionado a partir de qualquer um de:

15 Sal de amônia de 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(carboximetil) carbamoil] benzil} carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina-1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-(N-{(R)- $\alpha$ - [N- (2- sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina

20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-{N-[ $\alpha$ -(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 farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo.

25 Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com os compostos da presente invenção é selecionado a partir de qualquer um dos Exemplos 1-39 da WO 03/ 022286, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do esmo, e os compostos dos Exemplos 1-39 são incorporados a este, a título referencial. As

reivindicações 1-10 da WO 03/ 022286 são também incorporadas a este, a título referencial. Um inibidor de IBAT particular, selecionado a partir da WO 03/ 022286 para o uso em combinação com os compostos da presente invenção, é selecionado a partir de qualquer um de:

- 5                    1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1-carbóxi-2-metiltio-etil) 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-((S)-1-carbóxi-2-(R)-hidroxipropil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-10 2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-carbóxi-2-metilpropil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 15                    1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ - [N- ((S)-1-carboxipropil)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)- $\alpha$ - [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)- $\alpha$ -[N-((S)-1-carbóxi-2-(R)-hidroxipropil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-25 tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -{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)- $\alpha$ -[N-((S)-

1-carboxietil) 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-((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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N-((S)-1-carbóxi-2-metilpropil)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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ - carbóxi-4-hidroxibenzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

Um inibidor de IBAT particular para o uso em combinação com compostos da presente invenção é selecionado a partir de um dos Exemplos 1-7 da WO 03/ 091232, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e os compostos dos Exemplos 1-7 são incorporados a este, a título referencial. As reivindicações 1-10 da WO 03/ 091232 são incorporadas a este, a título referencial. Um inibidor de IBAT particular, selecionado a partir da WO 03/ 091232 para o uso em combinação com compostos da presente invenção é selecionado a partir de um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ - [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)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(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)- $\alpha$ -{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-(carbamoilmetil) carbamoil] pirrolidin-1-iocarbonilmetil} 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)- $\alpha$ -{N-[2-(3,4,5-triidroxifenil)etil] carbamil} benzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-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-teteraidroxitetraidropirano-2-ilmetil)carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-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- tetraidroxitetraidropiran-2-ilmetil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo. Outros compostos adequados, que possuem atividade inibitória de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção são expostos na WO 03/106482.

Inibidores de IBAT, que possuem a estrutura acima para o uso em combinação com os compostos da presente invenção, são seleccionados a partir de qualquer um de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7- metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-((S)-

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)- $\alpha$ -[N'-((S)-1-carboxipropil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-2-metilpropil) carbamoil] -4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7- metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ [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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-3-metilbutil) 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)- $\alpha$ - [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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-2-hidroxipropil) 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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-2-metilsulfiniletil] 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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-2-mesiletíl]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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carbóxi-2-metoxietil]carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-

10 2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

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

15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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-  
20 8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-carboxietil] carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina.

25 ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

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

Em um aspecto particular da invenção, um inibidor de IBAT ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo é um inibidor de IBAT ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5                   Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do  
10 mesmo.

Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tratamento tal, que compreenda administrar ao referido animal uma  
15 quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, em administração simultânea, seqüencial ou separada, com uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

20                   De acordo ainda com um outro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em  
25 associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um kit, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmacêuticamente aceitável,

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

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit, que compreende:

5 a) um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, 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 do mesmo; em uma segunda forma de dosagem unitária; e

10 c) dispositivo de recipiente para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem unitárias.

De acordo com ainda um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit, que compreende:

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

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

c) dispositivo de recipiente para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem unitárias.

25 De acordo com ainda uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, junto com a administração simultânea, seqüencial, ou separada, de uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um inibidor de IBAT, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ou delta, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais, ou pró-drogas do mesmo. Agonistas PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta adequados, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais, ou pró-drogas dos mesmos são bem conhecidos na

técnica. Estes incluem os compostos descritos nos WO 01/ 12187, WO 01/ 12612, WO 99/ 62870, WO 99/ 62872, WO 99 / 62871, WO 98/ 57941, WO 01/ 40170, WO 01/ 40172, WO 02/ 085844, WO 02/ 096863, WO 03/ 051821, WO 03/051822, WO 03/ 051826, WO 04/000790, WO 04/ 000295, 5 WO 04/ 000294, PCT / GB 03/ 02584, PCT/ GB 03/ 02591, PCT / GB03/02598, J. Med. Chem. 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (em particular os compostos descritos nos pedidos de patente relacionados na página 634) e em J. Med. Chem., 2000, 43, 527, que são todos incorporados a este, a título referencial. De modo particular, um 10 agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta refere-se a muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS- 011), netoglitazone (MCC- 555), balaglitazone (DRF -2593, NN-2344), clofibrato, feofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato, gemcabene, pioglitazone, rosiglitazone, edaglitazone, LY- 293111, MBX - 2044, AVE - 0847, AVE- 8134, CLX - 15 0921, DRF - 10945, DRF - 4832, LY- 518674, naveglitazar (LY-818), LY- 9929, 641597, GW - 590735, GW- 677954, GW - 501516, metaglidazen (MBX - 102), T-131, SDX - 101 E -3030, PLX - 204, ONO - 5129, KRP- 101, R- 483 (BM 131258), TAK - 559, K-111 (BM170744), netoglitazone (MCC - 555; RWJ - 241947; isaglitazone), FK- 614 ou TAK - 654.

20 Em particular, um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta refere-se ao ácido (S)-2-etóxi-3-[4-(2-{4-metanossulfoniloxifenil} etóxi) fenil] propanóico (tesaglitazar) e a sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

25 Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo e de um agonista PPAR alfa e/ ou gama, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma  
5 quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou ma pró-droga do mesmo em administração simultânea, seqüencial ou separada, com uma quantidade eficaz de um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga  
10 do mesmo.

De acordo ainda com um outro aspecto da invenção, é provida 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 do mesmo, e um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, ou um  
15 sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um kit, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal  
20 farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo e um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é  
25 provido um kit, que compreende:

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

b) um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, ou um sal

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

c) dispositivos de recipiente para conter as referidas primeira e segunda formas de dosagem.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit, que compreende:

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

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

c) dispositivos de recipiente para conter as referidas primeira e  
15 segunda formas de dosagem unitárias.

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e de um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ou delta, ou de um sal farmaceuticamente  
20 aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

De acordo ainda com um outro aspecto da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma  
25 quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial, ou separada de uma quantidade eficaz de um agonista PPAR alfa, e/ ou gama e/

ou delta, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

5                   Em um outro aspecto da invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, com a  
10 administração simultânea, seqüencial ou separada de um agonista para o receptor HM 74A (receptor do ácido nicotínico). Agonistas do receptor HM 74A podem ser derivados do ácido nicotínico. Como aqui usado, o termo “derivado do ácido nicotínico “ compreende um composto, que compreende uma estrutura piridina-3-carboxilato ou uma estrutura pirazina 2-carboxilato.  
15 Exemplos de derivados do ácido nicotínico incluem o ácido nicotínico, niceritroll nicofuranose NIASPAN® e acipimox.

Agonistas do receptor HM 74A podem ser derivados do ácido antranílico, descritos na WO 200 5016867 e na WO-200 5016870.

20 Outros agonistas do receptor nicotínico são, por exemplo, os compostos descritos na WO 200 5011677, WO 200 403298 e WO 200 4033431.

Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga  
25 do mesmo e um agonista do receptor HM 74A ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de

um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em administração simultânea, seqüencial, ou separada, com uma  
5 quantidade eficaz de um agonista do receptor HM 74A, ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), ou  
10 um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um agonista do receptor HM 74A, ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

Em um outro aspecto da invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, com a  
15 administração simultânea, seqüencial ou separada de um mediador de transporte de colesterol reverso, isto é, um peptídeo (peptídeos Apo A-1 miméticos) ou de um mediador de molécula pequena de transporte de colesterol reverso, por exemplo aqueles descritos na Circ.2002; 105: 290, Cir. 2004. 109: 3215, Curr. Opinion in Lipidology 2004, 15: 645 ou na WO 200  
20 4094471.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um composto antiobesidade, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais

sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo um inibidor de lipase pancreática, por exemplo orlistat (EO 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 farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo rimonabant (EP 65354) e descritos na WO 01/ 70700 ou um antagonista de hormônio de concentração de melamina (MCH), ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo como descrito na WO 04 /004 726.

10 De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um derivado de ácido nicotínico, ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

15 Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com um agente de seqüestro da bile, ou com um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou pró-droga do mesmo. Agentes de seqüestro do ácido da bile incluem colestirilamina, colestipol e hidrocloreto de cosevelam.

20 Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou de uma pró-droga do mesmo e um agente de seqüestro da bile ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é

5  
10  
15  
20  
25

provido um método para a produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em administração simultânea, seqüencial ou separada, com uma quantidade eficaz de um agente de seqüestro do ácido da bile, ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou de uma pró-droga do mesmo.

10  
15  
20  
25

De acordo com um aspecto adicional da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um agente de seqüestro do ácido da bile, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

20  
25

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e de um agente de seqüestro da bile, ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou de uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

25

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, 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 farmacêuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas do mesmo, por exemplo, JTT- 705, torcetrapib (CP- 529414), Bay 194789, e

aqueles referidos e descritos no WO 05033082 ou no WO 00/ 38725, página 7, linha 22 - página 10, linha 17, que são incorporados a este, a título referencial.

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

Em ainda um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, em associação com moduladores, por exemplo GW-4064 e INT-747 de receptores nucleares, tais que farnesóide ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, podem ser 15 administrados no receptor X (FXR) ou em um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um composto de 20 fitosterol, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo estanóis. Um exemplo de análogos de fitosterol é FM-VP 4.

Em outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com outras terapias para o 25 tratamento de síndrome metabólica ou diabetes tipo 2 e suas complicações associadas, estes incluem drogas 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 da glicose prandial é repaglinida ou nateglinida.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com uma sulfonil uréia, por exemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), glicazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetoexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, gliexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida, e tolazamida. De modo preferido, a sulfonil uréia é glimepirida ou glibenclamida (gliburida). De modo mais preferido, a sulfonil uréia é glimepirida. Portanto, a presente invenção inclui a administração de um composto da presente invenção em conjunção com uma, duas ou mais terapias existentes, descritas neste parágrafo. As doses de outras terapias existentes para o tratamento de diabetes do tipo 2 e de suas complicações associadas serão aquelas conhecidas na técnica e aprovadas para o uso através de corpos reguladores, por exemplo o FDA, e podem ser encontradas no Orange Book, publicado pelo FDA. De modo alternativo, doses menores podem ser usadas como um resultado dos benefícios derivados a partir da combinação.

De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, com a administração simultânea,seqüencial ou separada de um ou mais dos agentes que se seguem, selecionados a partir do Grupo X:

➤ um composto anti-hipertensivo (por exemplo, altiazida,

- benztiazida, captopril, carvediol, clorotiazida sódica, hidrocloreto de clonidina, ciclotiazida, hidrocloreto de delapril, hidrocloreto de dilevazol, mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, hidrocloreto de guanfacine, metidopa, succinato de metoprolol, hidrocloreto de moexiprila, maleato de
- 5 monatepila, hidrocloreto de pelanserina, hidrocloreto de fenoxibenzamina, hidrocloreto de prazosina, primidolol, hidrocloreto de quinapril, quinaprilato, ramiprila, hidrocloreto de terazosina, candesartano, candesartano cilexetil, termisartano, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, e hidrocloreto de bevantolol);
- 10                   ➤ um inibidor de enzima de conversão de angioensina (por exemplo, alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenina, benazeprila, hidrocloreto de benazeprila, benazeprilato, benzoilcaptopril, captopril, captopril- cisteína, captopril- glutationa, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, delapril, delapril- diácido, enalapril, enalaprilato,
- 15 enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilato, ácido fosinoprilico, glicopril, hermofina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilatol libenzapril, lisinopril, liciumin A, liciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilato moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril,
- 20 perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreto de quinapril, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, hidrocloreto de espirapila, espiraprilato, espiroprila, hidrocloreto de espiroprila, temocapril, hidrocloreto de temocapril, teprotída, tradolapril, trandolaprilato, utibapril, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril e zofenoprilato);
- 25                   ➤ um antagonista de receptor de angotensina II (por exemplo, candesartano, candesartano cilexetil, losartano, vasartano, irbesartano, tasosartano, telmisartano e eprosartano);
- um bloqueador adrenérgico (por exemplo, tosilato de bretílio, mesilato de diidroergotamina, mesilato de entolamina, tartarato de

solipertina, hidrocloreto de zolertina, carvedilol ou hidrocloreto de labelatol); um bloqueador alfa adrenérgico (por exemplo, hidrocloreto de fenspirida, hidrocloreto de labelatol, proroxano e hidrocloreto de alfuzosina); um bloqueador beta adrenérgico (por exemplo, acebutolol, hidrocloreto de

5 acebutolol, hidrocloreto de alprenolol, atenolol, hidrocloreto de bunolol, hidrocloreto de carteolol, hidrocloreto de celipropol, hidrocloreto de cetamolol, hidrocloreto de cicloprolol, hidrocloreto de dexpropranolol, hidrocloreto de diacetolol, hidrocloreto de dilevalol, hidrocloreto de esmolol, hidrocloreto de exaprolol, sulfato de flestolol, hidrocloreto de labetalol,

10 hidrocloreto de levobetaxolol, hidrocloreto de levobunolol, hidrocloreto de metalol, metopropol, tartarato de metopropol, nadolol, sulfato de pamatolol, sulfato de penbutolol, practolol, hidrocloreto de propanolol, hidrocloreto de sotalol, timolol, maleato de timolol, hidrocloreto de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato de bisoprolol e nebivolol) ou um bloqueador andrenérgico

15 alfa/ beta misto;

➤ um estimulante andrenérgico (por exemplo um produto combinado de clorotiazida e metildopa, hidrocloreto de clonidina, clonidina, o produto combinado de clortalidona e hidrocloreto de clonidina e hidrocloreto de guanfacina):

20 ➤ bloqueador de canal, por exemplo um bloqueador de canal de cálcio (por exemplo, maleato de cletiazem, besilato de amlopidina, israpidina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, hidrocloreto de teludipina, hidrocloreto de diltiazem, belfosdil, hidrocloreto de verapamila ou fostedil);

25 ➤ um diurético (por exemplo, o produto combinado de hidroclotiazida e de espironolactona e o produto combinado de hidroclorotiazida e triamterene);

➤ agentes antianginais (por exemplo, besilato de amlopidina, maleato de amlopidina, hidrocloreto de betaxolol, hidrocloreto de bevantolol,

hidrocloro de butoprosina, carvedilol, maleato de cinepazt, succinato de metopropol, molsidomina, maleato de monatepila, primidolol, hidrocloro de ranolazina, tosifeno ou hidrocloro de verapamila);

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

          ➤ anticoagulantes (selecionados a partir de argatrobano, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, liapolato sódico, mesilato de nafamostat, fenprocumona, tinzaparina sódica, e varfarina 15 sódica);

          ➤ agentes antitrombóticos (por exemplo, hidrocloro de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparóide sódico, hidrocloro de dazoxibeno, sulfato de efegatrano, enoxaparina sódica, fluretofeno, ifetrobano, ifetrobano sódico, lamifibano, hidrocloro de 20 lotrafibano, napsagatrano, acetato de orbofibano, acetato de roxifibano, sibrafibano, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab e zolimomab aritox);

          ➤ antagonistas de receptor de fibrinogênio (por exemplo, acetato de roxifibano, fradafibano, orbofibano, hidrocloro de lotrafibano, tirofibano, xemilofibano, anticorpo monoclonal 7E3 e sibrafibano);

25           ➤ inibidores de plaqueta (por exemplo, cilostezol, bissufato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sódico, hidrocloro de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometamicina, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona e piroxicam, dipiridamol);

          ➤ inibidores de agregação de plaqueta (por exemplo,

acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprostone cálcico, itezigrel, lifarizina, hidrocloreto de lotrafibano, acetato de orbofibano, oxagrelato, fradafibano, orbofibano, triofibano e xemilofibano);

➤ agentes hemorreológicos (por exemplo pentoxifilina);

5 ➤ inibidores de coagulação associados a lipoproteína;

➤ inibidores de Fator VII a;

➤ inibidores de Fator Xa;

10 ➤ heparinas de baixo peso molecular (por exemplo, eoxaparina, nardroparina, dalteparina, cetroparina, parnaparina, reviparina e tinzaparina);

➤ inibidores de esqualeno sintase;

15 ➤ agonistas do receptor X do fígado (LXR), por exemplo GW-3965 e aqueles descritos nos WO 00224632, WO 00103705, WO 02090375 e WO 00054759 (reivindicação 1 e exemplos citados destes quatro pedidos são incorporados a este, a título referencial);

20 ➤ inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo microssômico, por exemplo implitapida, CP-346086, JTT- 130, BMS - 201038, R- 103757 e aqueles descritos nos WO 05/ 021486, WO 003004020, WO 03002533, WO 00002083658 e WO 00242291 (reivindicação 1 e os exemplos citados destes quatro pedidos são incorporados a este, a título referencial);

25 ➤ indutor de expressão de ApoA1, por exemplo aqueles descritos na WO 2005032559 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou de um sal

farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um composto a partir do Grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

5 Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para produzir um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreenda administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, 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 do mesmo.

15 De acordo com um aspecto adicional da invenção, é provida 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 do mesmo, e um composto do grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

20 De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um composto do Grupo X, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

25 Em adição a seu uso em medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, são também úteis como ferramentas

farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores de absorção de colesterol em animais de laboratório, tais que gatos, cachorros, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da busca quanto a novos agentes terapêuticos.

O que foi descrito acima com relação à terapia combinada com um composto da fórmula (I) e ao uso de um composto da fórmula (I) para o tratamento ou a profilaxia de várias doenças e condições, aplica-se também ao composto (I2).

Muitos dos intermediários aqui descritos são novos e são, deste modo, providos como uma característica adicional da invenção. Por exemplo, os compostos da fórmula (XVI) apresentam atividade de inibição de absorção de colesterol, quando testados no ensaio de teste *in vitro* acima referido, e são, deste modo, reivindicados como uma característica adicional da invenção.

Deste modo, em uma outra característica da invenção, é provido um composto da fórmula (XVI), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga dos mesmos.

Portanto, de acordo com um aspecto adicional da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (XVI), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um composto da fórmula (XVI), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, para o uso em um método para tratamento profilático ou terapêutico de um animal de sangue quente, tal que o homem.

Deste modo, de acordo com este aspecto da invenção, é

provido um composto da fórmula (VI), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, para o uso como um medicamento.

5 De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (XVI), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de inibição de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

10 De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (XVI) ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso no tratamento de condições hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal que o homem.

15 De acordo com uma característica adicional deste aspecto da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de inibição de absorção de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreenda administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (XVI), ou  
20 um sal farmacêuticamente aceitável, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

De acordo com uma característica adicional deste aspecto da invenção, é provido um método para tratamento de condições hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal que o homem, que  
25 esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (XVI), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

Nas outras características das composições farmacêuticas,

processo, método, uso e manufatura do medicamento, aplicam-se também as modalidades alternativas e preferidas dos compostos da invenção.

### Exemplos

5 A invenção será agora ilustrada nos Exemplos não limitativos que se seguem, nos quais técnicas convencionais, conhecidas daquele versado na técnica da química e técnicas análogas àquelas descritas nestes Exemplos podem ser usadas, quando apropriado, e nas quais, a não ser que mencionado de outro modo:

10 (i) as evaporações foram executadas através de evaporação rotativa, *in vacuo*, e os procedimentos de elaboração foram executados após a remoção dos sólidos residuais, tais que agentes de secagem, através de filtração;

15 (ii) todas as reações foram executadas sob uma atmosfera inerte, em temperatura ambiente, de modo típico na faixa e 18-25°C, com solventes da classe de HPLC sob condições anidras, a não ser que mencionado de outro modo;

(iii) cromatografia de coluna (através de procedimento de cintilação) foi executada em sílica gel de 40- 63  $\mu\text{m}$  (Merck);

20 (iv) os rendimentos são fornecidos apenas a título ilustrativo e não são necessariamente o máximo obtenível;

(v) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram confirmadas, de modo geral, através de ressonância magnética nuclear (RMN) (geralmente próton) e técnicas espectrais de massa; os valores de desvio químico de ressonância magnética foram medidos em  $\text{CDCl}_3$  (a não ser que mencionado de outro modo) em escala delta (ppm abaixo de tetrametil silano); os dados de próton são cotados, a não ser que mencionado de outro modo; os espectros foram registrados em um espectrômetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus- 400 MHz, Varian Unity plus- 600 MHz, ou Varian Inova-500 MHz, e a não ser que mencionado de outro modo, os dados

estavam registrados em 400 MHz; as multiplicidades de pico são apresentadas como se segue:

s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; t, tripleto; tt, triplo tripleto; q, quarteto; tq triplo quarteto; m, multipletto; br, amplo; Abq, AB quarteto; Abd, AB dubleto, Abdd, AB dubleto de dubletos; dABq, dubleto de quartetos AB;

Os espectros de massa foram registrados nos instrumentos que se seguem: espectrômetros de massa LCT, QTOF, ZQ, todos de Waters.

LC-MS:

10 A separação foi executada usando Módulos da Série Agilent 1100 ou uma bomba Waters 1525 em um Synergi MAX- RP (Phenomenex) C12 3 x 50 mm, 4  $\mu$ m, com eluição gradiente.

As amostras foram injetadas usando um Waters 2700 Sample Manager.

15 Fases Móveis:

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

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

20 Os espectros de massa foram registrados com um Waters ZQ 2000 ou Waters ZMD, equipado com uma interface de eletropulverização, deslocamento positivo e modo de ionização negativo. Os espectros UV foram coletados através de um Agilent 1100 PDA ou Waters 2996 DAD e um sinal de dispersão luminosa evaporativa (ELS) através de um Sedere Sedex 55 ou  
25 75.

A coleta e a avaliação dos dados foram executadas usando um software MassLynx.

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

massa de retenção. A não ser que mencionado de outro modo, o íon em massa cotado é (MH<sup>+</sup>).

A não ser que detalhes adicionais sejam especificados no texto, a cromatografia líquida de alto desempenho analítica (HPLC) foi executada em Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C<sub>8</sub>, 7 µm 9 Akzo Nobel); MeCN e acetato de amônio 10 mM em água deionizada como fases móveis, com composição adequada;

(vii) os intermediários foram geralmente inteiramente caracterizados e a pureza foi avaliada através de cromatografia de camada delgada (TLC), HPLC, infravermelho (IV), análise de MS ou RMN;

(viii) em que as soluções foram secadas com sulfato de sódio como o agente de secagem; e

(ix) as abreviações que se seguem podem ser usadas como antes ou a seguir:

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

### **Exemplo 1**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxiethyl}tio}-1-**

**(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil)glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina**

A uma solução agitada do ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acético (Método 2) (15, 7 mg, 0,031 mmol) em DMF (2 ml, seco) foi adicionada N- metil morfolina (10 µl, 0,091 mmol). TBTU (13,1 mg, 0,041 mmol) e DMF adicional (2 ml) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada a 30°C durante 5 minutos. Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina (7,1 mg, 0,031 mmol) (Método 7) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 2 horas. A formação da cetona e do composto do título foi confirmada. M/ z: 716, 57 (M-1). Sem purificação adicional, metanol (6 ml) e boroidreto de sódio (16, 1 mg, 0,043 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 20 minutos. Acetato de amônio (85, 5 mg) foi adicionado. O metanol foi removido sob pressão reduzida e a solução de DMF remanescente foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 55% de MeCN em NH<sub>4</sub>Oac foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e o MeCN foi removido, sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído entre EtOAc e água, e a fase aquosa foi acidificada ao pH de 2 com KHSO<sub>4</sub> (2 M). 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 ACN e água. Após a liofilização, o composto do título foi obtido. RMN H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>): 0, 69 - 1,67 (m, 13 H), 2, 76- 2,91 (m, 2H), 2, 98-3,11 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,40 - 4, 47 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,55-4,64 (m, 1H), 5,00 (b, 1H), 5,54 (b, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6, 96 (d, 3 H), 7,08 - 7,16 (m, 3H), 7, 18 - 7,24 (m, 2H), 7, 34 (d, 2 H), 8,07 (d, 1H), 8, 19 (t, 1H), 12, 51 (b, 1H). M/ z: 718, 57 (M-1).

**Exemplo 2**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-**

**fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil)glicol-3-ciclo-hexil-D-alanina**

A uma solução do ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acético (0,020 g, 0,040 mmol em DMF (1 ml) foi adicionada N-metilmorfolina (0,010 g, 0,099 mmol) seguida pela adição de 3,4-diclorofenol (0,008 g, 0,051 mmol) e TBTU (0,013 g, 0,040 mmol). Após 2 horas, o intermediário 3,4-diclorofeniléster (3,4-diclorofenil {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetato) havia sido formado. Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina (0,011 g, 0,048 mmol) e cloreto de lítio (0,025 g, 0,593 mmol) foram adicionados e a mistura foi deixada em agitação, em temperatura ambiente, durante 2 horas. Metanol (1 ml) foi adicionado, seguido pela adição de NaBH<sub>4</sub> (0,022 g, 0,593 mmol). A conversão completa para o álcool correspondente havia sido obtida dentro de 5 minutos. A mistura foi purificada através de HPLC preparativo usando um eluente de 10-50% de CH<sub>3</sub>CN em tampão NH<sub>4</sub>Oac 0,1 M. A secagem por congelamento das frações puras forneceu o composto desejado. RMN <sup>1</sup>H [((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz] δ 0,72- 1,66 (m, 13 H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2, 69-2,89 (m, 6H), 3,73 (d, 2H), 4,09 - 4, 15 (m, 1H), 4, 22 (d, 1H), 4, 48 (s, 2H), 4,59-4,67 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,95 - 7,34 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 8,22 (t, 1H).

**Exemplo 3****N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil)glicil-D-lisina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) (553,4 mg, 0,095 mmol) em DCM (2 ml) foram adicionados EDC (24,2 mg, 0,13 mmol) e hidrocloreto de terc-butila N<sup>6</sup>- (terc-butoxicarbonil)-D-lisinato (38,8 mg, 0,11 mmol). DMAP (12,5 mg, 0,10 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora. A formação do

intermediário foi confirmada: M/ z: 849, 58 (M + 1) e 847, 69 (M -1). DCM adicional (3 ml) e TFA (2 ml) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 1,5 horas. A análise com LC-MS apresentou hidrólise completa, Mz: 643, 46 (M + 1). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em metanol (4 ml). Boroidreto de sódio (38,8 mg, 1,03 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 30 minutos. Acetato de amônio (80 mg) foi adicionado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 60 % de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>OAc 0,1 M foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e liofilizadas de modo a fornecer o composto do título.

RMN H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,07- 1,65 (m, 8H), 2,54-2,72 (m, 2H), 2,75-2,96 (m, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 3,64 - 3, 72 (m, 2H), 3,72 - 3, 78 (m, 1H), 4,24 (bd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4, 49 (s, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 5,00 (b, 1H), 5, 74 (b, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 3H), 7,08 - 7, 16 (m, 3H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8, 38 (t, 1H). M/ z: 693, 52 (M-1).

#### **Exemplo 4**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroietil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil)glicil-3-metil- D-valina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicina (53,4 mg, 0,095 mmol) em DMF (5 ml) foram adicionados N-metil morfolina (35 µl, 0, 32 mmol) e 3,4-diclorofenol (19 mg, 0, 12 mmol). TBTU (35 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. 3-metil-D-valina (14,4 mg, 0, 11 mmol) e cloreto de lítio (35,7 mg, 0,84 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 2, 5 horas. A formação da cetona do composto do título foi confirmada, M/ z: 678, 24 (M+ 1) e 676, 26 (M-1). Metanol (4 ml) e

boroidreto de sódio (94,7 mg, 2,5 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 30 minutos. Acetato de amônio (115 mg) foi adicionado e algum do solvente foi removido sob pressão reduzida. A solução de DMF remanescente foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 60 de MeCN em NH<sub>4</sub>Oac 0,1 M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e o MeCN foi removido sob pressão reduzida. A solução de água remanescente foi diluída com DCM. A fase aquosa foi acidificada com KHSO<sub>4</sub> (2M) para um pH de cerca de 2. 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 MeCN e água. Após a liofilização, foi obtido o composto do título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,84 -0,89 (s, 9H), 2,75 -2,92 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (M, 2H), 3,79 (d, 2H), 4,01 (bd, 1H), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 5,00 (b, 1H), 5,48 (b, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 3H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,57 - 7,91 (m, 1H), 8,24 (bt, 1H).

M/z: 678, 21 (M-1).

### Exemplo 5

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidina-2-il] fenóxi} acetil) glicil -b,b- dimetil-D-fenilalanina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidina-2-il] fenóxi} acetil (55,6 mg, 0,098 mmol) em DMF (4 ml) foram adicionados N-metilmorfolina (45 µl, 0,41 mmol) e 3,4-diclorofenol (21 mg, 0,13 mmol). TBTU (39 mg, 0,12 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Trifluoroacetato de ββ-dimetil-D-fenilalanina (37,4 mg, 0,12 mmol) e cloreto de lítio (45 mg, 1,06 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 3 horas. A formação da cetona do composto do

título foi confirmada; M/z: 740,25 (M + 1) e 738, 32 (M-1). Metanol (4 ml) e boroidreto de sódio (94, 7 mg, 2,5 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora. Acetato de amônio (115 mg) foi adicionado e algum do solvente foi removido sob pressão reduzida. A solução de DMF remanescente foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 70% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>OAc foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e o MeCN foi removido sob pressão reduzida. A solução de água remanescente foi diluída com DCM. A fase aquosa foi acidificada com KHSO<sub>4</sub> (2 M) a um pH de cerca de 2. 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 MeCN e água. Após a liofilização, foi obtido o composto do título.

RMN H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>): 1,27 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 2H), 2,97- 3,11 (m, 2H), 3,58-3, 82 (m, 2H), 4, 22 (b, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 4H), 4, 59 (b, 2H), 5,00 (b, 1H), 5,43 (b, 1H), 6,58 - 6,63 (m, 1H), 6,91-6,99 (m, 3H), 7,06 - 7,15 (m, 4H), 7,17 - 7, 25 (m, 4H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,82 (b, 1H), 8,18 (t, 1 J). M/ z: 740, 35 (M-1).

### **Exemplo 6**

**N-[[4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[[2-(2R)-2-hidróxi-2-(5,6,7,8-tetraidronatalen-2-il)etil]tio]-4-oxoazetidín-2-il)fenóxi]acetil] glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina**

A uma solução do ácido [4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[[2R ou S)-2-hidróxi-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) etil]tio]-4-oxoazetidín-2-il) fenóxi] acético (0,021 g, 0,04 mmol) em DMF (0,5 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N- metil morfolina (0,010 g, 0,10 mmol) seguido pela adição de 4-clorofenol (0,007 g, 0,05 mmol) e TBTU (0,013 g, 0,04 mmol). Após 1 hora, a conversão completa do intermediário de 4-clorofeniléster (4-clorofenil[4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[[2R)-2- hidróxi-

2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) etil]tio}-4-oxoazetidín-2-il) fenóxi] acetato) havia sido obtido. Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina (0,012 g, 0,05 mmol) e cloreto de lítio (0,026 g, 0,60 mmol) foram adicionados e a mistura foi deixada em agitação, em temperatura ambiente, durante três dias. A conversão completa para o produto desejado havia agora sido obtida. A mistura foi purificada através de HPLC preparativo usando um eluente de 0-45% de CH<sub>3</sub>CN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0, 1 M. A secagem por congelamento das frações puras forneceu o composto desejado.

RMN <sup>1</sup>H [ (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz] δ 0,70 - 1,68 (m, 17H), 2,58 - 2,66 (m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,73 (d, 2H), 4,09 - 4,15 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,90 - 7,34 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,22 (t, 1H).

### Exemplo 7

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxi}etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina**

O composto do título foi obtido como um diastereômero puro, quando da separação de uma mistura diastereomérica a 50:50 de N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxi}etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina usando as condições que se seguem: Coluna R, R-Whelk-O1, 250 X 21,2 mm, tamanho de partícula 10 µm, fase móvel Heptano/ EtOH/ HCO<sub>2</sub>H a 70/ 30/0,1, fluxo 15 ml/ minuto, detecção 254 nm, concentração da amostra de 9,5 mg/ ml em heptano /etanol a 70/ 30. O diastereômero do título na segunda eluição neste sistema.

RMN <sup>1</sup>H [ (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz] δ 0,72 -1,69 (m, 13 H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 2,72 - 2,90 (m, 6 H), 3,75 (d, 2H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,58 - 4,64 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,94 - 7,34 (m, 1H), 8,02 - 8,06 (m, 1H), 8,17 - 8,23 (m, 1H).

**Exemplo 8**

**Amoniato de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2 (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il]fenóxi}acetil) glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina**

5 N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R)-2-{{terc-butil(dimetil) silil}óxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etyl] tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il]fenóxi} acetil) glicil-3-ciclo-hexil- D-alanina (16 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em 2 ml de THF seco, sob atmosfera inerte. HOAc (0,011 ml, 0,19 mmol) e TBAF (1 M em THF, 0,200 ml, 0,20 mmol) foram adicionados e a

10 mistura foi agitada durante o fim de semana. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativo em uma coluna C8 (300 x 25 mm) usando um gradiente de 20 % a 35% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0,1 M como o eluente. A fração do produto foi liofilizada pára fornecer 13,5 mg. O sólido foi dissolvido em MeOH (1ml) e processado

15 através de uma coluna de troca de cátion (400 mg ISOLUTE® scx- coluna, IST) previamente equilibrada com amônia em MeOH. MeOH foi usado como o eluente e a fração do produto foi concentrada, diluída com água e liofilizada. O composto do título foi obtido. M/z: 718 (M-1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,70 - 0,92 (m, 2H), 1,01 - 1,20 (M, 3H), 1,21 - 1,44 (M, 2H), 1,46 - 1,77 (M, 6H), 2,82 - 2,96 (M, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,99 - 4,09 (M, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,62 (t, 1H), 5,04 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 3H), 7,11 - 7,20 (m, 3H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,70 - 7,79 (m, 1H), 8,29 (t, 1H).

**Exemplo 9**

25 **N-({4-[(2R,3R)-3-{{2R ou S)-2- (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl] tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il]fenóxi}acetil) glicil-3-metil-D-valina**

A uma solução de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etyl]tio}-1-(4-

fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-valina (8 mg, 0,010 mmol) em THF (2 ml, seco) foram adicionados ácido acético (6 µl, 0,104 mmol) e TBAF (1M em THF, 104 µl, 0,104 mmol). A mistura da reação foi agitada durante o fim de semana. TBAF adicional (1M em THF 5,4 µl, 0,0054 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235/ 285 nm. Um gradiente de 20 a 65% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer um sólido branco. O composto obtido foi dissolvido em MeOH e processado através de uma coluna de troca de cátion (400 mg SCX, produto SPE). A coluna foi previamente equilibrada com uma solução de 25% de amônia: MeOH (1: 3, 3 ml), e lavada com MeOH (3 ml). Este procedimento foi repetido mais uma vez, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido e MeCN e água. Após a liofilização, o composto do título foi obtido. RMN H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0, 81 (s, 9H), 2, 79 - 2,92 (M, 2H), 3,03 - 3,10 (m, 2H), 3,63-3,89 (m, 3H), 4, 26 (b, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 4, 59 (t, 1H), 4,99 (d, 1H), 6, 61 (d, 1H), 6,94-6,99 (m, 3H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,17 -7,23 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,31 (bs, 1H). M/ z: 678, 34 (M-1).

### **Exemplo 10**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il] fenóxi}acetil) glicil-D-valina**

A uma solução de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-[[terc-butil(dimetil) silil]óxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenóxi}acetil)glicil-D-valina (20,0 mg, 0,025 mmol) em THF (2 ml, seco) foram adicionados ácido acético (10,4 µl, 0,250

mmol) e TBAF (1M em THF, 268 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite. TBAF adicional (25,6 µl, 0,026 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235/ 285 nm. Um gradiente de 20 a 60% de MeCN em um tampão de NH<sub>4</sub>AOc 0,1 M foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi acidificado com KHSO<sub>4</sub> (2M) para o pH 3 e extraído a partir de DCM. A fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH e processado através de uma coluna de troca de cátion (400 mg SCX, produto SPE). A coluna foi previamente equilibrada com 25% de solução de amônia: MeOH (1: 3; 3 ml) e lavada com MeOH (3 ml). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeCN e água e liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (400 MHz, DMDO-d<sub>6</sub>): 0, 72- 0,76 (m, 6H), 1,94 - 2,02 (m, 1H), 2,79 - 2,91 (m, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,98 - 4,07 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4, 49 (s, 2H), 4, 58 (t, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,44 (bs, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,93 -7,00 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 3H), 7,17- 7,24 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,23 (t, 1H). M/z: 664, 38 (M-1).

### 20 **Exemplo 11**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi}etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]-fenóxi}acetil) glicil-4-ciano-D-fenilalanina**

A uma solução de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-[[terc-butil (dimetil) silil]oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-4-ciano- D-fenilalanina (22,2 mg, 0,026 mmol) em THF (2 ml, seco) foram adicionados ácido acético (15 µl, 0,260 mmol) e TBAF (1 M em THF, 273 µl, 0,273 mmol). A mistura da reação foi agitada durante o fim de semana. O solvente foi removido sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235/285 nm. Um gradiente de 20 a 75% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas. A maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,82- 2,98 (m, 4H), 3,05 - 3, 16 (m, 2H), 3, 64 - 3,79 (m, 2H), 4,24 (bd, 1H), 4,42 - 4, 49 (m, 3H), 4, 50 (s, 2H), 4,61 (bt 1H), 5,03 (bd, 1H), 5,46 (bs, 1H), 6,64 (d, 1H), 6, 94 - 7,02 (m, 4H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 7,2- 7,25 (m, 2H), 7,38 (dd, 4H), 7,70 (d, 2H), 8,19 - 8,24 (m, 2H). M/z: 737 (M - 1).

### 10 Exemplo 12

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2- hidroxietil} tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil -N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>- dimetil-L-lisina.**

A uma solução de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R)-2- (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil} tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil- N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>- dimetil-L-lisina (11,0 mg, 0,013 mmol) em MeCN (1 ml) foram adicionados tris(trifluorometanossulfonato) de escândio (Sc(Otf)<sub>3</sub>), 5mg, 0,00102 mmol) e água (2 µl, 0,131 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 3 horas. Sc(Otf)<sub>3</sub> adicional (0,7 mg, 0,00142 mmol) e água (2 µl, 0,131 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 1 hora. Tris(trifluorometanossulfonato) de escândio adicional (6,0 mg, 0,01219 mmol) e água (4 µl, 0,262) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora. Tampão de acetato de amônio (1 M, 1 ml) foi adicionado. A solução resultante foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C\*, UV 235/ 285 nm. Um gradiente de 20 a 43% de MeCN foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,21 - 1,31 (m, 2H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1, 51 - 1, 60 (m, 1H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 2, 16 (s,

6H), 2,25 (bs, 2H), 2, 81 - 2,94 (m, 2H), 3,01 - 3, 15 (m, 2H), 3, 78 (d, 2H), 4,07 (bs, 1H), 4, 25 (d, 0, 5 H), 4, 26 (d, 0,5 H), 4,44 - 4,50 (m, 2H), 4, 52 (s, 2H), 4, 59- 4,66 (m, 1H), 5,01 - 5,05 (b, 1H), 6, 64 (dd, 1H), 6, 97-7,02 (m, 3H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,98 (bs, 1H),  
5 8,26 (t, 1H).

M/z: 721, 40 (M-1)

### **Exemplo 13**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi}etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetid-2-il]fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-isovalina**  
10

A uma solução de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetid-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-isovalina (10,3 mg, 0,013 mmol) em THF (2 ml, seco) foram adicionados ácido acético (8 µl, 0,140 mmol) e TBAF (1M em THF, 145 µl, 0,145 mmol) e a mistura da reação foi agitada durante todo o fim de semana. Ácido acético adicional (4 µl, 0,070 mmol) e TBAF (1 M em THF, 73 µl, 0,073 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Ácido acético adicional (8 µl, 0,140 mmol) e TBAF (1 M em THF, 145 µl, 0,145 mmol)  
15 foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235/ 285 nm. Um gradiente de 20 a 70% de MeCN em NH<sub>4</sub>Oac foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida.  
20 O remanescente foi acidificado com KHSO<sub>4</sub> (2M) para o pH de 3, e extraído a partir de DCM. A fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 ml) e processado através de uma coluna de troca de cátion (400 mg SCX, produto SPE). A coluna foi previamente equilibrada com uma solução de amônia a 25%: MeOH (1:3, 3 ml) e lavada com MeOH (3 ml). O solvente  
25

foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeCN e água e liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0,78 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,79 - 2,90 (m, 2H), 3,03 - 3,10 (m, 2H), 3, 72 (d, 2H), 4, 21 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4, 49 (s, 2H), 4,58 (bt, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,43 (bs, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 3H), 7,08 - 7,156 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (2H), 7,34 (d, 2H), 7,77 (bs, 1H), 8,19 (bt, 1H). M/ z: 678, 32 (M -1).

#### **Exemplo 14**

**N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2- hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}acetil) glicilglicina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R, 3|R)-3-[(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil) silil]oxi} -2- (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicilglicina (22,0 mg, 0,030 mmol) em MeCN foram adicionados tris(trifluorometanossulfonato) de escândio (0,1 mg, 2  $\mu$ mol)) e água (3  $\mu$ l). A mistura da reação foi agitada durante 1 hora. Adicional (0,5 mg, 10,2  $\mu$ mol) foi adicionado. A mistura da reação foi agitada durante a noite. LC-MS apresentou destilação completa. Tampão de  $NH_4Oac$  (0,1 M, 1 ml) foi adicionado. A solução foi purificada em HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 70% de MeCN em um tampão de  $NH_4OAc$  0,1 M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído a partir de DCM. A fase aquosa foi acidificada para o pH 3 com  $KHSO_4$  (2 M). As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em ACN e água e liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2,77 -2,92 (m, 2H), 2,99 - 3,11 (m, 2H), 3,67 (b, 2H), 3, 75 (d, 2H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,44 (dt, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 5,00 (b, 1H), 5,45 (b, 1H), 6, 61 (dd, 1H), 6,96 (d, 3H), 7,06 - 7,16 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7, 34 (d, 2H), 8,08 (b, 1H), 8, 28 (t, 1H). M/ z: 622, 23 (M -1).

**Exemplo 15****Ácido (R)-3-ciclo-hexil-2-[2-(2-{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)-2-hidróxi-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidín-2-il]-fenóxi}-acetilamino)-acetilamino]-propiónico**

5 A uma solução de {4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidín-2-il]-fenóxi-acético (33 mg, 0,065 mmol) em DMF (3 ml), em temperatura ambiente, foram adicionados N-metilmorfolina (22  $\mu$ l, 0,198 mmol) e TBTU (22 mg, 0,069 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos antes que fosse adicionado o

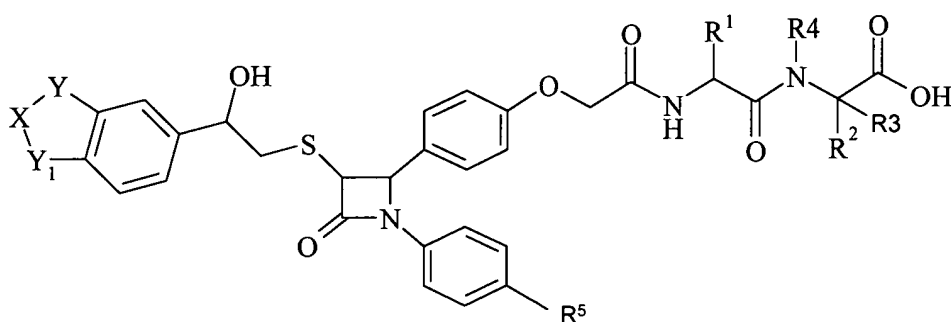
10 ácido (R)-2- (2-amino-acetilamino)-3-ciclo-hexil- propiónico (15 mg, 0,066 mmol). Após 2 horas e 30 minutos, a reação foi subitamente resfriada através da adição de água (1 ml). A mistura foi diluída com MeOH (1 ml) e então foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,925 mmol). Após 15 minutos, a reação foi subitamente resfriada através da adição de HCL 1 M (3 ml) e a solução

15 resultante foi purificada através de HPLC preparativo usando um gradiente de 0-60% de MeCN em um tampão de acetato de amônio 0,1 M como eluente.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  0,71-0,95 (m, 2H), 1,00-1,72 (m, 11 H), 2,80- 2,90 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,77 (d, 2H), 4,12 - 4,21 (m, 1H), 4,24-4, 29 (m, 1H), 4,42 - 4,55 (m, 4H), 4, 59 - 4, 68 (m, 1H), 4, 99 -

20 5,05 (m, 1H), 6,67- 6,77 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,05-7,27 (m, 5H), 7, 32 - 7, 41 (m, 2H), 7,94 - 8,02 (m, 1H), 8,20- 8,28 (m, 1H).

Os compostos que se seguem forma preparados através do procedimento do Exemplo 8, mas em que diferentes grupos de proteção podem ser usados.



X	Y	Y <sub>1</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	ciclo-hexila	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	ciclo-hexila	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-OH	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	ciclo-hexila	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl

CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-OH	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	ciclo-hexila	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-OH	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	ciclo-hexila	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	R <sub>2</sub> ,R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>

### Métodos para a preparação de materiais de partida

#### **N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicina**

5 A uma solução agitada do ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}} acético (166,20 mg, 0,33 mmol) em DCM (10 ml) foram adicionados EDC (71,5 mg, 0,37 mmol) e hidrocloreto de glicinato de terc-butila (65,8 mg, 0,39 mmol). DMAP (21,7 mg, 0,18 mmol) foi adicionado e a

10 mistura da reação foi agitada por 3,5 horas. A formação do éster terc-butílico do composto do título foi confirmada, M/z: 619 (M-1). TFA (5 ml) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora e 15 minutos. LC-MS apresentou a hidrólise completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida, tolueno foi usado de modo a auxiliar a remoção de TFA. O resíduo

foi purificado através de HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 65% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>OAc foi usado como eluente. O MeCN foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa remanescente foi diluída com DCM. A fase aquosa foi acidificada para um pH de cerca de 2 com KHSO<sub>4</sub> (2M). As fases foram separadas e a fase orgânica foi passada através de um separador de fase. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título.

RMN H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,17 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 4,19- 4,28 (m, 2H), 4, 29 (d, 1H), 4, 48 (s, 2H), 4, 60 (t, 2H), 5,13 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 7, 16- 7,23 (M, 2H), 7, 33 (d, 2H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 12,55 (bs, 1H). M/z: 565,20 (M+ 1) e 563,22 (M-1).

**Ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acético**

A uma solução agitada de (4-{(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il) ditio-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi) acetato de terc-butílica (50,0 mg, 0,090 mmol) em acetona (6 ml) e água (0,8 ml) foi adicionada trifenílfosfina (33,3 mg, 0,013 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 15 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o tiol bruto foi dissolvido em DCM (1ml). Et<sub>3</sub>N, (30 µl, 0, 2 mmol) foi adicionado. Após 5 minutos, 2-cloro-1-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etanona (37, 2 mg, 0, 19 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Trifenílfosfina adicional (11, 6 mg, 0,04 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 µl, 0,07 mmol) e 2-cloro-1-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etanona (7,2 mg, 0, 04 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora. A formação do éster terc-butílico do composto do título foi confirmada. M/z: 564, 24 e 562,21 (M-1). À solução de DCM da reação prévia foi adicionado TFA (6 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo na coluna C8. Um

gradiente de 20 a 70 % de ACN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e o MeCN foi removido sob pressão reduzida. A solução aquosa remanescente foi diluída com água adicional e EtOAc. A fase aquosa foi acidificada com KHSO<sub>4</sub> (2 M) para o pH 2. As fases foram separadas e a fase orgânica foi passada através de um separador de fase e concentrada. O resíduo oleoso foi dissolvido em MeCN e água. Após a liofilização, o composto do título foi obtido. RMN- H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3, 17 (t, 2H), 4,23 (Abq, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,52 (b, 2H), 4,59 (t, 2H), 5,11 (d, 1H), 6,78-6, 88 (m, 3H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,71 -7, 76 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). M/z: 508, 13 (M + 1) e 506,22 (M -1).

**(4S)-3-[[4-(4-Metoxibenzil)tio]acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

Ácido [(4-metoxibenzil)tio] acético (1,3 g, 6,1 mmol) foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) e levado a 0°C. N,N-Diciclo-hexilcarbodiimida (DCC, 6,1 g, 6,1 mmol) e 4-(dimetilamino) piridina (DMAP, 1, 6 g, 12, 9 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 minutos. (S)- (+) Fenil-2-oxazolidinona (1,0 g, 6,1 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 24 horas. A mistura foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada através de cromatografia por cintilação (Hex: EtOAc a 8:2 e então a 1:1). Isto forneceu o composto do título como um sólido branco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3, 46 - 3,59 (m, 3H), 3, 74-3,76 (m, 4H), 4,23 - 4, 28 (m, 1H), 4, 68 (t, J = 8, 8 Hz, 1H), 5,38 - 5, 42 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7, 14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7, 32 - 7, 40 (m, 5 H).

**25 (4-{(1R)-1-[(4-fluorofenil) amino]-2-[(4-metoxibenzil) tio]-3-oxo-3-[(4S)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenóxi) acetato de terc-butila.**

TiCl<sub>4</sub> (1M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12, 6 ml, 12,6 mmol) foi adicionado a uma solução de ortotitanato de tetraisopropila (1,24 ml, 4, 2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) mantido a 0°C, sob atmosfera inerte. A mistura foi agitada

durante 15 minutos, então (4S)-3-[[4-(4-metoxibenzil) tio] acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (6,0 g, 16,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml) foi adicionado durante 30 minutos e a mistura foi então agitada durante dez minutos. Então (4-{{(E)-[(4-fluorofenil) imino] metil} fenóxi acetato de terc-butila (11,1 g, 33,6 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml) foi adicionado, em gotas, durante 30 minutos e a mistura foi levada a -40°C e agitada durante 20 minutos. Etil diisopropil amina (5,8 ml, 33,6 mmol) em 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) foi adicionado, em gotas, durante 20 minutos, e a mistura foi agitada a -40°C durante 90 minutos. A mistura foi então levada a -78°C, isopropanol foi adicionado (50 ml) e lentamente levado à temperatura ambiente, durante duas horas. H<sub>2</sub>O (100 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada, durante 20 minutos, em temperatura ambiente, e então extraída, duas vezes, com éter dietílico. A camada orgânica combinada foi lavada com água, secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em metanol e um precipitado foi formado. Filtração e secagem do composto do título.

RMN <sup>1</sup> H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,5 (s, 9H), 3,65 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 4H), 5,0 - 5,2 (m, 2H), 5,4 (m, 1H), 6,4-6,6 (m, 2H), 6,7-7,4 (m, 15H).

**(4-{{(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxibenzil) tio]-4-oxoazetidín-2-il} fenóxi) acetato de terc-butila**

(4-{{(1R)-1-[(4-fluorofenil) amino]-2-[(4-metoxibenzil) tio]-3-oxo-3-[(4S)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il] propil} fenóxi) acetato de terc-butila (9,3 g, 13,5 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (500 ml) e aquecido a 90°C, sob atmosfera inerte. N,O-Bis(trimetilsilil) acetamida (BSA, 8,9 ml, 40,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 90°C durante uma hora. A mistura foi então levada a 45°C e fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF, 1 g) foi adicionado. A mistura foi agitada a 45°C durante 24 horas. Após o resfriamento, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e foi purificada

através de cromatografia de cintilação (Hex: EtOAc a 6:1 e então a 5:1 e então a 4: 1). Isto forneceu o composto do título.

RMN <sup>1</sup> H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,5 (s, 9H), 3,7 (s, 3H), 3, 9 (m, 3H), 4,5 (m, 3H), 6,7 (d, 2H), 6, 8 - 7,0 (m, 4H), 7,0 - 7,2 (m, 6H).

5 **(4-{(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il) ditio-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi)acetato de terc-butila**

(4-{(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxibenzil) tio]-4-oxoazetidín-2-il}fenóxi) acetato de terc-butila (2,54 g, 4,86 mmol) foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) e levado a 0°C sob atmosfera inerte. Cloreto de 10 3-nitro-2-piridinassulfenila (1,11 g, 5,82 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada, durante duas horas, a 0°C, e durante uma hora em temperatura ambiente. A concentração sob pressão reduzida e a purificação através de cromatografia de cintilação (Hex: EtOAc a 2: 1) forneceu o composto do título.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1, 6 (s, 9H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 6,8 - 7,0 (m, 4H), 7,1 - 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,9 (d, 1H).

**Glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina**

N-(terc-butoxicarbonil) glicina (2,0 g, 11,4 mmol) e DIPEA 20 (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 minutos, em temperatura ambiente. 3-Ciclo-hexil-D-alanina (2,1 g, 12,2 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite, em temperatura ambiente. A mistura da reação foi transferida a um funil de separação e foi 25 então extraída com uma solução de água/ ácido acético (100 ml, 5% de ácido acético). A camada orgânica foi separada e evaporada sob pressão 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 então agitado em acetona (25 ml),

durante 1 hora, em temperatura ambiente. O material sólido foi filtrado e lavado com acetona (20 ml). O composto do título foi obtido.

RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz, CD<sub>3</sub>COOD): 0,8-1,9 (m, 13 H), 3,9- 4,1 (m, 2H), 4,55 - 4,65 (m, 1H).

5 **(4-{(E)-[(4-fluorofenil) imino]metil}fenóxi) acetato de terc-butila**

(4-formilfenóxi) acetato de terc-butila (93,7 g, 0,40 mol) foi dissolvido em tolueno seco (200 ml), e foram adicionados 4-fluoroanilina (38,1 ml, 0,40 mol) e ácido p-tolueno sulfônico (cat, ~1 g). A mistura foi refluída em um aparelho Dean- Stark, durante 2 horas, resfriada em um banho  
10 de gelo, e um precipitado foi formado. O precipitado foi filtrado, lavado com heptano frio, e secado para fornecer o composto do título.

RMN <sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,6 (s, 9H), 4, 8 (s, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 6H), 7, 9 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

15 **Ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acético**

A uma solução de (4-{2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il) ditio ]-4-oxoazetidín-2-il}- fenóxi) acetato de terc-butila (0,100 g, 0,179 mmol). Após 30 minutos, a mistura foi concentrada. Ao resíduo foi adicionado diclorometano (3 ml), seguido pela adição de  
20 trietilamina (0,073 g, 0, 717 mmol) e 2-bromo-1-(2,3-diidro-1H-inden-5-il) etanona (0,107 g, 0,448 mmol). Após 30 minutos, foi alcançada a conversão plena do tiol. A mistura foi concentrada e ao resíduo foi adicionado ácido fórmico (2 g) e ácido trifluoroacético (0,2 g). A mistura foi deixada em agitação em temperatura ambiente durante 3 horas. O produto bruto foi  
25 purificado através de HPLC preparativo usando um eluente de 10-50% de CH<sub>3</sub>CN em um tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0, 1 M. A secagem por congelamento das frações puras forneceu o compsoito desejado. RMN <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz] δ 1, 96 - 2,04 (m, 2H), 2, 83 - 2,89 (m, 4H), 4,23 - 4,34 (m, 5H), 5,09 (d, 1H), 6,76 - 7,74 (m, 11H).

**Ácido [4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-{{2-oxo-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) etil]tio} azetidín-2-il) fenóxi] acético.**

O composto do título acima foi preparado usando o mesmo procedimento que aquele usado para a síntese do ácido {4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acético, mas usando 2-bromo-1-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) etanona em vez e 2-bromo-1-(2,3-diidro-1H-inden-5-il) etanona. RMN <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO], 400 MHz] δ 1,66 - 1,75 (m, 4H), 2,66-2,77 (m, 4H), 4,22-4,31 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,11 (d, 1H), 6,86- 7,61 (m, 11H).

**10 Ácido [4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-{{(2R ou S)-2-hidróxi-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)etil]tio}-4-oxoazetidín-2-il) fenóxi]acético**

A uma solução do ácido [4-((2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-{{2-oxo-2-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il) etil]tio}azetidín-2-il) fenóxi] acético (0,105 g, 0,20 mmol) em MeOH (3 ml) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,015 g, 0,40 mmol). Após 5 minutos, os dois álcoois diastereoméricos resultantes (mistura a 50: 50) foram separados através de HPLC preparativo usando uma coluna C8 e CH<sub>3</sub>CN em um tampão de NH<sub>4</sub>Oac (0-40%) como eluente. A secagem por congelamento das frações puras forneceu o diastereômero puro desejado (a primeira eluição). RMN <sup>1</sup>H [ (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz ] δ 1,62- 1,70 (m, 4H), 2,56-2,67 (m, 4H), 2,80 - 2,89 (m, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,53-4,59 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,43 (d, 1H), 6,88-7,32 (m, 11 H).

**20 N-([4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil)silil} óxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}acetil) glicina**

A uma solução agitada de {4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil) silil} óxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenoxi}acético (317, 0 mg, 0, 51 mmol) e hidrocloreto de glicinato de metila (77, 5 mg, 0,62 mmol) em DCM (3 ml, seco) foi adicionado N-metil morfolina (186 µl, 1,52 mmol). A mistura da

reação foi agitada durante cinco minutos. TBTU (194 mg, 0,604 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 2 horas. A formação do éster metílico do composto do título foi confirmada; M/ z: 693 (M -1). O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em MeCN (6 ml). Trietilamina (750 µl, 5,39 mmol), água (0,5 ml), e LiCl (478,0 mg, 11,28 mmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada durante o fim de semana. Água foi adicionada e a solução resultante foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235 /285 nm. Um gradiente de 20 a 100 % de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0,1 M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas e o MeCN foi removido sob pressão reduzida. A solução de água remanescente foi acidificada para o pH 3 com KHSO<sub>4</sub> (2M) e extraída a partir de DCM. A fase orgânica foi passada através de um separador de fase e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeCN e água. Após a liofilização, o composto do título foi obtido. RMN H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): - 0,18 (s, 3H), - 0,04 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 2,79 - 2,87 (m, 1H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,81 (t, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,97 -7,07 (m, 3H), 7,12 - 7,20 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (M, 2H), 7,38 (d, 2H), 8,33 (br, 1H). M/ z: 679,36 (M- 1).

**20 N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil) silil} oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-valina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil) silil} oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicina (20,4 mg, 0,030 mmol) e N-metilmorfolina (10 µl, 0,90 mmol) em DCM (2 ml, seco) foi adicionado TBTU (11,6 mg, 0,036 mmol). A mistura da reação foi agitada a 30°C durante 1,5 horas. 3-metil-D-valina (5,8 mg, 0,044 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Água (1 ml) foi adicionada à mistura da

reação. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235/ 285 nm. Um gradiente de 20 a 100 % de ACN em tampão de NH<sub>4</sub>OAc foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título como um sólido branco (8,5 mg, 36%). M/z: 793,49 (M-1).

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil (dimetil)silil} oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicil-D-valina.**

A uma solução agitada do ácido {4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil) silil }oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acético (23,0 mg, 0,037 mmol) e N-metilmorfolina (12 µl, 0, 111 mmol) em DMF (1 ml, seco) foi adicionado. TBTU (16,6 mg, 0,052 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 45 minutos, a 30°C. Hidrocloreto de glicil- D- valina (10, 2 mg, 0, 052 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 3,5 horas. A solução foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8m UV 235 / 285 nm. Um gradiente de 10 a 95% de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>OAc foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removido, sob pressão reduzida. Após a liofilização, foi obtido o composto do título. M/ z: 779, 47 (M -1).

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil (dimetil) silil}oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicil-4-ciano-D-fenilalanina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicina (20,8 mg, 0,031 mmol) e N-metilmorfolina (10 µl, 0,092 mmol) em DMF (1 ml, seco) a 30°C foi

adicionado TBTU (13,8 mg, 0,043 mmol). A mistura da reação foi agitada a 30°C, durante 12 horas. Hidroclorato de 4-ciano-F-fenialanina (9,6 mg, 0,042 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Água (1 ml) foi adicionada à mistura da reação. A solução foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 2325/285 nm. Um gradiente de 20 a 100 % de MeCN em um tampão de NH<sub>4</sub>OAc foi usado como o eluente. A maior parte do MeCN foi removida sob reduzida. O resíduo foi liofilizado para fornecer o composto do título. M/ z: 851 (M-1).

5

10

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil (dimetil)silil} oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}acetil)glicil-N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-dimetil-L-lisina**

15

20

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil(dimetil)sililóxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}acetil)glicina (21 mg, 0,031 mmol) e N-metilmorfolina (10 µl, 0,093 mmol) em DMF (1 ml, seco) foi adicionado TBTU (14 mg, 0,044 mmol). A mistura da reação foi agitada a 30°C durante 45 minutos. Hidroclorato de N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>- dimetil-L-lisina (10,0 mg, 0,047 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 2 horas. Água (1 ml) foi adicionada à mistura da reação. A solução foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235 /285. Um gradiente de 10 a 100 % de MeCN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0, 1 M foi usado como o eluente. A maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água. Após a liofilização, o composto do título foi obtido. M/ z: 836 (M-1).

25

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil (dimetil)silil} óxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-isovalina**

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{terc-butil (dimetil) ilil} oxi}-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-metil-D-

isovalina (20,8 mg, 0,031 mmol) em DMF (1 ml, seco) foi adicionado N-metil morfolina (10 µl, 0,088 mmol). A mistura da reação foi agitada a 30°C durante cinco minutos. TBTU (14, 2 mg, 0, 44 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora. 3-metil-D- isovalina (6,0 mg, 0,046 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a 30°C durante 2 horas. Água (1 ml)(foi adicionada à mistura da reação. A solução foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8, UV 235 / 285 nm. Um gradiente de 10 a 100 % de MeCN em um tampão de NH<sub>4</sub>Oac foi usado como o eluente. As frações puras foram coletadas e a maior parte do MeCN foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi liofilizado de modo a fornecer o composto do título. M/ z: 793 (M-1).

**N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{[terc-butil(dimetil)sililóxi}-2- (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil] tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi}acetil) glicilglicina**

A uma suspensão agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{{(2R ou S)-2-{{[terc-butil (dimetil) silil]oxi}-2- (2,3-diidro-1-benzofuran-5-il) etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil) glicil-3-metil-D- isovalina (51,6 mg, 0,082 mmol) e hidrocloreto de glicinato de metila (54,2 mg, 0,43 mmol) em DCM foram adicionados N-metilmorfolina (119 µl, 1,07 mmol) e TBTU (139 mg, 0,43 mmol). A mistura da reação foi agitada durante a noite. Água (0,5 ml) foi adicionada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeCN (3 ml). Trietilamina (500 µ, 3,59 mmol), água (20 µl, 1,11 mmol) e LiCl (330 mg, 7,78 mmol) foram adicionados e a mistura da reação foi agitada durante a noite. Trietilamina adicional (50 µl, 0, 36 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante a noite. A mistura da reação foi diluída com água e MeCN e a solução foi purificada com HPLC preparativo em uma coluna C8. Um gradiente de 20 a 92% de MeCN em NH<sub>4</sub>OAc foi usado como o eluente. O MeCN foi removido sob pressão reduzida. As frações contendo o produto desejado foram divididas

entre água e DCM. A fase aquosa foi acidificada a um pH cerca de 3 com  $\text{KHSO}_4$  (2M). As fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi diluído com MeCN e água e liofilizado para fornecer o composto do título. RMN H (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): - 0,18 (s, 3H), - 0,05 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 2,80- 2,96 (dm, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,68 (b, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,4,6 - 4,51 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,79 - 4,83 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 6,67 (d, 12 H), 6,97 - 7,05 (m, 3H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 8,09 (b, 1H), 8,31 (t, H). M/z 736,39 (M -1).

### 1-(2,3-Diidro-benzofuran-6-il)-etanona

10 Uma solução de bromo (2,3-diidro-1-benzofuran-6-il) magnésio (preparada a partir de 6-bromo-2,3-diidro-benzofuran (2,50 g, 12,56 mmol) e Mg (0,336 g, 13,8 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada, em gotas, a uma solução de anidrido acético (2,40 ml, 25,4 mmol) em Et<sub>2</sub>O (10 ml) mantida a - 78°C. A mistura da reação foi agitada a 78°C durante 1 hora, antes  
15 que a temperatura fosse deixada alcançar - 10°C durante um período de 1 hora. A mistura da reação foi subitamente resfriada através da adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aquosa, saturada, 20 ml) e a mistura resultante foi extraída duas vezes com Et<sub>2</sub>O (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram colocados em reservatórios, lavados com NaOH (aquosa, 5%, 10 ml) e salmoura (10 ml),  
20 secada com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de HPLC usando um gradiente de 20 -50 % de MeCN em um tampão de acetato de amônio 0,1 M, como um eluente. A secagem por congelamento das frações forneceu o produto desejado.

25 RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,5 (s, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,6 (t, 2H), 7,5-7,7 (m, 3H).

### 2-Bromo-1-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)-etanona

$\text{Br}_2$  (0,36 ml, 7,01 mmol) foi adicionado, em gotas, a uma solução agitada de 1-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)-etanona (1,13 g, 6,97 mmol) em MeOH (20 ml) mantida a 0°C. A mistura da reação foi deixada

lentamente alcançar a temperatura. Após 3 horas, a reação foi subitamente resfriada através da adição de NaHCO<sub>3</sub> (aquosa, saturada) (até o pH = 8). A maior parte do metanol foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído duas vezes com EtOAc (2 x 20 ml). Os extratos foram colocados em reservatório, lavados com salmoura (10 ml), secados com MgSO<sub>4</sub> e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado a través de HPLC usando um gradiente de 40-70% de MeCN em um tampão de acetato de amônio como eluente. As frações contendo o produto desejado foram colocadas em reservatórios e a maior parte do MeCN foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com EtOAc (2 x 20 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com MgSO<sub>4</sub>, e concentrada. O obtido foi finamente lavado com MeOH para fornecer o composto do título.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3, 25 (t, 2H), 43,39 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,45 - 7, 52 (m, 1H).

**{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Diidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo -azetidin-2-il]- fenóxi}-acético**

Trifenil fosfina (50 mg, 0,191 mmol) foi adicionada a uma solução do éster terc-butílico do ácido {4-[(2R,3R)-1-(4-fluoro-fenil)-3-(2-nitro- piridin-2-ildissulfanil)-4-oxo-azetidin-2-il]- fenóxi}-acético (100 mg, 0, 179 mmol) em acetona /água (3 ml/ 0,5 ml), em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 15 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM (3 ml). Et<sub>3</sub>N (75 µl, 0,534 mmol) e 2-bromo-1-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)- etanona (91 mg, 0, 377 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de HPLC preparativo, usando um gradiente de 40-80% de MeCN em um tampão de acetato de amônio como eluente. As frações puras foram colocadas em reservatório e a maior parte do MeCN foi removida sob

pressão reduzida. O resíduo foi extraído com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O composto do título foi obtido.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1, 4 (s, 9H), 3,2 (t, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4, 6 (t, 2H), 4, 8 (d, 1H), 6,7- 6,9 (m, 4 H), 7,1 - 7,3 (m, 6H), 7,3 - 7, 4 (m, 1H).

**{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-diidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluorofenil)-4-oxo -azetidín-2-il]-fenóxi} acético.**

10 Éster terc-butílico do ácido {4-[(2R,3R)-3-[2- (2,3-diidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidín-2-il]-fenóxi}-acético (77 mg, 0,137 mmol) foi dissolvido em ácido fórmico (3 ml) e a solução foi agitada durante 1 hora, em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. A solução foi lavada com água e então concentrada sob pressão reduzida. O  
15 resíduo foi secado por congelamento a partir de MeCN / água para fornecer o composto do título.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz): δ 3,23 (t, 2H), 4,24-4,36 (m, 3H), 4,57 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 5, 15 (d, 1H), 6, 86- 6,93 (m, 2H), 7,11-7,27 (m, 5H), 7,30- 7,37 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H).

20 Será apreciado por aqueles versados na técnica, que os exemplos podem ser modificados dentro dos domínios da invenção, devido a isto a invenção não estando limitada a modalidades particulares.

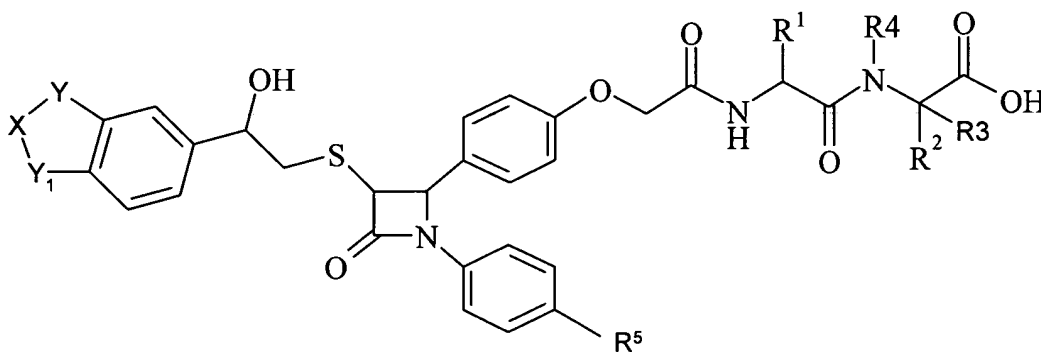
### **Absorção**

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

Composto (I)	Valor Caco (10 <sup>-6</sup> cm / segundo)
<b>Exemplo 1</b>	0,05

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



(I)

5

em que:

X = -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y = -CH<sub>2</sub>- ou O;

Y<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>- ou O;

em que pelo menos um de Y e Y<sub>1</sub> é -CH<sub>2</sub>;

10

R<sup>1</sup> = H, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; em que

alquila C<sub>1-6</sub> pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, N, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0-2, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>;

15

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>

ramificado ou não-ramificado, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; em que o referido alquila C<sub>1-6</sub> pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, arilalcóxi C<sub>1-6</sub>, (alquila C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>Si, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquil C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, arila ou aril alquila C<sub>1</sub>.

20

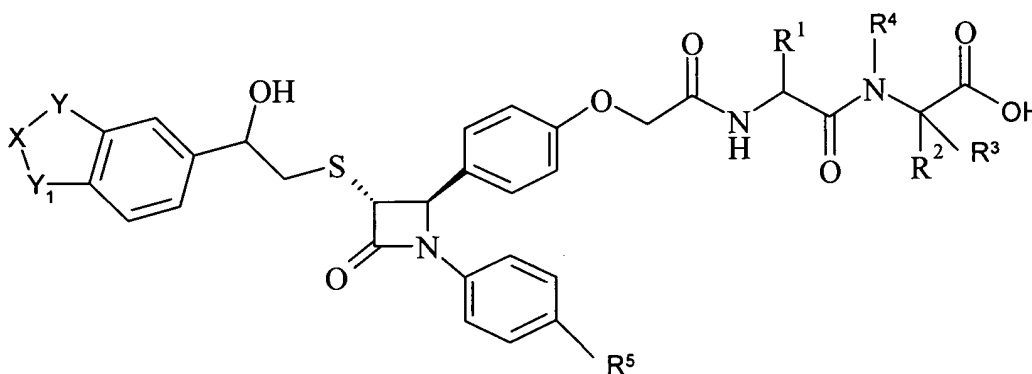
${}_6S(O)_a$ , em que a é 0-2, e em que o grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, alquila  $C_{1-6}$  ou alcóxi  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  é hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$  ou arilalquila  $C_{1-6}$ ;

5 em que  $R^3$  e  $R^2$  podem formar um anel com 3-7 átomos de carbono e em que  $R^4$  e  $R^2$  podem formar um anel com 2-6 átomos de carbono;

10  $R^5$  é selecionado a partir de halo, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$ , alcanoíla  $C_{1-6}$ , alcanoilóxi  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, alcanoilamino  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ ) carbamoíla, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub> carbamoíla, alquila  $C_{1-6}S(O)_a$ , em que a é 0 ou 2, alcocarbonila  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ ) sulfamoíla e N,N-(alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>sulfamoíla; e em que n é 0, 1, 2 ou 3.

15 2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I2)



(I2)

em que:

X = -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y = -CH<sub>2</sub>- ou O;

Y<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>- ou O;

20 em que pelo menos um de Y e Y<sub>1</sub> é -CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> = H, alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  ou arila;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-6}$  ou arila; em que

alquila C<sub>1-6</sub> pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, N- (alquil C<sub>1-6</sub>) amino), N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0-2, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; e em que qualquer grupo arila pode ser  
 5 opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub> ramificado ou não-ramificado, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila; em que o referido alquila C<sub>1-6</sub> pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi,  
 10 amino, guanidino, ciano, carbamoíla, carbóxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, arilalcóxi C<sub>1-6</sub>, (alquila C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>Si, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alquil C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub>, arila ou arilalquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0-2, e em que o grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi,  
 15 alquila C<sub>1-6</sub> ou alcóxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub> ou arilalquila C<sub>1-6</sub>;

em que R<sup>3</sup> e R<sup>2</sup> podem formar um anel com 3-7 átomos de carbono e em que R<sup>4</sup> e R<sup>2</sup> podem formar um anel com 2-6 átomos de carbono;

R<sup>5</sup> é selecionado a partir de halo, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi,  
 20 carbamoíla, sulfamoíla, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alcanóila C<sub>1-6</sub>, alcanoilóxi C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoilamino C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) carbamoíla, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> carbamoíla, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é 0 ou 2, alcoxicarbonila C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamoíla e N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoíla; e em que n é 0, 1, 2 ou 3.

25 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X = - CH<sub>2</sub>-.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X = - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2,

caracterizado pelo fato de que  $X = -CH_2CH_2CH_2-$ .

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

$R^1$  é hidrogênio;

5  $R^2$  e  $R^3$  são hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$  ramificado ou não-ramificado; em que o referido alquila  $C_{1-6}$  é substituído por cicloalquila  $C_{3-6}$ , arila ou amino;

$R^4$  é hidrogênio.

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

$R^1$  é hidrogênio;

$R^2$  e  $R^3$  são hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$  ramificado ou não-ramificado; em que o referido alquila  $C_{1-6}$  é substituído por cicloalquila  $C_{3-6}$ ;

$R^4$  é hidrogênio.

15 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que,

$R^2$  é hidrogênio e  $R^3$  é terc-butila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que,

20  $R^2$  é hidrogênio e  $R^3$  é metila, em que o referido metila é substituído por ciclo-hexila.

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

$R^5$  é selecionado a partir de cloro ou flúor.

25 11. Compostos, caracterizados pelo fato de um ou mais serem selecionados a partir de:

$N-(\{4-[(2R,3R)-3-\{[2-(2,3\text{-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi-etil]tio\}-1-(4\text{-fluorofenil})-4\text{-oxoazetidín-2-il}] \text{ fenóxi}\} \text{acetil}) \text{ glicil-D-lisina};$

N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi}acetil)glicil-b,b-dimetil-D-fenilalamina; e

5 Amoniato de N-({4-[2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-ciclo-hexil-D-alanina;

N- ({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il]fenóxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina;

10 N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi}acetil)glicil-D-valina;

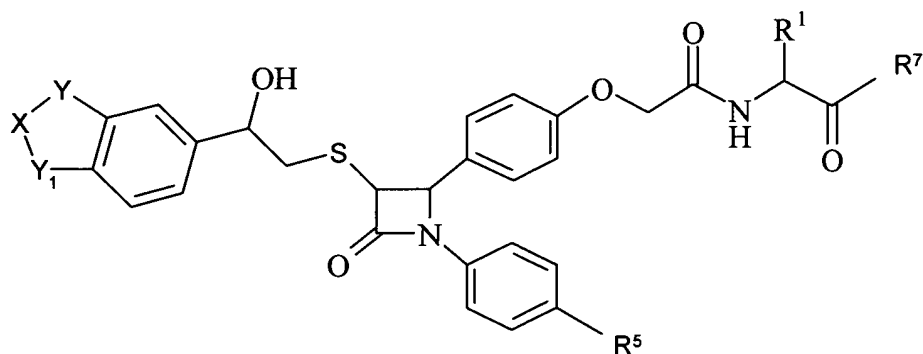
15 N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi} acetil) glicil-4-ciano-D-fenilalanina;

N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi}acetil)glicil - N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-dimetil-L-lisina;

20 N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi}acetil) glicil-3-metil-D-isovalina;

N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R ou S)-2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidil-2-il] fenóxi} acetil) glicilglicina.

25 12. Composto, caracterizado pelo fato de ser de (XVI):



(XVI)

em que:

X = -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Y = -CH<sub>2</sub>- ou O;

Y<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>- ou O;

5 em que pelo menos um de Y e Y<sub>1</sub> é -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-6</sub> ou arila;

10 R<sup>5</sup> é selecionado a partir de halo, nitro, ciano, hidróxi, carbóxi, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alcanoíla C<sub>1-6</sub>, alcanoilóxi C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) amino, N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, alcanoilamino C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>) carbamoíla, N, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoíla, alquila C<sub>1-6</sub>S(O)<sub>a</sub>, em que a é de 0 a 2, alcoxicarbonila C<sub>1-6</sub>, N (alquil C<sub>1-6</sub>) sulfamoíla e N,N-(alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>sulfamoíla; e em que n é 0, 1, 2 ou 3;

R<sup>7</sup> é um grupo hidróxi ou um grupo alcóxi C<sub>1-4</sub>.

15 13. Método para tratamento ou prevenção de condições hiperlipidêmicas, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

20 14. Método para tratamento ou prevenção de aterosclerose, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

15. Método para tratamento ou prevenção de mal de

Alzheimer, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

16. Método para tratamento ou prevenção de tumores associados a colesterol, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

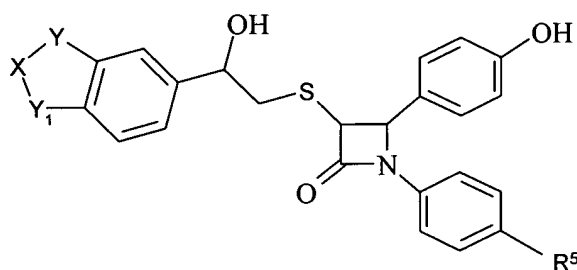
17. Formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em mistura com adjuvantes, diluentes e/ ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

18. Combinação, caracterizada pelo fato de ser de um composto como definido nas fórmulas (I) ou (I2) com um agonista PPAR alfa e/ ou gama.

19. Combinação, caracterizada pelo fato de ser de um composto como definido nas fórmulas (I) ou (I2) com um inibidor de HMG Co-A redutase.

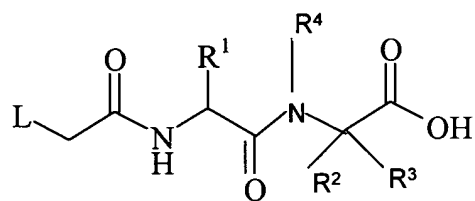
20. Processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que o processo (em que os grupos variáveis são, a não ser que especificado de outro modo, como definidos na fórmula (I), que compreende qualquer dos estágios de:

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



(II)

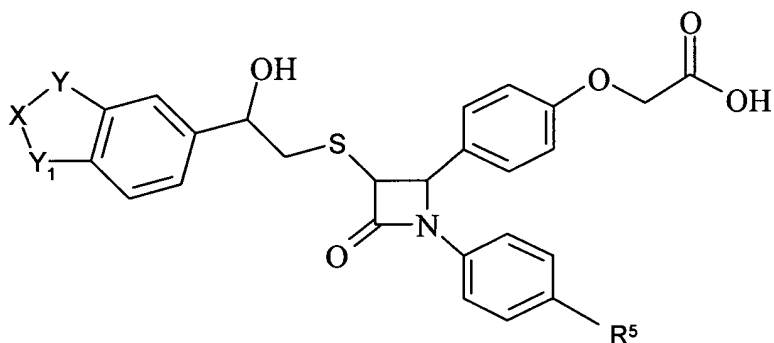
com um composto da fórmula (III):



(III)

em que L é um grupo deslocável.

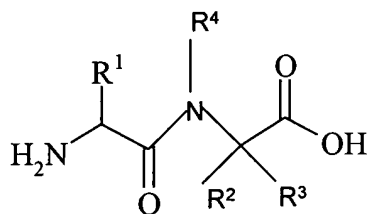
Processo 2) reagir um ácido da fórmula (IV):



(IV)

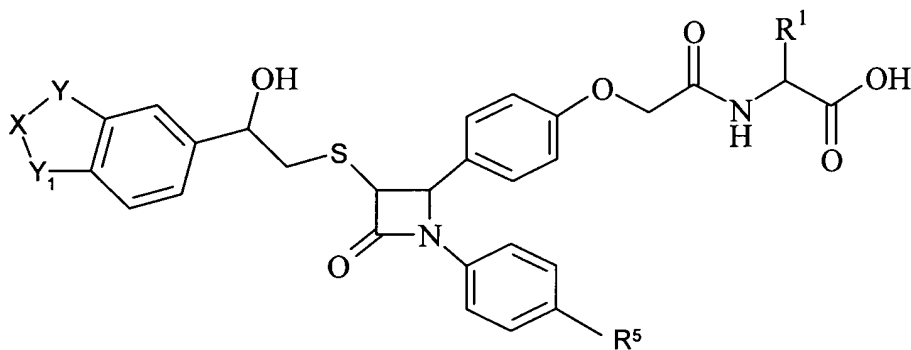
ou um derivado ativado do mesmo; com uma amina da

5 fórmula (V):



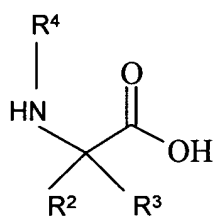
(V)

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



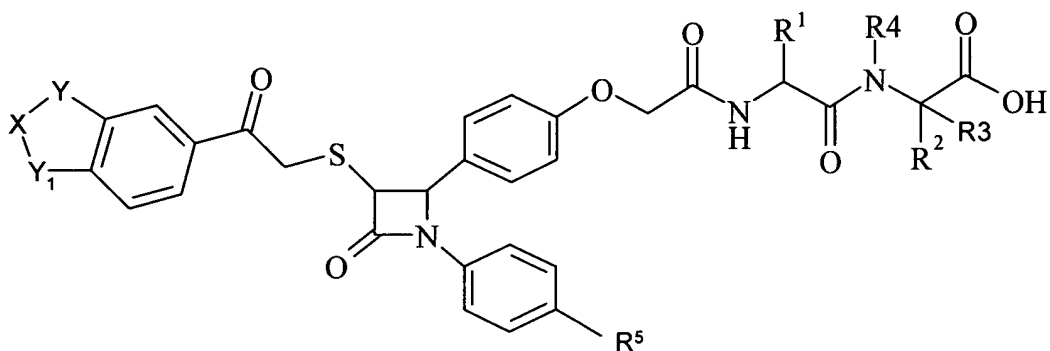
(VI)

ou um derivado do mesmo, com uma amina da fórmula (VII):



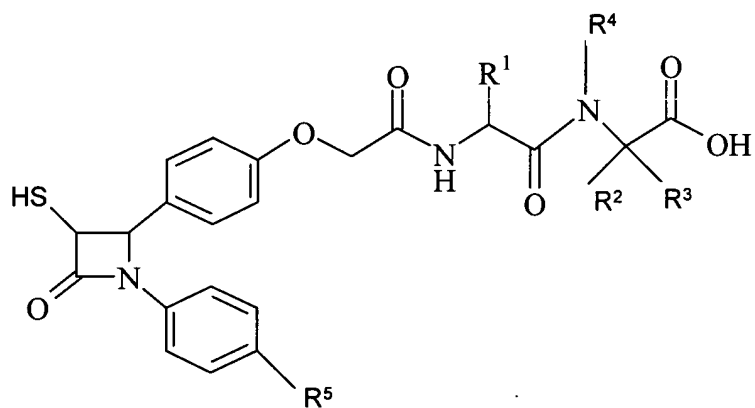
(VII)

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



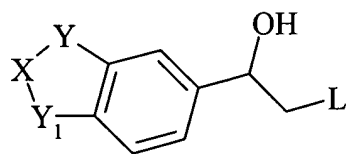
(VIII)

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



(IX)

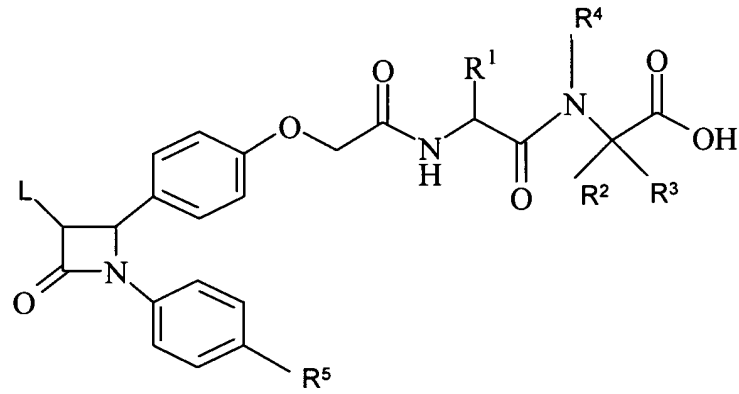
com um composto da fórmula (X):



(X)

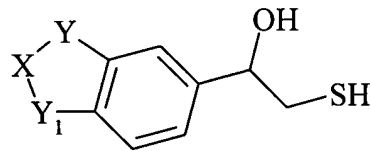
em que L é um grupo deslocável;

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



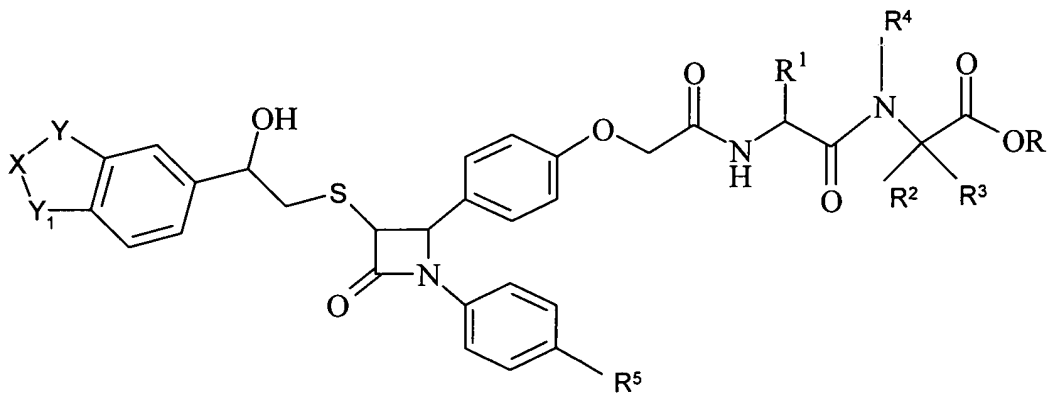
(XI)

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



(XII)

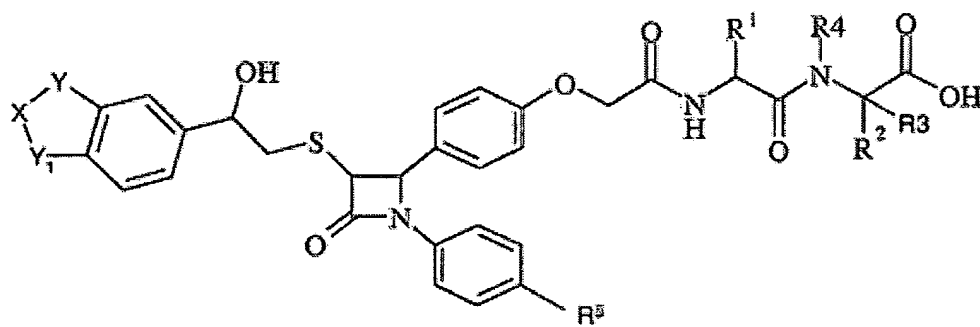
Processo 7): Desesterificar um composto da fórmula (XIII):



(XIII)

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

PI 0611633-7

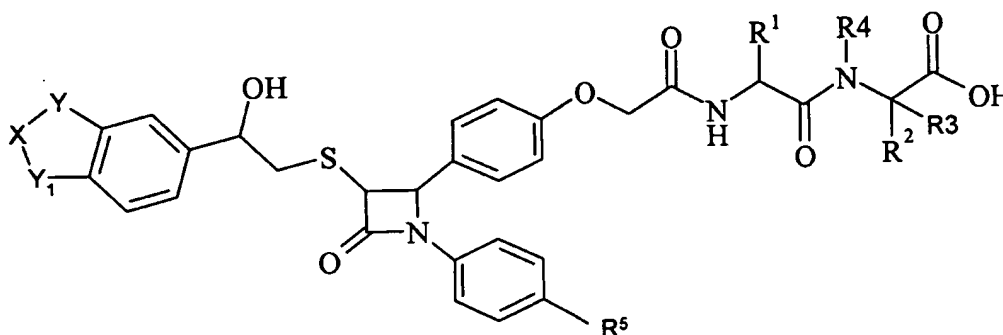


(I)

RESUMO

“COMPOSTO, MÉTODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CONDIÇÕES HIPERLIPIDÊMICAS, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE ATEROESCLEROSE, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE MAL DE ALZHEIMER, E PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE TUMORES ASSOCIADOS A COLESTEROL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Compostos da fórmula (I):



(I)

10

sais farmacêuticamente aceitáveis (em que os grupos variáveis são como aqui definidos), solvatos, solvatos de tais sais e pró-drogas dos mesmos e seu uso como inibidores de absorção de colesterol para o tratamento de hiperlipidemia são descritos. Processos para a sua manufatura e composições farmacêuticas contendo os mesmos são também descritos.