



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1392287 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/397 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2002.05.22	(73) Titular(es): SCHERING CORPORATION 2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH NEW JERSEY 07033-0530 US
(30) Prioridade(s): 2001.05.25 US 293651 2001.09.21 US 323911	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.03.03	(72) Inventor(es): MARGARET VAN HECK US HARRY, R.DAVIS US ERIC MCFEE PARKER US GWENDOLYN TSE WONG US LAURA B. MERKEL US
(45) Data e BPI da concessão: 2006.11.22 002/2007	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E/OU REGULAÇÃO DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEOS Β AMILÓIDE NUM SUJEITO**

(57) Resumo:

RESUMO**"MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E/OU
REGULAÇÃO DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEOS β AMILÓIDE NUM SUJEITO"**

São fornecidos métodos de prevenção, tratamento ou melhoramento de sintomas da Doença de Alzheimer, regulação da produção ou dos níveis de peptídeos amilóide β ($A\beta$) e/ou regulação da quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro, os quais incluem a fase de administração a um sujeito com necessidade de um tal tratamento de uma quantidade efectiva de uma composição incluindo pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X) aqui reveladas.

DESCRIÇÃO

"MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E/OU REGULAÇÃO DOS NÍVEIS DE PEPTÍDEOS β AMILÓIDE NUM SUJEITO"

O presente invento diz respeito à utilização de azeticlinonas para a preparação de um medicamento para o tratamento da Doença de Alzheimer, regulação dos níveis de peptídeos amilóides β ($A\beta$) e/ou regulação da quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro de um sujeito pela administração de uma composição compreendendo uma quantidade efectiva de pelo menos um dos compostos da Fórmulas I-X a seguir descritas.

ANTECEDENTES DO INVENTO

A Doença de Alzheimer ("AD") é uma doença neurodegenerativa do cérebro que é a maior causa de demência entre os idosos. Sintomas de DA podem incluir uma perda progressiva das funções de aprendizagem e de memória, mudanças de personalidade, mudanças neuromusculares, ataques e ocasionalmente comportamento psicótico. DA está caracterizada patologicamente pela acumulação extracelular de placas senis em várias regiões do cérebro e paredes vasculares, assim como pela acumulação intraneurológica de entrançado neurofibrililar em várias regiões do cérebro. Os constituintes principais das placas senis são peptídeos

amilóides β ($A\beta$), tais como por exemplo 40-20 peptídeos amino ácido $A\beta$, as quais são formadas por processamento proteolítico da proteína precursora β -amilóide (β -APP) por duas enzimas conhecidas como β -secretase e γ -secretase.

A isoforma apolipoproteína E 4 (isoforma ApoE 4) é um principal factor de risco genético para a DA. o Pedido de Patente PCT No 95/06470 revela a administração de um inibidor de reductase HMG-CoA (statin) para regular os níveis de (isoforma ApoE 4) em humanos para evitar e tratar a Doença de Alzheimer.

Uma função celular normal de ApoE é de absorção e distribuição de lípidos. A isoforma ApoE tem uma relação mútua com um risco aumentado para aterosclerose, aumento da deposição da placa amilóide e aumento do risco de DA. K. Fassbender et al., "Simvastatin Strongly Reduces Levels of Alzheimer's Disease β -amyloid peptides $A\beta$ 42 e $A\beta$ 40 in vitro and in vivo", PNAS 98: 5856-5861 (2001).

O Pedido de Patente PCT WO 00/28981 revela na página 3 que doentes que possuam a isoforma ApoE 4 têm um risco aumentado para DA, assim como níveis elevados de colesterol e risco aumentado para doenças de coração.

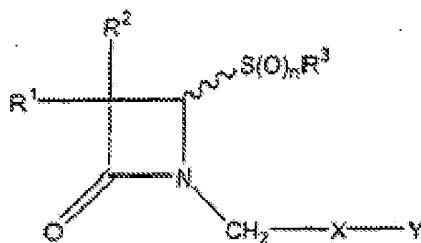
PCT WO 00/28981 também revela métodos para tratamento de DA utilizando inibidores de reductase HMG-CoA, mas menciona na página 6 que "foi decoberto inesperadamente que enquanto alguns inibidores reductase

HGM (sic) CoA apresentam uma redução dramática em grau e prevalência de DA, doentes tomando outros tipos de drogas utilizadas para perturbações cardiovasculares, tais como bloqueadores beta, furosemida, e captopril, não mostraram qualquer redução significativa na prevalência do grau de DA".

Patente U.S. No. 6.080.778 (col.1, linha 39-41) sublinha que causas genéticas conhecidas de DA podem contar para uma pequena proporção do número total de casos e que a maioria dos casos de DA são esporádicos (isto é, sem uma causa genética conhecida) e ocorrem nos idosos. Esta patente revela métodos para a diminuição da produção de peptídeos A β pela administração de uma composição que diminui os níveis de colesterol no sangue a uma pessoa com níveis de colesterol elevados que esteja em risco de, ou tenha sintomas de, Doença de Alzheimer. Métodos revelados incluem a administração de compostos que aumentam a absorção do colesterol pelo fígado (por exemplo, ácido biliar ligando resinas e fibratos), e combinações de qualquer destes que são efectivos na diminuição dos níveis de colesterol no sangue (ver col. 1, linha 58- col.2, linha 5). Fassbender et al. Revela que a utilização de simvastatina ou lovastatina, sozinha ou em combinação com metil- β -ciclodextrina, pode reduzir os níveis A β in vitro intracelular e segregados e que o tratamento de animais com simvastatina reduz os níveis de fluido cerebral e cerebrospinal de A β in vivo.

A Patenet U.S. No. 6.071.899 revela compostos de

Fórmula (I):



tendo substituintes como aqui definidos, que podem ter uma aplicação geral em qualquer perturbação que envolva disfunção endotelial, tal como arteriosclerose, ou pode ter uma aplicação geral em qualquer perturbação que envolva peroxidação lípida em conjugação com actividade enzimática, incluindo doenças inflamatórias do cérebro tal como Doença de Alzheimer (ver col. 5, linha 16-29). Compostos de uma estrutura semelhante tendo a mesma aplicação geral são revelados em WO 97/41098 e WO 97/21676.

O Pedido de Patente PCT WO 99/38498 revela métodos para evitar ou tratar DA pela administração de um agente de diminuição de nível plasma-triglicérido (por exemplo, fibratos), opcionalmente em combinação com um agente de diminuição do nível de colesterol tal como estatinas, sequestrantes de ácido biliar ou agentes que bloqueiam a absorção do colesterol no intestino (por exemplo, β -sitosterol, SCH 48461 ((3R,4S)-1,4-bis-(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinona), CP-148,623, saponins, neomicina e inibidores ACAT).

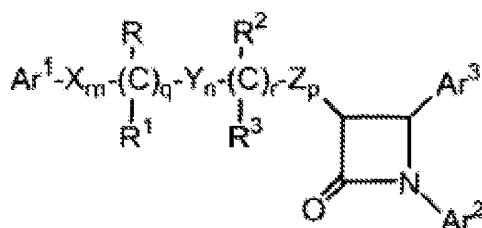
Patentes U.S. Nos. 5.767.115, 5.624.920,

5.688.990, 5.656.624 e 5.688.787, respectivamente, revelam compostos azetidinona substituídos por hidroxí e compostos β -lactamo substituídos úteis na diminuição do colesterol e/ou na inibição da formação de lesões nas paredes das artérias de mamíferos contendo colesterol, mas não revela o tratamento da Doença de Alzheimer.

Apesar de melhoramentos recentes no tratamento da doença de Alzheimer, permanece uma necessidade na técnica para métodos de tratamento melhorados os quais sejam eficazes e evitam efeitos secundários indesejados.

SUMÁRIO DO INVENTO

Numa modo de realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou seu solvato, em que:

Ar^1 e Ar^2 são independentemente seleccionados a

partir do grupo que consiste em arilo e arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo ou arilo substituído por R^5 ;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$ e $-C(\text{di-alquilo inferior})-$;

R e R^2 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ e $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 e R^3 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo;

q é 0 ou 1;

r é 0 ou 1;

m, n e p são independentemente seleccionados a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4; contando que pelo menos um de q e r seja 1, e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e contando que quando p é 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$,

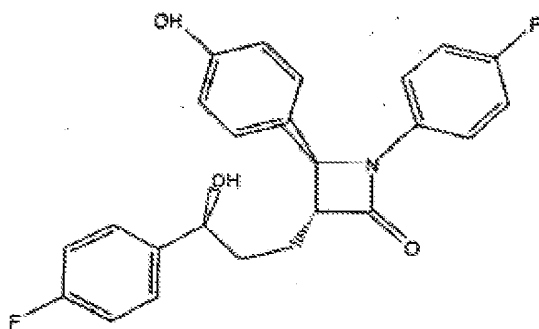
$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, COR^6 , $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{alquileo inferior})\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e aquilo inferior substituído por arilo; e

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo,

é fornecido para a preparação de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Num outro modo de realização, a utilização de uma composição compreendendo um composto representado pela Fórmula (II) seguinte:

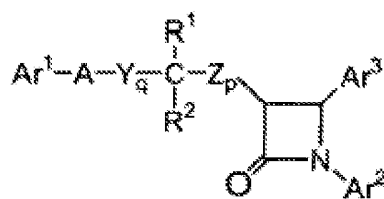


(II)

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula (II) é fornecida para a preparação de

um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece um método de prevenção, tratamento ou melhoramento de sintomas da doença de Alzheimer compreendendo a fase de administração a um sujeito que precise de tal tratamento de uma quantidade efectiva de uma composição compreendendo pelo menos um composto representado pela Fórmula (III):



(III)

ou um seu sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em que, na Fórmula (III) anterior:

Ar¹ é arilo substituído por R³;

Ar² é arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo substituído por R⁵;

Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

A é seleccionado a partir de -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷; R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo

inferior e arilo; ou R^1 e R^2 em conjunto são =0;

q é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

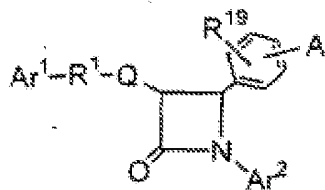
R^5 é 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -alquilo inferior, $-NR^6SO_2$ -arilo, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -arilo, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogénio, m-halogénio, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, $-(alquilenos inferior)-COOR^6$, e $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 e R^4 são independentemente 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em R^5 , hidrogénio, p-alquilo inferior, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$ e p-halogénio;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para evitar, tratar ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece para utilização uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (IV):



(IV)

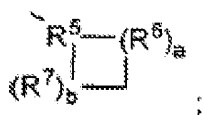
ou um seu sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em que na anterior Fórmula (IV) :

A é seleccionado a partir do grupo que consiste em heterocicloalquilo substituído por R^2 , heteroarilo substituído por R^2 , heterocicloalquilo benzofundido substituído por R^2 , e heteroarilo benzofundido substituído por R^2 ;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Q é uma ligação ou, com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

$-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q pode também ser 0 ou 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, em que G é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^8-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6.

$-(C_2-C_6 \text{ alquênico})-$; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, em que V é C₃-C₆ cicloalquilenos, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R⁵ é seleccionado a partir de :

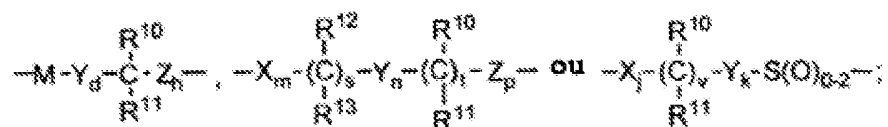
$\begin{array}{ccccccc} | & | & | & | & | & | & | \\ -CH-, & -C(C_1-C_6\text{alquilo})-, & -CF-, & -C(OH)-, & -C(C_6H_4-R^9)-, & -N-, \end{array}$

$\begin{array}{c} | \\ \text{ou } -^+NO^- \\ | \end{array}$

R⁶ e R⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆alquilo)-, -C(di-C₁-C₆)alquilo, -CH=CH- e -C(C₁-C₆alquilo)=CH-; ou R⁵ em conjunto com um adjacente R⁶, ou R⁵ em conjunto com um adjacente R⁷, formam um grupo -CH=CH- ou um grupo -CH=C(C₁-C₆alquilo)-;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R⁶ é -CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, a seja 1; contando que quando R⁷ é CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, b seja 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R⁶ possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R⁷ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também pode ser seleccionado a partir de:



em que M é -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆alquilo)- e -C(di-(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ e -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R¹¹ e R¹³ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R¹⁰ e R¹¹ em conjunto são =O, ou R¹² e R¹³ em conjunto são =O;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; m, n e p são independentemente 0-4; contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s e t seja 1-6; contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n é seja 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n é 1-5;

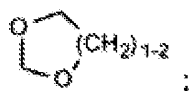
v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

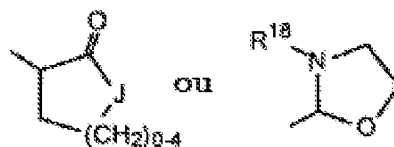
R² é 1-3 substituintes nos átomos de carbono do anel

seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₁₀)alquilo, (C₂-C₁₀)alquenilo, (C₁-C₁₀)alquinilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquenilo, arilo substituído por R¹⁷, benzilo substituído por R¹⁷, benziloxi substituído por R¹⁷, ariloxi substituído por R¹⁷, halogénio, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵(C₁-C₆alquileno)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆alquileno)-, -NHC(O)R¹⁶, OH, C₁-C₆ alcoxi, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, hidroxí(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo, NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ e -(C₁-C₆alquileno)COOR¹⁴; quando R² é um substituinte num anel heterocicloalquilo, R² é

como definido, ou é =O ou



e, em que R² é um substituinte num anel de azoto substituível, é hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, arilo, (C₁-C₆)alcoxi, ariloxi, (C₁-C₆)alquilcarbonilo, arilcarbonilo, hidroxí, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



em que J é -O-, -NH-, -NR¹⁸- ou -CH₂-;

R³ e R⁴ são independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquilo, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ alquilenos, $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^8 é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{14}$ ou $-COOR^{14}$;

R^9 e R^{17} são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH e halogénio;

R^{14} e R^{15} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo e (C_1-C_6) alquilo substituído por arilo;

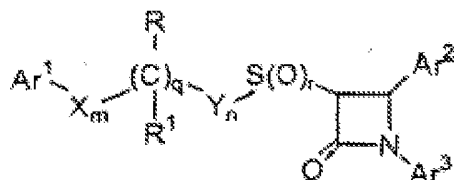
R^{16} é (C_1-C_6) alquilo, arilo ou R^{17} -substituído por arilo;

R^{18} é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; e

R^{19} é hidrogénio, hidroxilo ou (C_1-C_6) alcoxi, é fornecido para a preparação de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Numa outra realização, o presente invento fornece um método de prevenção, tratamento ou melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer compreendendo a fase de administração a um sujeito que necessite de um tal

tratamento uma quantidade efectiva de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (V):



(V)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na anterior Fórmula (V):

Ar^1 é arilo, arilo ou heteroarilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo ou arilo substituído por R^5 ;

X e Y são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-C(\text{alquilo inferior})-$ e $-C(\text{di-alquilo inferior})-$;

R é $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ ou $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; ou R e R^1 em conjunto são =O:

q é 0 ou 1;

r é 0, 1 ou 2;

m e n são independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; contando que a soma de m, n e q seja 1, 2, 3, 4 ou 5.

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$,

$-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{alquileo inferior})\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

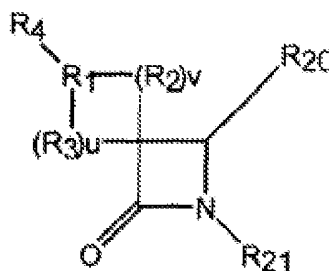
R^5 é 1-5 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogénio, $-(\text{alquileo inferior})\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo;

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo; e

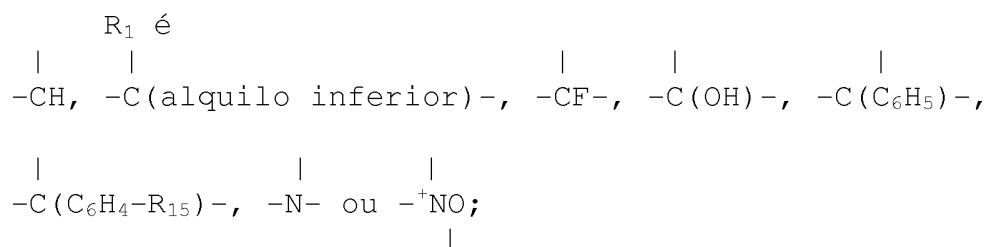
R^{10} é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ e
 halogénio para prevenir, tratar ou melhorar sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VI):



(VI)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que



R_2 e R_3 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$, $-C(\text{di-alquilo inferior})$, $-CH=CH-$ e $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$; ou R_1 em conjunto com um adjacente R_2 , ou R_1 em conjunto com um adjacente R_3 , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um $-CH=(\text{alquilo inferior})-$;

u e v são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R_2 é $-CH=CH-$ ou $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$, v seja 1; contando que quando R_3 é $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(\text{alquilo inferior})=CH-$, u seja 1; contando que quando v é 2 ou 3, os R_2 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando u seja 2 ou 3, os R_3 possam ser idênticos ou diferentes;

R_4 é seleccionado a partir de $B-(CH_2)_mC(O)-$, em que m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

$B-(CH_2)_q-$, em que q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r$, em que Z é -O-, -C(O)-, fenileno, -N(R₈)- ou -S(O)₀₋₂-, e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de e e r seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$;

$B-(C_4-C_6\text{alcadienileno})-$;

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$, em que Z é como definido anteriormente, e em que t é 0, 1, 2 ou 3, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ em que V é C₃-C₆ cicloalquileno, f é 1, 2, 3, 4 ou 5 e g é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de f e g seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$ ou

$B(C_2-C_6\text{alquenileno})-V-(CH_2)_t-$, em que V e t são como definidos anteriormente, contando que a soma de t e o número de átomos e carbono na cadeia alquenileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

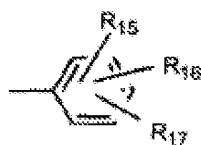
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, em que Z e V são como definidos anteriormente e a, b e d são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, contando que a soma de a, b e d seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

$T-(CH_2)_s-$, em que T é cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono e s é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

|
R₁ e R₄ em conjunto formam o grupo B-CH=C-;

B é seleccionado a partir de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo ou W-heteroarilo substituído, em que heteroarilo é seleccionado a partir do

grupo que consiste em pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo e furanilo, e para heteroarilos contendo azoto, os seus N-óxidos, ou



W é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, hidroxí alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcóxicarbonilalcoxi, (alcoxi-imino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior alcanodioilo inferior, aliloxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzilo, R_7 -benzilo, benziloxi, R_7 -benziloxi, fenoxi, R_7 -fenoxi, dioxolanilo, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, $N(R_8)(R_9)$ -alquilenio inferior-, $N-(R_8)(R_9)$ -alquileniloxi inferior-, OH , halogénio, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $S(O)_{0-2}R_8$, terc-butildimetil-sililoximetil, $-C(O)R_{12}$, $COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-alquilenio inferior-C(O)R_{12}$, $R_{10}C(O)(alqueni-loxi inferior)-$, $-N(R_8)(R_9)C(O)(alqueni-loxi inferior)-$ e



para substituição de átomos de carbono no anel, e os substituintes nos átomos de azoto do anel heteroarilo

substituídos, quando presentes, são seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8(R_9\text{-alquilenos inferior-}, N(R_8)(R_9)\text{-alqueniloxi inferior, } -S(O)_2NH_2$ e 2-(trimetil-silil)-etoximetilo;

R_7 é 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH, e halogénio;

R_8 e R_9 são independentemente seleccionados a partir de H ou alquilo inferior;

R_{10} é seleccionado a partir de alquilo inferior, fenilo, R_7 -fenilo, benzilo ou R_7 -benzilo;

R_{11} é seleccionado a partir de OH, alquilo inferior, fenilo, benzilo, R_7 -fenilo ou R_7 -benzilo;

R_{12} é seleccionado a partir de H, OH, alcoxi, fenoxi, benziloxi,



$-N(R_8)(R_9)$, alquilo inferior, fenilo ou R_7 -fenilo;

R_{13} é seleccionado a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo inferior})-$ ou $-NC(O)R_{19}$;

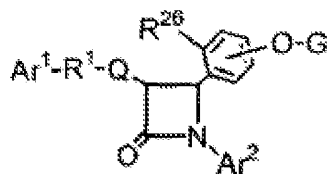
R_{15} , R_{16} e R_{17} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H e os grupos definidos para W; ou R_{15} é hidrogénio e R_{16} e R_{17} , em conjunto com átomos adjacentes de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel dioxolanilo;

R_{19} é H, alquilo inferior, fenilo ou fenilo alquilo inferior; e

R_{20} e R_{21} são independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em fenilo, fenilo substituído por W, naftilo, naftilo substituído por W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo substituído por W, heteroarilo benzofundido, heteroarilo benzofundido substituído por W e ciclopropilo, em que heteroarilo é como definido anteriormente, para a preparação de um medicamento para tratamento, prevenção ou melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VII):

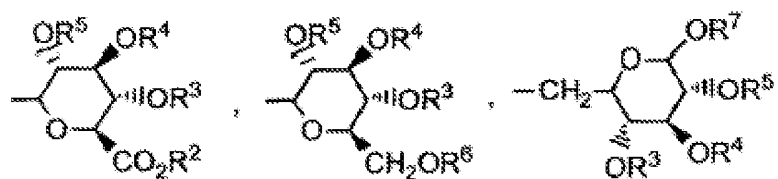


(VII)

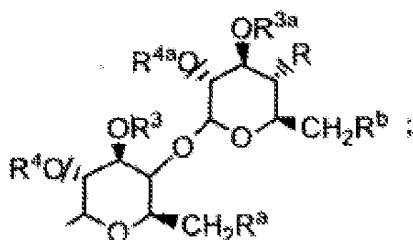
ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (VII) anterior,

R_{26} é H ou OG^1 ;

G e G^1 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em



e



contando que quando R^{26} é H ou OH, G não seja H;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi ou -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R^{30} é seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} , T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} , (C₂-C₄)alquenilo substituído por R^{32} , (C₁-C₆)alquilo

substituído por R^{32} , (C_3-C_7) cicloalquilo substituído por R^{32} e (C_3-C_7) cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C_1-C_4) alquilo;

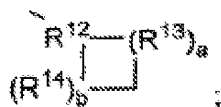
T é seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, (C_1-C_4) alquilo, -OH, fenoxi, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alcoxi, metilenodioxi, oxo, (C_1-C_4) alquilsulfanilo, (C_1-C_4) alquilsulfinilo, (C_1-C_4) alquil-sulfonilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-N((C_1-C_4)$ alquilo) $_2$, $-C(O)- (C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)- (C_1-C_4)$ alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} a partir de um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo (C_1-C_4) alcoxi-carbonilo-pirrolidinilo substituído, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é uma ligação ou com o carbono na posição 3 do anel de azetidina, forma o grupo espiro



e

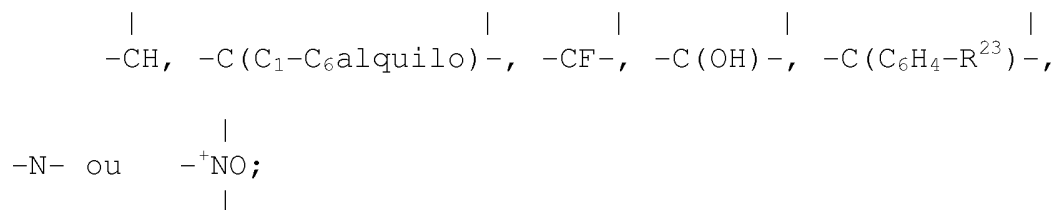
R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-(CH_2)_q$, em que 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q também pode ser zero ou 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, em que E é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^{22}-$ ou $S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6;

$-(C_2-C_6)$ alquenileno-; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R^{12} é



R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6)\text{alquilo})-$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero;

contando que quando R^{13} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a seja 1;

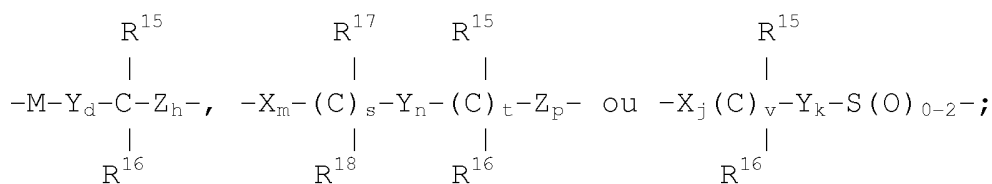
contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b seja 1;

contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser

idênticos ou diferentes; e

contando que quando b é 2 ou 3, os R¹⁴ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também possa ser:



M é -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alquilo- e -C(di(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅R¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -COOR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆alquilenos)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ e halogénio;

R¹⁵ e R¹⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ e -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ e R¹⁸ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R¹⁵ e R¹⁶ em conjunto são =O, ou R¹⁷ e R¹⁸ em conjunto são =O;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m e p são independentemente 0-4;

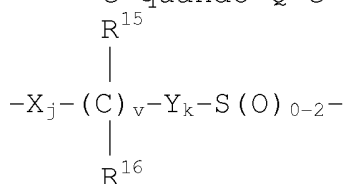
contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s, e t seja 1-6;

contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n seja 1-5, e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n seja 1-5;

v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

e quando Q é uma ligação e R¹ é



Ar¹ também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R¹⁹ e R²⁰ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e (C₁-C₆)alquilo substituído por arilo;

R²¹ é (C₁-C₆)alquilo, arilo ou arilo substituído por R²⁴;

R²² é H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O)R¹⁹ ou -COOR¹⁹;

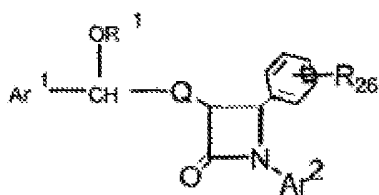
R²³ e R²⁴ são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂,

$-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ e halogénio; e

R^{25} é H , $-OH$ ou (C_1-C_6) alcoxi,

para a preparação de um medicamento para tratamento, prevenção ou melhoramento da Doença de Alzheimer num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VIII):



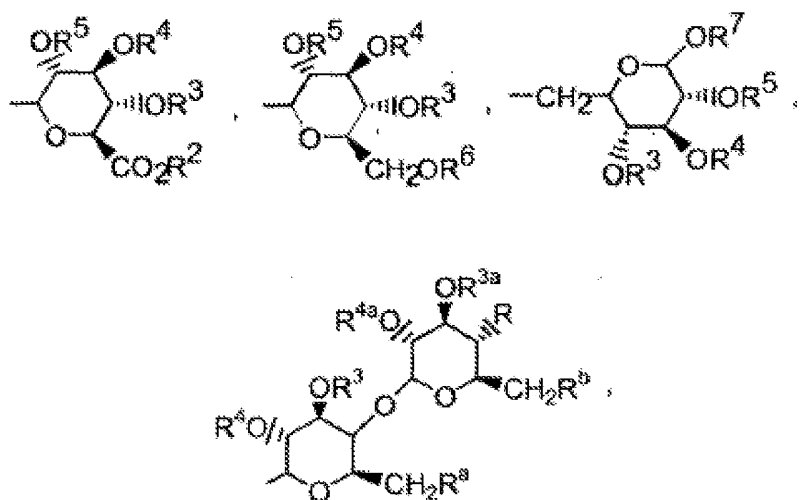
(VIII)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que

R^{26} é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

- a) OH ;
- b) OCH_3 ;
- c) fluoro e
- d) cloro.

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em



-SO₃H; aminoácidos naturais e não naturais;

R, R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi e -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² e R⁶ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R³⁰ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R³², T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R³², (C₂-C₄)alqueno substituído por R³², (C₁-C₆)alquilo substituído por R³², (C₃-C₇)cicloalquilo

substituído por R^{32} , (C_3-C_7) cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C_1-C_4) alquilo;

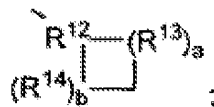
T é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, halogénio, (C_1-C_4) alquilo, -OH, fenoxi, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alcoxi, metilenodioxo, oxo, (C_1-C_4) alquilsulafnilo, (C_1-C_4) alquilsulfinilo, (C_1-C_4) alquil-sulfonilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-N((C_1-C_4)$ alquilo) $_2$, $-C(O)- (C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)- (C_1-C_4)$ alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} forma um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo substituído por (C_1-C_4) alcoxycarbonilo

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é $-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, ou, com o carbono na posição 3 do anel da azetidinona, forma o grupo espiro



R^{12} é

$$\begin{array}{c} | \\ -CH-, -C(C_1-C_6\text{alquilo})-, -CF-, -C(OH)-, -C(C_6H_4-R^{23})-, -N-, \\ | \\ \text{ou } -^+NO^-, \\ | \end{array}$$

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di}(C_1-C_6\text{alquilo}), -CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^{13} é $-CH=CH-$, ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a é 1; contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b é 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser idênticos ou diferentes;

R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $(C_1-C_6\text{alquilo})$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6\text{alquilen})-$, $COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆alquilo), arilo e (C₁-C₆alquilo) substituído por arilo;

R^{21} é (C₁-C₆alquilo), arilo ou R^{24} -arilo substituído;

R^{22} é H, (C₁-C₆alquilo), arilo (C₁-C₆)alquilo, -C(O) R^{19} ou -COOR¹⁹;

R^{23} e R^{24} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂, -NR¹⁹ R^{20} , -OH e halogénio; e

R^{25} é H, -OH ou (C₁-C₆)alcoxi, é fornecido para a preparação de um medicamento para tratamento, prevenção, ou melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, para regular a produção de peptídeo β amiloide num sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável para a preparação de um medicamento para regular um nível de um ou mais peptídeos β amiloide na corrente sanguínea e/ou no cérebro do sujeito.

Ainda numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pels Fórmulas (I-X), para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

A não ser nos exemplos operativos, ou onde for indicado de maneira diferente, todos os números que expressem quantidades ou ingredientes, condições de reacção, e assim por diante utilizados na descrição e reivindicações devem ser compreendidos como sendo modificados em todas as circunstancias pelo termo "cerca de"

DESCRIÇÃO DETALHADA

Numa realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X) descritas em seguida para a preparação de um medicamento para tratamento, prevenção ou melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

Numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X) descritas em seguida para a preparação de um medicamento para regular níveis de um ou mais peptídeos β amilóide na corrente

sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

Numa outra realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pelas Fórmulas (I-X) descritas em seguida para a preparação de um medicamento para regular níveis de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

Como discutido anteriormente, a Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência nos idosos e pode ser patologicamente caracterizada pela acumulação de placas senis compreendendo peptídeos β amilóide no espaço extracelular de várias regiões cerebrais e nas paredes vasculares. Como aqui utilizado, "peptídeo β amilóide" significa peptídeos $A\beta$ os quais são derivados de uma proteína precursora β amilóide (β APP) através de acção endopeptídeoase de secretases β e γ . Exemplos não limitativos de tais peptídeos $A\beta$ incluem os aqueles que contêm 40 ou 42 amino ácidos.

Em formas familiares de DA, a aparência patológica de peptídeos $A\beta$ no cérebro é conduzida pela presença de mutações no gene β APP ou na codificação dos genes para as proteínas presenilina 1 e 2. O alelo Apolipoproteína tipo E 4 (a qual codifica a proteína isoforma ApoE 4) está geneticamente associada a esporádicas formas comuns de Doença de Alzheimer estabelecidas ultimamente.

O termo "quantidade efectiva" significa que a quantidade ou dosagem de um composto ou uma combinação de compostos representados pelas Fórmulas (I-X) descritas em seguida, que provoquem uma resposta biológica ou médica de um tecido, sistema ou sujeito que tenha sido visto pelo administrador (tal como um investigador ou médico) o qual inclui o melhoramento ou alívio de um ou mais dos sintomas da condição ou doença (tal como Doença de Alzheimer, regulação da produção de ou regulação ou redução dos níveis de uma ou mais peptídeos β amilóide e/ou regulação ou redução dos níveis de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro) sendo tratada e/ou a prevenção, atrasando ou parando a progressão da condição. Como aqui utilizada, a frase "melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer" significa alívio, redução ou eliminação de um ou mais dos sintomas experimentados por um sujeito atormentado com DA, incluindo um ou mais dos sintomas: perda progressiva de funções de aprendizagem e memória, mudanças e personalidade, mudanças neuromusculares, ataques e comportamento psicótico.

Exemplos de dosagens adequadas são reveladas em detalhe seguidamente.

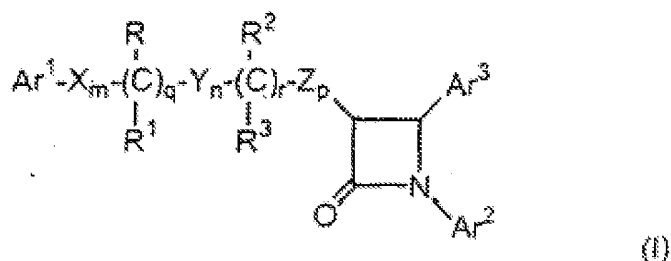
Exemplos de sujeitos adequados que podem ser tratados de acordo com os métodos do presente invento incluem mamíferos, tais como humanos, cães, e outros animais.

Como aqui utilizados “terapia de combinação” ou “combinação terapêutica” significa que a administração de dois ou mais compostos representados pelas Fórmulas (I-X) ou a administração de um ou mais compostos representados pelas Fórmulas (I-X) com inibidores de biosíntese de colesterol e/ou agentes de diminuição de lípidos e/ou outros tratamentos da Doença de Alzheimer diferentes dos compostos representados pelas Fórmulas (I-X) reveladas em seguida, para evitar ou tratar a Doença de Alzheimer, reduz os níveis de um ou mais peptídeos β amilóide, regula a produção de peptídeos β amilóide e/ou regula os níveis de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro. Tal administração inclui co-administração destes agentes terapêuticos numa maneira substancialmente simultânea, tal como num simples comprimido ou cápsula tendo uma proporção fixa dos ingredientes activos ou em múltiplas cápsulas separadas para cada agente terapêutico. Também, tal administração inclui a utilização de cada tipo de agente terapêutico numa maneira sequencial. Em qualquer dos casos, o tratamento utilizando a terapia de combinação fornecerá efeitos benéficos no tratamento da condição.

Uma potencial vantagem na terapia de combinação aqui revelada pode ser uma redução na quantidade requerida de um composto terapêutico individual ou quantidade total global dos compostos terapêuticos que são efectivos no tratamento da condição. Utilizando uma combinação de agentes terapêuticos, os efeitos secundários dos compostos individuais podem ser reduzidos quando comparados com uma

monoterapia, que pode melhorar a condescendência do sujeito. Também, agentes terapêuticos podem ser seleccionados para fornecer uma mais larga gama de efeitos complementares ou modos de acção complementares.

Numa realização, o presente invento fornece a utilização de uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela Fórmula (I) seguinte:



ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para tratamento, prevenção ou melhoramento dos sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito. Na Fórmula (I) anterior:

Ar¹ e Ar² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo e arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo ou arilo substituído por R⁵;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e C(ai-alquilo inferior)-;

R e R² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e (di-alquilo inferior)-;

R e R² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ e R³ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo;

q é 0 ou 1; r é 0 ou 1; m, n e p são independentemente seleccionados a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4; contando que pelo menos um de q e r seja 1, e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e contando que quando p é 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

R⁴ é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(alquilenos inferiores)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CH, -NO₂ e halogénio;

R⁵ é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(COOR⁹), -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(alquilenos inferiores)COOR⁶ e -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo; e

R⁹ é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo.

De preferência, R^4 é 1-3 substituintes independentemente seleccionados, e R^5 é de preferência 1-3 substituintes independentemente seleccionados.

Como aqui utilizado, o termo "alquilo" ou "alquilo inferior" significa cadeias alquilo lineares ou ramificadas tendo desde 1 a 6 átomos de carbono e "alcoxi" significa grupos alcoxi tendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos não-limitativos de grupos alquilo inferior incluem, por exemplo grupos metilo, etilo, propilo e butilo.

"Alquenilo" significa cadeias de carbono lineares ou ramificadas tendo uma ou mais ligações duplas na cadeia, conjugadas ou não-conjugadas. Similarmente, "alquinilo" significa cadeias de carbono lineares ou ramificadas tendo uma ou mais ligações triplas na cadeia. Onde uma cadeia alquilo, alquenilo ou alquinilo se junta a duas outras variáveis e é portanto bivalente, os termos alquilenos, alquilenos e alquinilenos são utilizados.

"Cicloalquilo" significa um anel de carbonos saturado de 3 a 6 átomos de carbono, enquanto "cicloalquilenos" refere-se a um anel bivalente correspondente, em que os pontos de ligação a outros grupos inclui todos os isómeros posicionais.

"Halogénio" refere-se a radicais flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Arilo" significa fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo ou indanilo.

"Fenileno" significa um grupo fenilo bivalente, incluindo substituição orto, meta e para.

Os testemunhos em que, por exemplo, R , R^1 , R^2 e R^3 , são referidos por serem independentemente seleccionados a partir de um grupo de substituintes, significa que R , R^1 , R^2 e R^3 são independentemente seleccionados, mas também que onde uma variável R , R^1 , R^2 e R^3 ocorre mais do que uma vez numa molécula, cada ocorrência é independentemente seleccionada (por exemplo, se R é $-OR^6$, em que R^6 é hidrogénio, R^2 pode ser $-OR^6$ em que R^6 é alquilo inferior). Os técnicos reconhecerão que o tamanho e natureza do(s) substituinte(s) afectarão o número de substituintes que podem estar presentes.

Compostos utilizados no invento têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e portanto todos os isómeros, incluindo enantiómeros, estereoisómeros, rotâmeros, tautómeros e racematos dos compostos de Fórmula (I-X) (onde eles existam) são contemplados como sendo parte deste invento. O invento inclui isómeros d e l em ambas as formas pura e na mistura, incluindo misturas racémicas. Os isómeros podem ser preparados utilizando técnicas convencionais, quer por reacção opticamente pura ou materiais de partida enriquecidos opticamente ou por separação de isómeros de um composto das Fórmulas I-X. Os

isómeros podem também incluir isómeros geométricos, por exemplo, quando uma ligação dupla está presente.

Os técnicos apreciarão que para alguns dos compostos das Fórmulas I-X, um isómero mostrará maior actividade farmacológica do que outros isómeros.

Compostos utilizados no invento com um grupo amino podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos de ácidos adequados para a formação de sal são ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanossulfónico e outro mineral e carboxílico bem conhecidos dos técnicos. O sal é preparado contactando a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir um sal. A forma de base livre pode regenerar tratando uma adequada solução de base aquosa diluída tal como um bicarbonato de sódio aquoso diluído. A forma de base livre difere um pouco da sua respectiva forma de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas o sal é por outro lado equivalente às suas respectivas formas de base livre para fins do invento.

Certos compostos utilizados no invento são acídicos (por exemplo, aqueles compostos que possuem um grupo carboxilo). Estes compostos formam sais farmaceuticamente aceitáveis com bases orgânicas e inorgânicas.

Exemplos de tais sais são sais de sódio, potássio, cálcio, alumínio, ouro e prata. São também incluídos sais formados com aminas farmacêuticamente aceitáveis tais como amônio, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina e semelhantes.

Como aqui utilizado, "solvato" significa um complexo molecular ou iônico de moléculas ou iões do solvente com os do soluto (por exemplo, um ou mais compostos das Fórmulas I-X, isómeros dos compostos das Fórmulas I-X, ou prodrogas dos compostos das Fórmulas I-X). Exemplos não-limitativos de solventes úteis incluem solventes polares, próticos tais como água e/ou alcoóis (por exemplo metanol).

Prodrogas dos compostos das Fórmulas I-X são contemplados como sendo parte deste invento. Como aqui utilizado, "prodroga" significa compostos que são precursores da droga os quais, seguindo administração a um sujeito, libertam a droga in vivo por meio de alguns processos químicos ou fisiológicos (por exemplo, uma prodroga ou sendo levado para pH fisiológico ou através da acção da enzima é convertido na forma de droga desejada).

Compostos preferidos de Fórmula (I) são aqueles em que Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 -, mais preferencialmente fenilo substituído por $(4-R^4)$. Ar^2 é de preferência fenilo ou fenilo substituído por R^4 , mais preferencialmente fenilo substituído por $(4-R^4)$. Ar^3 é de

preferência fenilo substituído por R^5 , mais preferencialmente fenilo substituído por $(4-R^5)$. Quando Ar^1 é fenilo substituído por $(4-R^4)$, R^4 é de preferência um halogénio. Quando Ar^2 e Ar^3 são fenilo substituído por R^4- e R^5- , respectivamente, R^4 é de preferência halogénio ou $-OR^6$ e R^5 é de preferência $-OR^6$, em que R^6 é alquilo inferior ou hidrogénio. São especialmente preferidos os compostos em que cada um de Ar^1 e Ar^2 é 4-fluorofenilo e Ar^3 é 4-hidroxifenilo ou 4-metoxifenilo.

X , Y e Z são cada um de preferência $-CH_2-$, R^1 e R^3 são cada um de preferência hidrogénio. R e R^2 são de preferência $-OR^6$ em que R^6 é hidrogénio, ou um grupo prontamente metabolizável num hidroxilo (tal como $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ e $-O(CO)NR^6R^7$, definido anteriormente).

A soma de m , n , p , q e r é respectivamente 2, 3 ou 4, mais preferencialmente 3. De preferência são compostos em que m , n e r são cada um zero, q é 1 e p é 2.

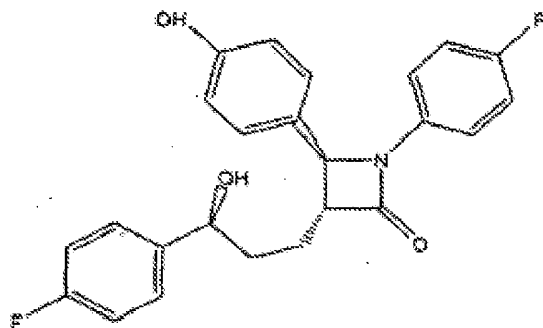
São também preferidos os compostos da Fórmula (I) em que p , q e n são cada um zero, r é 1 e m é 2 ou 3. Mais preferencialmente são compostos em que m , n e r são cada um zero, q é 1, p é 2, Z é $-CH_2-$ e R é OR^6 , especialmente quando R^6 é hidrogénio.

São também mais preferidos os compostos da Fórmula (I) em que p , q e n são cada um zero, r é 1, m é 2, X é $-CH_2-$, e R^2 é $-OR^6$, especialmente quando R^6 é

hidrogénio.

Outro grupo de compostos preferidos de Fórmula (I) é aquele em que Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 , Ar^2 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 e Ar^3 é fenilo substituído por R^5 . Também são preferidos os compostos em que Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 , Ar^2 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 , Ar^3 é fenilo substituído por R^5 , e a soma de m, n, n, p, q e r é 2, 3 ou 4, mais preferencialmente 3. Mais preferencialmente são compostos em que Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 , Ar^2 é fenilo ou fenilo substituído por R^4 , Ar^3 é fenilo substituído por R^5 , e em que m, n e r são cada um zero, q é 1 e p é 2, ou em que p, q e n são cada um zero, r é 1 e m é 2 ou 3.

Numa realização preferida, um composto de Fórmula (I) utilizado no presente invento é representado pela Fórmula (II) (ezetimibe) seguinte:



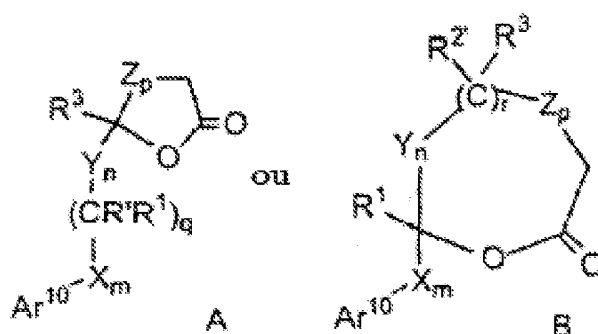
(II)

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável. O

composto de Fórmula (II) pode estar na forma anidra ou hidratada.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados por uma variedade de métodos bem conhecidos dos técnicos, por exemplo tal como são revelados nas Patentes U.S. Nos. 5.631.635, 5.767.115, 5.846.966, 6.207.822, Pedido de Patente U.S. No. 10/105.710 em 25 de Março, 2002 e Pedido de Patente PCT WO 93/02048, cada uma das quais é aqui incorporada por referência, e nos Exemplos seguintes. Por exemplo, compostos adequados de Fórmula I podem ser preparados por um método que compreende as fases de:

(a) tratar com uma base forte uma lactona de Fórmula A ou B:



em que R' e $R^{2'}$ são R e R^2 , respectivamente, ou são grupos hidroxí adequadamente protegidos; Ar^{10} é Ar^1 , um arilo protegido por um hidroxí adequadamente protegido ou um arilo substituído por um amino adequadamente protegido; e as variáveis que permanecem são como definidas anteriormente para a Fórmula I, contando que em lactona de

fórmula B, quando n e r são cada um zero, p é 1-4;

(b) fazer reagir o produto da fase (a) com uma imina de fórmula



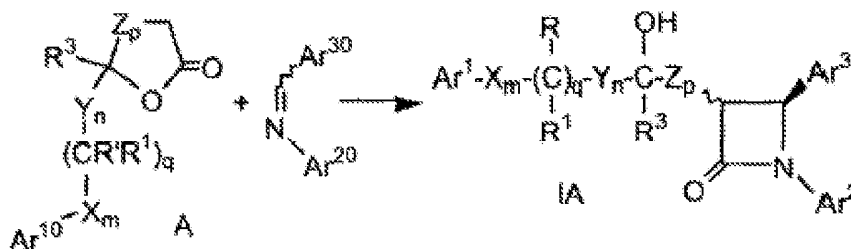
em que Ar^{20} é Ar^2 , um arilo substituído por um hidroxí adequadamente protegido ou um arilo substituído por amino adequadamente protegido; e Ar^{30} é Ar^3 , um arilo adequadamente protegido por hidroxí ou um arilo substituído por um amino adequadamente protegido;

(c) temperar a reacção com um ácido;

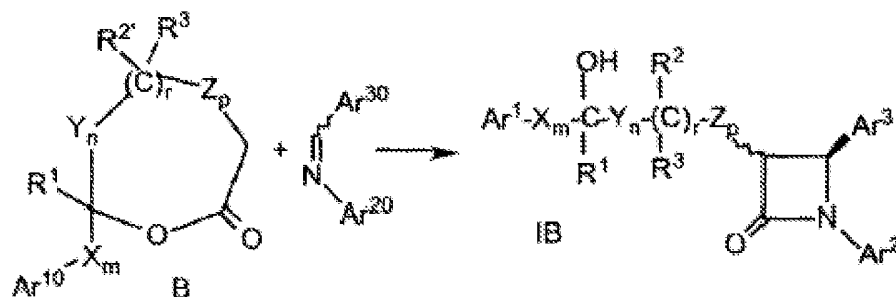
(d) remover opcionalmente os grupos de protecção a partir dos grupos R' , $R^{2'}$, Ar^{10} , Ar^{20} e Ar^{30} , quando estiver presente; e

(e) funcionalizar opcionalmente substituintes hidroxí ou amino em R , R^2 , Ar^1 , Ar^2 e Ar^3 .

Utilizando as lactonas mostradas anteriormente, os compostos de Fórmula IA e IA são obtidas como se segue:

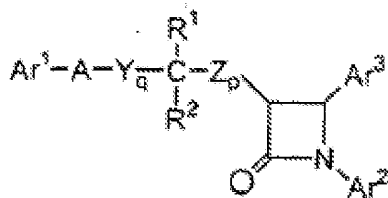


em que as variáveis são como definidas anteriormente; e



em que as variáveis são como definidas anteriormente.

Compostos alternativos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (III) seguinte:



(III)

ou um seu sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em que, na Fórmula (III) anterior:

Ar¹ é arilo substituído por R³;

Ar² é arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo substituído por R⁵;

Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

A é seleccionado a partir de -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ e $-O(CO)NR^6R^7$; R^2 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo; ou R^1 e R^2 em conjunto são =O;

q é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R^5 é 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em OR^6 , $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -alquilo inferior, $-NR^6SO_2$ -arilo, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -alquilo, $S(O)_{0-2}$ -arilo, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogénio, m-halogénio, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, $-(\text{alquilenos inferior})-COOR^6$, e $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 e R^4 são independentemente 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em R^5 , hidrogénio, p-alquilo inferior, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$ e p-halogénio;

R^6 , R^7 e R^8 são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo; e R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo.

Compostos de Fórmula III preferidos incluem aqueles em que Ar^1 é fenilo substituído por R^3 , especialmente fenilo substituído por $(4-R^3)$. Ar^2 é de preferência fenilo substituído por R^4 , especialmente fenilo substituído por $(4-R^4)$. Ar^3 é de preferência fenilo

substituído por R^5 , especialmente fenilo substituído por $(4-R^5)$. É preferida mono-substituição de cada um de Ar^1 , Ar^2 e Ar^3 .

Y e Z são cada um de preferência $-CH_2-$. R^2 é de preferência hidrogénio. R^1 é de preferência $-OR^6$ em que R^6 é hidrogénio, ou um grupo prontamente metabolizável num hidroxilo (tal como $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ e $-O(CO)NR^6R^7$, definido anteriormente). São também preferidos compostos em que R^1 e R^2 em conjunto são =O.

A soma de q e p é de preferência 1 ou 2, mais preferencialmente 1. São preferidos os compostos em que p é zero e q é 1. São mais preferidos compostos em que p é zero, q é 1, Y é $-CH_2-$ e R^1 é $-OR^6$, especialmente quando R^6 é hidrogénio.

Um outro grupo de compostos preferidos é aquele em que Ar^1 é fenilo substituído por R^3 , Ar^2 é fenilo substituído por R^4 e Ar^3 é fenilo substituído por R^5 .

São também preferidos os compostos em que Ar^1 é fenilo substituído por r^3 , Ar^2 é fenilo substituído por R^4 , Ar^3 é fenilo substituído por R^5 , e a soma de p e q é 1 ou 2, especialmente 1. São mais preferidos os compostos em que Ar^1 é fenilo substituído por R^3 , Ar^2 é fenilo substituído por R^4 , Ar^3 é fenilo substituído por R^5 , p é zero e q é 1.

A é de preferência $-O-$.

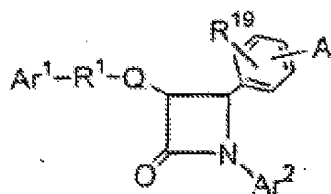
R^3 é de preferência $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -arilo, NO_2 ou halogénio. Uma definição mais preferida para R^3 é halogénio, especialmente fluoro ou cloro.

R^4 é de preferência hidrogénio, alquilo inferior, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, COR^6 ou halogénio, em que R^6 e R^7 são de preferência independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, e R^9 é de preferência alquilo inferior. Uma definição mais preferida para R^4 é hidrogénio ou halogénio, especialmente fluoro ou cloro.

R^5 é de preferência $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{alquilenos inferiores})-\text{COOR}^6$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, em que R^6 e R^7 são de preferência independentemente hidrogénio ou alquilo inferior, e R^9 é de preferência alquilo inferior. Uma definição mais preferida para R^5 é $-\text{OR}^6$, $-(\text{alquilenos inferiores})-\text{COOR}^6$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, em que R^6 é de preferência hidrogénio ou alquilo inferior.

Métodos para fazer compostos de Fórmula III são bem conhecidos dos técnicos. Exemplos não limitativos de métodos adequados são revelados na Patente U.S. No. 5.688.990, a qual está aqui incorporada por referência.

Numa outra realização, compostos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (IV) seguinte:



(IV)

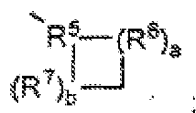
um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que, na Fórmula (IV) anterior:

A é seleccionado a partir do grupo que consiste em heterocicloalquilo substituído por R^2 , heteroarilo substituído, heteroacicloalquilo benzofundido substituído por R^2 , e heteroarilo benzofundido substituído por R^2 ;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Q é uma ligação ou, com o anel e carbono na posição 3 da azetidina, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

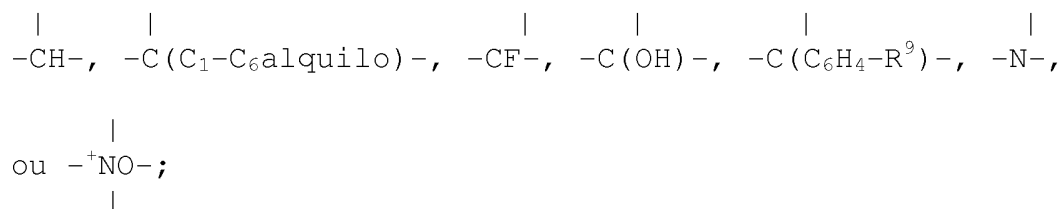
$-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q também pode ser zero ou 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, em que G é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^8-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6;

$-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$; e

$-(CH_2)_f-V(CH_2)_g-$, em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

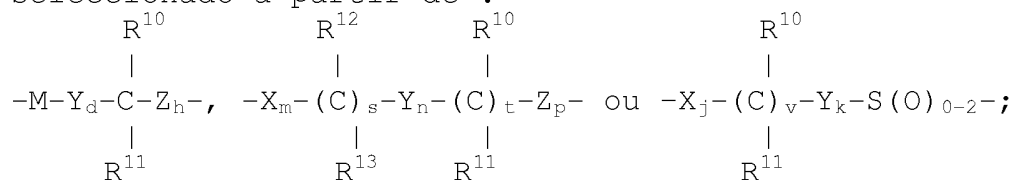
R^5 é seleccionado a partir de:



R^6 e R^7 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di}-(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^5 em conjunto com um adjacente R^6 , ou R^5 em conjunto com um adjacente R^7 , formam um grupo $-CH=CH-$ ou $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^6 é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a é 1; contando que quando R^7 é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b seja 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^6 podem ser ambos idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R^7 podem ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R^1 também pode ser seleccionado a partir de :



em que M é $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, ou $-S(O)_2-$;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})-$ e $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo})$;

R^{10} e R^{12} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ e $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{11} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ e arilo; ou R^{10} e R^{11} em conjunto são $=\text{O}$, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são $=\text{O}$;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

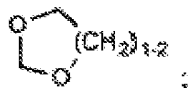
s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m , n e p são independentemente 0-4; contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m , n , p , s e t seja 1-6; contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m , s e n seja 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m , t e n seja 1-5;

v é 0 ou 1;

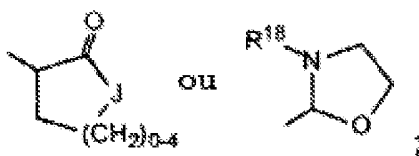
j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j , k e v seja 1-5;

R^2 é 1-3 substituintes de átomos de carbono no anel seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquilo}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{alquenilo}$, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{alquinilo}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquilo}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquenilo}$, arilo substituído por R^{17} , benzilo substituído por R^{17} , benziloxi substituído por R^{17} , ariloxi substituído por R^{17} , halogénio, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquileno})-$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquileno})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$, OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{COR}^{14}$, hidroxil $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, NO_2 , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ e $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquileno})\text{COOR}^{14}$; quando R^2 é um

substituente num anel heterocicloalquilo, R^2 é como definido, ou é =O ou;



e, onde R^2 é um substituinte num azoto substituível do anel, é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alcoxi, ariloxi, (C_1-C_6) alquilcarbonilo, arilcarbonilo, hidroxil, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



em que J é $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ ou $-CH_2-$;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquilo, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(C_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-OCH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ alquilenos, $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^6 é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{14}$ ou $-COOR^{14}$;

R^9 e R^{17} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi,

-COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH e halogénio;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, arilo e (C₁-C₆)alquilo substituído por arilo;

R¹⁶ é (C₁-C₆)alquilo, arilo ou arilo substituído por R¹⁷;

R¹⁸ é hidrogénio ou (C₁-C₆)alquilo; e

R¹⁹ é hidrogénio, hidroxí ou (C₁-C₆)alcoxi.

Como utilizado na Fórmula (IV) anterior, "A" é de preferência um anel heterocicloalquilo de 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de azoto substituído por R². Anéis de heterocicloalquilo preferidos são grupos piperidinilo, piperazinilo e morfolinilo. O anel "A" é de preferência adicionado ao anel fenilo através de um azoto do anel. Substituintes R² preferidos são hidrogénio e alquilo inferior. R¹⁹ é de preferência hidrogénio.

Ar² é de preferência fenilo ou R⁴-fenilo, especialmente fenilo substituído por (4-R⁴). Definições preferidas de R⁴ são alcoxi inferior, especialmente metoxi, e halogénio, especialmente fluoro.

Ar¹ é de preferência fenilo ou fenilo substituído por R³, especialmente fenilo substituído por (4-R³).

Existem várias definições preferidas para a combinação -R¹-Q- de variáveis:

Q é uma ligação e R¹ é alquilenos inferior, de preferência propileno;

Q é um grupo espiro como definido anteriormente, em que de preferência R⁶ e R⁷ são

cada um etileno e R⁵ é $\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} | \\ -C(OH)- \end{array}$;

Q é uma ligação e R¹ é $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -M-Y_d-C-Z_h- \\ | \\ R^{11} \end{array}$

em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R¹ seja $-O-CH_2-CH(OH)-$;

Q é uma ligação e R¹ é $\begin{array}{cc} R^{12} & R^{10} \\ | & | \\ -X_m-(C)_s-Y_n-(C)_t-Z_p- \\ | & | \\ R^{13} & R^{11} \end{array}$

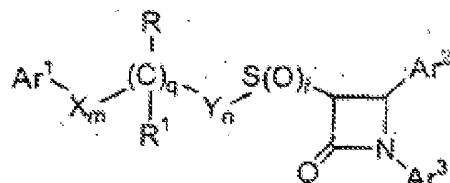
em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R¹ seja $-CH(OH)-(CH_2)_2-$; e

Q é uma ligação e R¹ é $\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -X_j-(C)_v-Y_k-S(O)_{0-2}- \\ | \\ R^{11} \end{array}$

em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R¹ seja $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$.

Métodos para fazer compostos de Fórmula IV são bem conhecidos dos técnicos. Exemplos não limitativos de métodos adequados são revelados na Patenteb U.S. No. 5.656.624, a qual está aqui incorporada por referência.

Numa outra realização, compostos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (V) seguinte:



(V)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que, na Fórmula (V) anterior:

Ar¹ é arilo, arilo substituído por R¹⁰ ou heteroarilo;

Ar² é arilo ou arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo ou arilo substituído por R⁵;

X e Y são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior);

X e Y são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

R é -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ ou -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; ou R e R¹ em conjunto são =O;

Q é 0 ou 1;

r é 0, 1 ou 2;

m e n são independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; contando que a soma de m, n e q seja 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(alquilenos inferior)COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

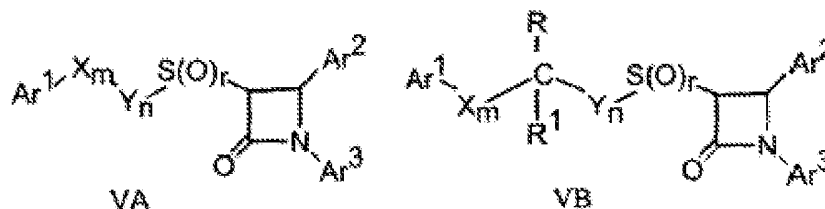
R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogénio, $-(alquilenos inferior)COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo; e

R^{10} é 1-5 substituintes seleccionado a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)OR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio.

Dentro do âmbito da Fórmula V, estão incluídas duas estruturas preferidas. Na Fórmula VA, q é zero e as restantes variáveis são como definidas anteriormente, e na Fórmula VB, q é 1 e as restantes variáveis são como definidas anteriormente:



R^4 , R^5 e R^{10} são cada um de preferência 1-3 substituintes independentemente seleccionados como estabelecido anteriormente. São preferidos compostos de Fórmula (V) em que Ar^1 é fenilo, fenilo substituído por R^{10} ou tienilo, especialmente fenilo substituído por $(4\text{-}R^{10})$ ou tienilo, Ar^2 é de preferência fenilo substituído por R^4 , especialmente fenilo substituído por $(4\text{-}R^4)$. Ar^3 é de preferência fenilo ou enilo substituído por R^5 , especialmente fenilo substituído por $(4\text{-}R^5)$. Quando Ar^1 é fenilo substituído por R^{10} , R^{10} é de preferência halogénio, especialmente fluor. Quando Ar^2 é fenilo substituído por R^4 , r^4 é de preferência -OR^6 , especialmente em que R^6 é hidrogénio, ou alquilo inferior. Quando Ar^3 é fenilo substituído por R^5 , R^5 é de preferência halogénio, especialmente fluoro. Especialmente preferidos são os compostos de Fórmula (V) em que Ar^1 é fenilo, 4-fluorofenilo ou tienilo, Ar^2 é 4-(alcoxi ou hidroxi)fenilo, e Ar^3 é fenilo ou 4-fluorofenilo.

X e Y são cada um de preferência $\text{-CH}_2\text{-}$. A soma de m, n e q é de preferência 2, 3 ou 4, mais preferencialmente 2. Quando q é 1, n é de preferência 1 a 5.

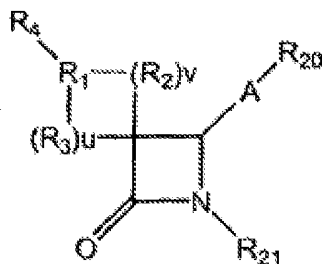
Preferências por X, Y, Ar¹, Ar² e Ar³ são as mesmas em cada uma das Fórmulas (VA) e (VB).

Nos compostos da Fórmula (VA), a soma de m e n é de preferência 2, 3 ou 4, mais preferencialmente 2. São também preferidos os compostos em que a soma de m e n é 2, e r é 0 ou 1.

Nos compostos da Fórmula (VB), a soma de m e n é de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1. São especialmente preferidos os compostos em que m é zero e n é 1. R¹ é de preferência hidrogénio e R é de preferência -OR⁶ em que R⁶ é hidrogénio, ou um grupo prontamente metabolizável num hidroxilo (tal como -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷, definido anteriormente, ou R e R¹ em conjunto formam um grupo =O).

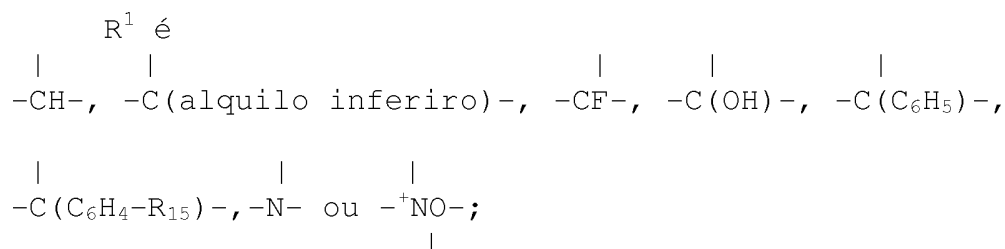
Métodos para fazer compostos de Fórmula V são bem conhecidos dos técnicos. Exemplos não limitativos de métodos adequados são revelados na Patente U.S. No. 5.624,910, a qual está aqui incorporada por referência.

Numa outra realização, compostos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (VI) seguinte:



(VI)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (VI) seguinte:



R_2 e R_3 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em:

$-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$, $-C(\text{di-alquilo inferior})-$, $-CH=CH-$ e $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$; ou R_1 em conjunto com um adjacente R_2 , ou R_1 em conjunto com um adjacente R_3 , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(\text{alquilo inferior})-$;

u e v são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que não sejam ambos zero; contando que quando R_2 é $-CH=CH-$ ou $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$, v seja 1; contando que quando R_3 é $CH=CH-$ ou $-C(\text{alquilo inferior})=CH$, u seja 1; contando que quando v é 2 ou 3, os R_2 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando u é 2 ou 3, os R_3 possam ser idênticos ou diferentes;

R_4 é seleccionado a partir de $B-(CH_2)_mC(O)-$, em que m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

$B-(CH_2)_q-$, em que q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, em que Z é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-N(R_8)-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de e e r seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$;

$B-(C_4-C_6\text{alcadienileno})-$;

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$, em que Z é como definido anteriormente, e em que t é 0, 1, 2 ou 3, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, em que V é C_3-C_6 cicloalquoleno, f é 1, 2, 3, 4 ou 5 e g é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de f e g seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$ ou

$B-(C_2-C_6\text{alquenileno})-V-(CH_2)_t-$, em que V e t são como definidos anteriormente, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

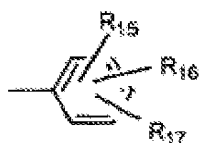
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, em que Z e V são como definidos anteriormente e a , b e d são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, contando que a soma de a , b e d seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

$T-(CH_2)_s-$, em que T é cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono e s é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

R_1 e R_4 em conjunto formam o grupo $B-CH=C-$;

B é seleccionado a partir de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo ou heteroarilo substituído por W , em que heteroarilo é seleccionado a

partir do grupo que consiste em pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazililo, tienilo, oxazolilo e furanilo, e para heteroarilos contendo azoto, os seus N-óxidos, ou



W é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, hidroxí alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, (alcoxi-imino inferior)-alquilo inferior, alcanodiol inferior, alquilo inferior alcanodiol inferior, aliloxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzilo, R_7 -benzilo, benziloxi, R_7 -benziloxi, fenoxi, R_7 -fenoxi, dioxolanilo, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$ -alquilenio inferior-, $N(R_8)(R_9)$ -alquileniloxi inferior-, OH, halogénio, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, $R_{11}O_2SNH-$, $(R_{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_8$, terc-butildimetil-sililoximetilo, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-CH=CHC(O)R_{12}$, -alquilenio inferior- $C(O)R_{12}$, $R_{10}C(O)(alquileniloxi)-$, $N(R_8)(R_9)C(O)(alquileniloxi inferior)-$, e



para substituição de átomos de carbono no anel,
e os substituintes de átomos de azoto no anel heteroarilo

substituído, quando presentes, são seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8(R_9\text{-alquilenos inferior-}$, $N(R_8(R_9\text{-alquileniloxi inferior-}$, $-S(O)_2NH_2$ e 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

R_7 é 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH, e halogénio;

R_8 e R_9 são independentemente seleccionados a partir de H ou alquilo inferior;

R_{10} é seleccionado a partir de alquilo inferior, fenilo, R_7 -fenilo, benzilo ou R_7 -benzilo;

R_{11} é seleccionado a partir de OH, alquilo inferior, fenilo, benzilo, R_7 -fenilo ou R_7 -benzilo;

R_{12} é seleccionado a partir de H, OH, alcoxi, fenoxi, benziloxi,



$-N(R_8(R_9)$, alquilo inferior, fenilo ou R_7 -fenilo;

R_{13} é seleccionado a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo inferior})-$ ou $-NC(O)R_{19}$;

R_{15} , R_{16} e R_{17} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H e os grupos definidos por W; ou R_{15} é hidrogénio e R_{16} e R_{17} , em conjunto com os átomos de carbono adjacentes aos quais eles estão ligados, formam um anel dioxolanilo;

R_{19} é H, alquilo inferior, fenilo ou fenilo alquilo inferior; e

R_{20} e R_{21} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em fenilo, fenilo substituído por W, naftilo, naftilo substituído por W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo substituído por W, heteroarilo benzofundido, heteroarilo benzofundido substituído por W e ciclopropilo, em que heteroarilo é como definido anteriormente.

Um grupo preferido de compostos de Fórmula VI é aquele em que R_{21} é seleccionado a partir de fenilo, fenilo substituído por W, indanilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidronaftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo ou ciclopropilo,

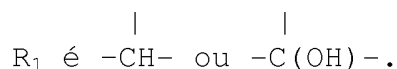
em que W é alquilo inferior, alcoxi inferior, OH, halogénio, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}-(\text{alquilo inferior})$, $-COOR_{19}$, $CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoxi, benziloxi, OCF_3 , $-CH=C(O)R_{12}$ ou terc-butildimetilsililoxi, em que R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} e R_{19} são como definidos para a Fórmula IV. Quando W é 2 ou 3 substituintes, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes.

Outro grupo de compostos preferidos de Fórmula VI é aquele em que R_2 é fenilo ou fenilo substituído por W, em que significados preferidos de W são como definido anteriormente para definições preferidas de R_{21} .

Mais preferidos são os compostos de Fórmula VI em que R_{20} é fenilo ou fenilo substituído por W e R_{21} é fenilo,

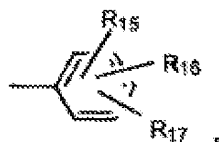
fenilo substituído por W, indanilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, tetrahidronaftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo ou ciclopropilo; W é alquilo inferior, alcoxi inferior, OH, halogénio, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}-(\text{alquilo inferior})$, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoxi, benziloxi, $-CH=CHC(O)R_{12}$, OCF_3 ou terc-butil-dimetil-sililoxi, em que W é 2 ou 3 substituintes, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, e em que R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} e R_{19} são como definidos na Fórmula VI.

São também preferidos compostos de Fórmula VI em que



Outro grupo de compostos preferidos de Fórmula VI na qual R_2 e R_3 são cada um $-CH_2-$ e a soma de u e v é 2, 3 ou 4, com sendo mais preferido $u=v=2$.

R_4 é de preferência $B-(CH_2)_q-$ ou $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, em que Bm Z, q, e e r são como definidos anteriormente. B é de preferência



em que R_{16} e R_{17} são cada um hidrogénio e em que R_{15} é de preferência H, OH, alcoxi inferior, especialmente metoxi,

ou halogênio, especialmente cloro.

De preferência Z é -O-, e é 0, e r é 0.

De preferência q é 0-2.

R₂₀ é de preferência fenilo ou fenilo substituído por W.

Substituintes W preferidos para R₂₀ são alcoxi inferior, especialmente metoxi e etoxi, OH, e-C(O)R₁₂, em que R₁₂ é especialmente alcoxi inferior.

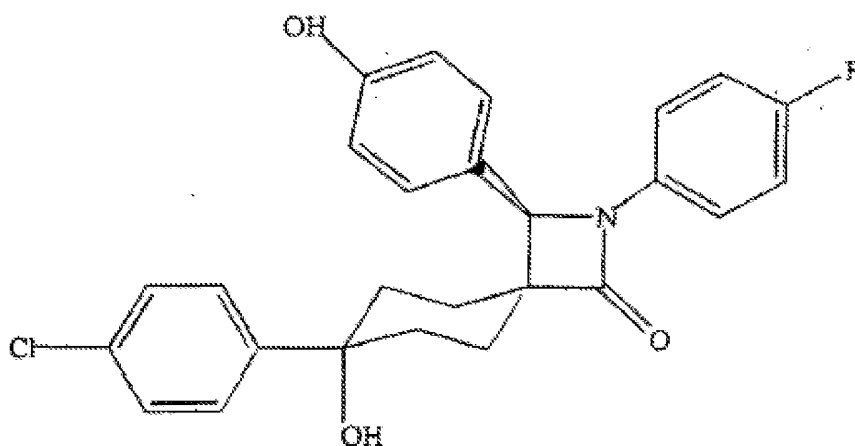
R₂₁ preferido é seleccionado a partir de fenilo, fenilo substituído por alcoxi inferior e F-fenilo.

Especialmente preferidos são os compostos de Fórmula VI em que R₁ é

$$\begin{array}{c} | \qquad \qquad | \\ -CH-, \text{ ou } -C(OH)-, \end{array}$$

R₂ e R₃ são cada um -CH₂-, u=v=2, R₄ é B-(CH₂)_q-, em que B é fenilo ou fenilo substituído por alcoxi inferior ou cloro, q é 0-2, R₂₀ é fenilo, OH-fenilo, fenilo substituído por alcoxi inferior ou fenilo substituído por alcóxicarbonilo inferior, e R₂₁ é fenilo, fenilo substituído por alcoxi inferior ou F-fenilo.

Um exemplo de outro composto de Fórmula VI útil é mostrado em seguida na Fórmula VIa:

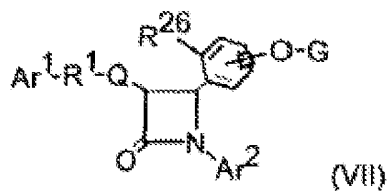


(Vla)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

Métodos para fazer compostos de Fórmula VI são bem conhecidos dos técnicos. Exemplos não limitativos de métodos adequados são revelados na Patente U.S. No. 5.698.548, a qual está aqui incorporada por referência.

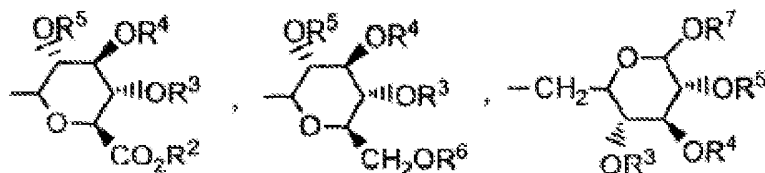
Numa outra realização, compostos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (VII):



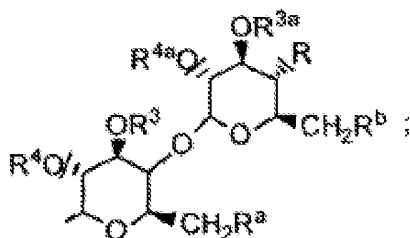
ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitáveis, em que, na Fórmula (VII) anterior

R^{26} é H ou OG^1 ;

G e G^1 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em



e



contando que quando R^{26} é H ou OH, G não é H;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi ou -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R^{30} é seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} , T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} , (C₂-C₄)alquenilo substituído por R^{32} , (C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} , (C₃-C₇)cicloalquilo substituído por R^{32} e (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C₁-C₄)alquilo;

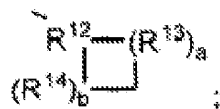
T é seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, (C₁-C₄)alquilo, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alcoxi, metilenodioxo, oxo, (C₁-C₄)alquilsulfanilo, (C₁-C₄)alquilsulfinilo, (C₁-C₄)alquil-sulfonilo, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alquilo, -C(O)-N((C₁-C₄)alquilo)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alquilo, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} forma um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolonilo, ou um grupo pirrolidinilo substituído por (C₁-C₄)alcoxycarbonilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolonilo;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é uma ligação ou, com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em

-(CH₂)_q, em que q é 2-6, contando que quando Q forma

$-(\text{CH}_2)_e\text{-E-(CH}_2)_f$ em que E é $-\text{O}-$, $-\text{C(=O)}-$, fenileno,

$-(\text{CH}_2)_f\text{-V}-(\text{CH}_2)_g-$, em que V é C₃-C₆ cicloalquileno,

 R^{12} é

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que

contando que quando R^{13} é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-$

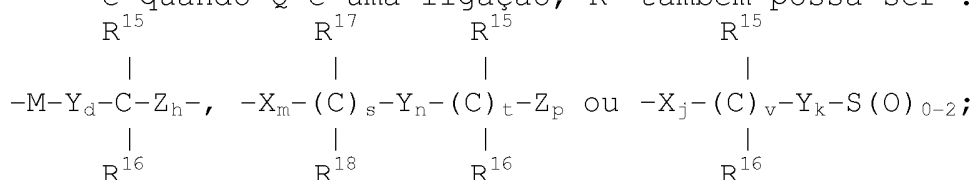
contando que quando R^{14} é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-$

contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser

idênticos ou diferentes; e

contando que quando b é 2 ou 3, os R¹⁴ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também possa ser :



M é -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂, -CH(C₁-C₆)alquilo e -C(di(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆alquileno)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ e halogénio;

R¹⁵ e R¹⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ e -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ e R¹⁸ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R¹⁵ e R¹⁶ em conjunto são =O, ou R¹⁷ e R¹⁸ em conjunto são =O;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m, n e p são independentemente

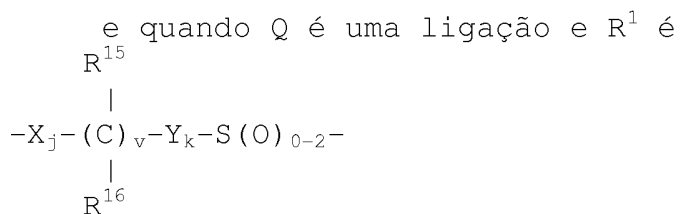
0-4;

contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s e t seja 1-6;

contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n é 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n é -5;

v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;



Ar¹ também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R¹⁹ e R²⁰ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e (C₁-C₆)alquilo substituído por arilo;

R²¹ é (C₁-C₆)alquilo, arilo ou arilo substituído por R²⁴;

R²² é H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O)R¹⁹ ou -COOR¹⁹;

R²³ e R²⁴ são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH e halogénio; e

R²⁵ é H, -OH ou (C₁-C₆)alcoxi.

Ar^2 é de preferência fenilo ou R^{11} -fenilo, especialmente fenilo substituído por $(4-R^{11})$. Definições preferidas de R^{11} são alcoxi inferior, especialmente metoxi, e halogénio, especialmente fluoro.

Ar^1 é de preferência fenilo ou fenilo substituído por R^{10} , especialmente fenilo substituído por $(4-R^{10})$. De preferência R^{10} é halogénio, e mais preferencialmente fluoro.

Existem várias definições preferidas para a combinação de variáveis $-R^1-Q-$:

Q é uma ligação e R^1 é alquilenos inferior, de preferência propileno;

Q é um grupo espiro como definido anteriormente, em que de preferência R^{13} e R^{14} são cada um etileno e R^{12} é

$-CH-$ ou $-C(OH)-$, e R^1 é $-(CH_2)_q$ em que q é 0-6;

Q é uma ligação e R^1 é $-M-Y_d-C-Z_h-$

em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R^1 é $-O-CH_2-CH(OH)-$;

Q é uma ligação e R^1 $-X_m-(C)_s-Y_n-(C)_t-Z_p-$

em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R^1 é $-CH(OH)-(CH_2)_2-$; e

Q é uma ligação e R^1 $-X_j-(C)_v-Y_k-S(O)_{0-2}-$



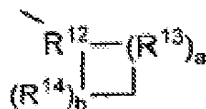
em que as variáveis são escolhidas de tal maneira que R^1 é $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

Portanto, um composto de Fórmula (VII) preferido, é um em que G e G^1 são como definidos anteriormente e nos quais as restantes variáveis têm as seguintes definições;

Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^{10} , em que R^{10} é halogénio;

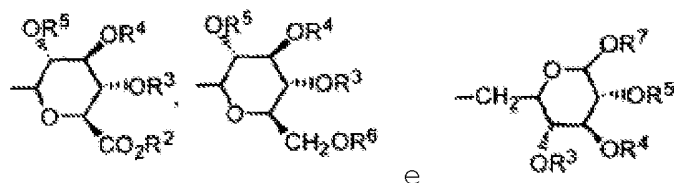
Ar^2 é fenilo ou R^{11} -fenilo, em que R^{11} é 1-3 substituintes independnetemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi e halogénio;

Q é uma ligação e R^1 é alquileno inferior;
 Q , com com o carbono na posição 3 do anel de azetidina, forma o grupo



em que de preferência R^{13} e r^{14} são cada um etileno e a e b são cada um 1, e em que R^{12} é $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}(\text{OH})- \end{array}$; Q é uma ligação e R^1 é $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$; Q é uma ligação e R^1 é $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; ou Q é uma ligação e R^1 é $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

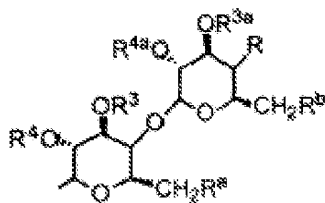
Variáveis preferidas para grupos G e G^1 das fórmulas



são como se segue:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, benzilo e acetilo.

Variáveis preferidas para o grupo G ou G¹ de fórmula



são como se segue:

R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, benzilo e acetilo;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azodo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi e -W-R³⁰, em que W é -O-C(O)- ou -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} é H e r^{30} é (C₁-C₆)alquilo, -C(O)- (C₁-C₄)alcoxi-(C₁-C₆)alquilo, T, T-(C₁-C₆)alquilo, ou T ou T-(C₁-C₆)alquilo em que T é substituído por um ou dois grupos de halogénio ou (C₁-C₆)alquilo.

Substituintes R^{30} preferidos são seleccionados a partir do grupo que consiste em: 2-fluorofenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 2-tienilmetilo, 2-metoxi-carboniletilo, tiazol-2-il-metilo, 2-furilo, 2-metoxycarbonilbutilo e fenilo.

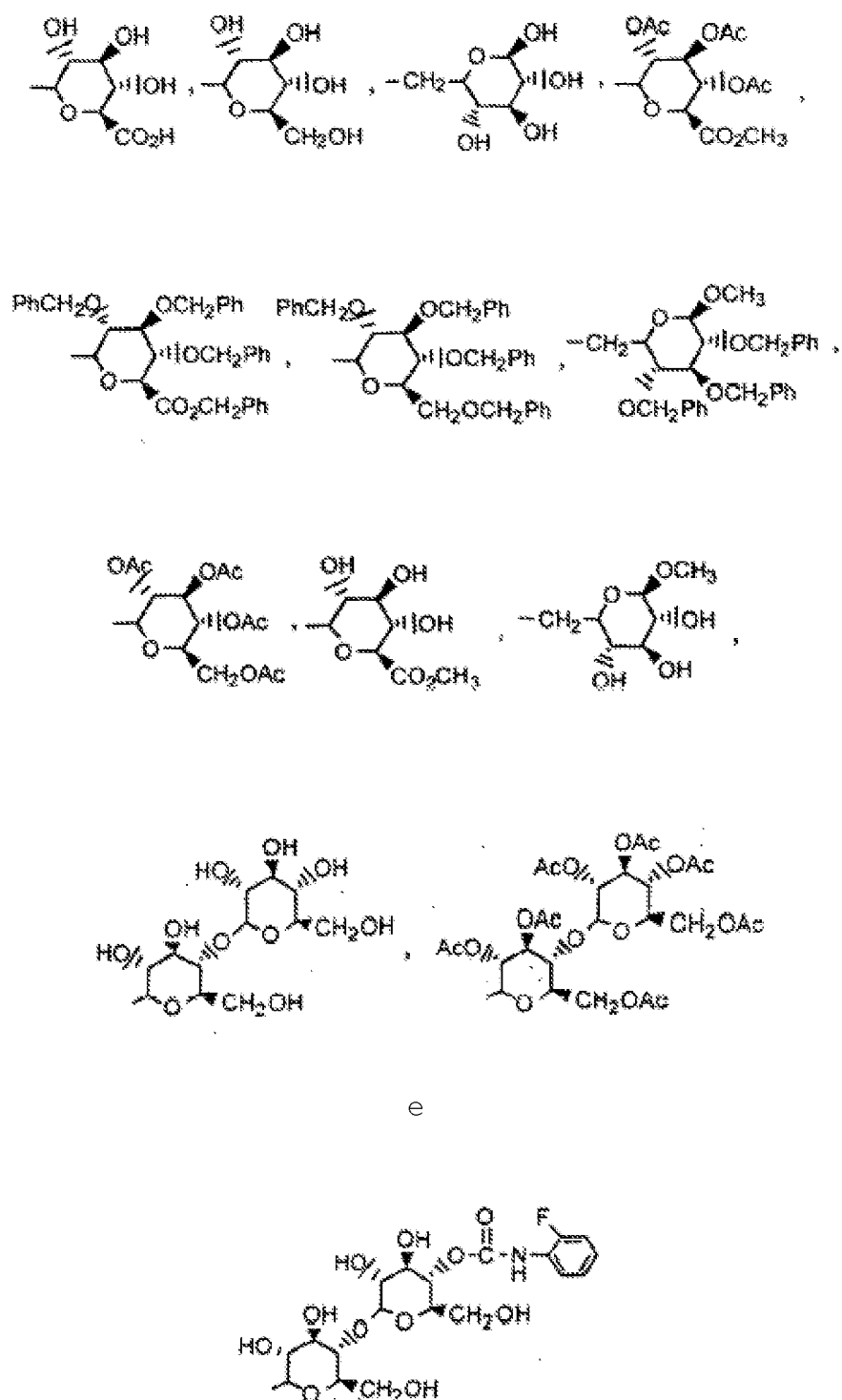
Combinações preferidas de R, R^a e R^b são como se segue:

1) R, R^a e R^b são independentemente -OH ou -O-C(O)-NH- R^{30} , especialmente em que R^a é OH e R e R^b são -O-C(O)-NH- R^{30} e R^{30} é seleccionado a partir dos substituintes preferidos identificados anteriormente, ou em que R e R^a são cada um -OH e R^b é -O-C(O)-NH- R^{30} em que R^{30} é 2-fluorofenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-diclorofenilo;

2) R^a é -OH, halogénio, azido ou (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi, R^b é H, halogénio, azido ou (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi, e R é -O-C(O)-NH- R^{30} , especialmente compostos em que R^a é -OH, R^b é H e R^{30} é 2-fluorofenilo;

3) R, R^a e R^b são independentemente -OH ou -O-C(O)- R^{30} e R^{30} é (C₁-C₆)alquilo, T, ou T substituído por um ou dois grupos halogénio ou (C₁-C₆)alquilo, especialmente compostos em que R é -OH e R^a e R^b são -O-C(O)- R^{30} em que R^{30} é 2-furilo; e

4) R, R^a e R^b são independentemente -OH ou halogénio. Três classes adicionais de compostos preferidos são aqueles em que o oxí anomérico C¹ é beta, em que o oxí anomérico C^{2'} é beta, e em que o grupo R é alfa. G e G¹ são de preferência seleccionados a partir de:

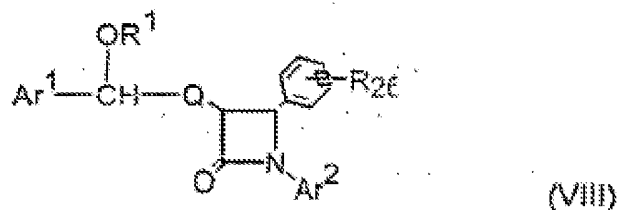


em que Ac é acetilo e Ph é fenilo.

De preferência, R²⁶ é H ou OH, mais preferencial-

mente H. O substituinte -O-G está de preferência na posição 4 do anel fenilo ao qual ele está ligado.

Numa outra realização, compostos utilizados no presente invento são representados pela Fórmula (VIII) seguinte:

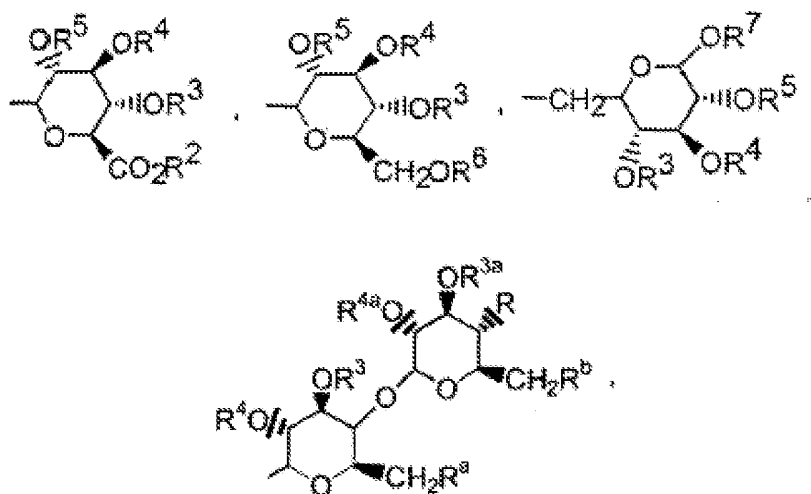


ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que na Fórmula (VIII) anterior:

R²⁶ é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluoro e
- d) cloro.

R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em H,



-SO₃; amino ácidos naturais e não-naturais;

R, R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi e -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O), -OC(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N-(R³¹)-;

R² e R⁶ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R³⁰ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R³², -T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R³², (C₂-C₄)alquenilo substituído por R³², (C₁-C₆)alquilo substituído por R³², (C₃-C₇)cicloalquilo substituído por R³² e (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo substituído por R³²;

R³¹ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C₁-C₄)alquilo;

T é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

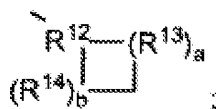
R³² é independentemente seleccionado a partir de substituintes 1-3 independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em H, halogénio, (C₁-C₄)alquilo, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alcoxi, metilenodioxi, oxo, (C₁-C₄)alquilsulfanilo, (C₁-C₄)alquilsulfinilo, (C₁-C₄)alquilsulfonilo. -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alquilo, -C(O)-N((C₁-C₄)alquilo)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alquilo, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R³² é uma ligação covalente e R³¹, o azoto ao qual ele está ligado e R³² forma um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metрил-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metилpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo substituído por (C₁-C₄)alcoxycarbonil;

Ar¹ é arilo ou arilo substituído por R¹⁰;

Ar² é arilo ou arilo substituído por R¹¹;

Q é -(CH₂)_q-, em que q é 2-6, ou com o carbono na posição 3 do anel de azetidina, forma o grupo espiro



R¹² é

-CH-, -C(C₁-C₆)alquilo-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₄-R²³)-, -N-,

ou -⁺NO-;

|

R¹³ e R¹⁴ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alquilo-, -C(di(C₁-C₆)alquilo), -CH=CH- e -C(C₁-C₆)alquilo=CH-; ou -CH=CH- ou um grupo -CH=C(C₁-C₆)alquilo-;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que não sejam ambos zero; contando que quando R^{13} é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, a é 1; contando que quando R^{14} é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, b é 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} podem ser idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R^{14} podem ser idênticos ou diferentes;

R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilen})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ e halogénio;

Ar^1 também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, arilo e $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ substituído por arilo;

R^{21} é $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, arilo $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ou $-\text{COOR}^{19}$;

R^{23} e r^{24} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$,

$-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ e halogénio; e

R^{25} é H , $-\text{OH}$ ou (C_1-C_6) alcoxi.

Ar^2 é de preferência fenilo ou R^{11} -fenilo, especialmente fenilo substituído por $(4-\text{R}^{11})$. Definições preferidas de R^{11} são alcoxi inferior. Especialmente metoxi, e halogénio, especialmente fluoro.

Ar^1 é de preferência fenilo ou fenilo substituído por R^{10} , especialmente fenilo substituído por $(4-\text{R}^{10})$. Uma definição preferida de R^{10} é halogénio, especialmente fluoro.

De preferência Q é um alquilo inferior ou um grupo espiro como definido anteriormente, em que de preferência R^{13} e R^{14} são cada um etileno e R^{12} é

$$\begin{array}{c} | \qquad | \\ -\text{CH}- \text{ ou } -\text{C}(\text{OH})-. \end{array}$$

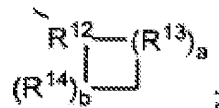
Um composto preferido de fórmula VIII, portanto, é um em que R^1 é como definido anteriormente e no qual os restantes variáveis têm as seguintes definições:

Ar^1 é fenilo ou fenilo substituído por R^{10} , em que R^{10} é halogénio;

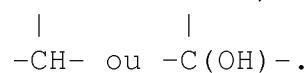
Ar^2 é fenilo ou R^{11} -fenilo, em que R^{11} é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alcoxi e halogénio;

Q é alquilo inferior (isto é $\text{C}-1$ a $\text{C}-2$) com $\text{Q}=\text{C}-2$ sendo preferido, ou Q , com o átomo de carbono do anel na

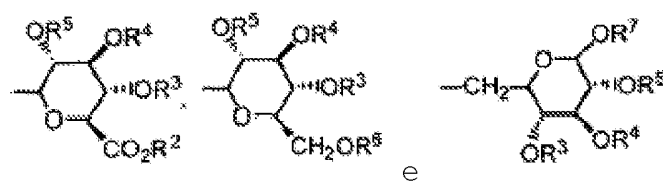
posição 3 da azetidionona forma o grupo



em que de preferência R^{13} e R^{14} são cada um etileno e a e b são cada um 1, e em que R^{12} é



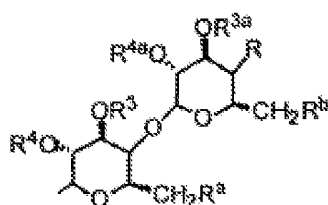
Variáveis preferidas para grupos R^1 da fórmula



são como se segue:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, benzilo e acetilo.

Variáveis preferidas para o grupo R^1 de fórmula



são como se segue:

R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, benzilo e acetilo;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, $-NH_2$, azido, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi e $-W-R^{30}$, em que W é $-O-C(O)-$ ou $-O-C(O)-NR^{31}-$, R^{31} é H e R^{30} é (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)-$ (C_1-C_4) alcoxi- (C_1-C_6) alquilo, T, T- (C_1-C_6) alquilo, ou T ou T- (C_1-C_6) alquilo em que T é substituído por um ou dois grupos halogénio ou (C_1-C_6) alquilo.

Substituintes R^{30} preferidos são 2-fluorofenilo, 2-difluoro-fenilo, 2,6 diclorofenilo, 2-metilfenilo, 2-tienilmetilo, 2-metoxi-carboniletilo, tiazol-2-il-metilo, 2-furilo, 2-metoxycarbonilbutilo e fenilo. Combinações preferidas de R , R^a e R^b são como se segue:

1) R , R^a e R^b são independentemente -OH ou $-O-(CO)-NH-R^{30}$, especialmente em que R^a é -OH e R e R^b são $-O-C(O)-NH-R^{30}$ e R^{30} é seleccionado a partir dos substituintes preferidos identificados anteriormente, ou em que R e R^a são OH e R^b é $-O-C(O)-NH-R^{30}$ em que R^{30} é 2-fluorofenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-diclorofenilo;

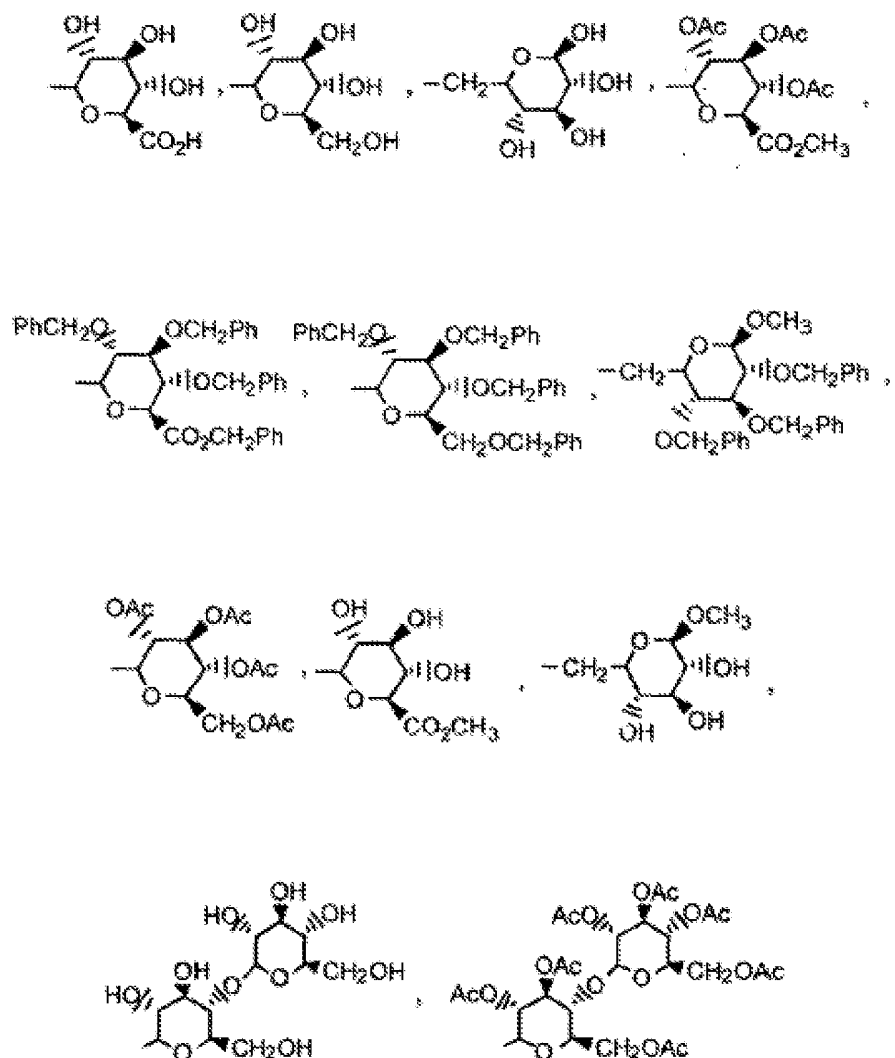
2) R^a é -OH, halogénio, azido ou (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi, R^b é H, halogénio, azido ou (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi, e R é $-O-C(O)-NH-R^{30}$, especialmente compostos em que R^a é -OH, R^b é H e R^{30} é 2-fluorofenilo;

3) R , R^a e R^b são independentemente -OH ou $-O-C(O)-R^{30}$ e R^{30} é (C_1-C_6) alquilo, T, ou T substituído por um ou dois grupos de halogénio ou (C_1-C_6) alquilo, , especialmente compostos em que R é -OH e R^a e R^b são $-O-C(O)-R^{30}$ em que R^{30}

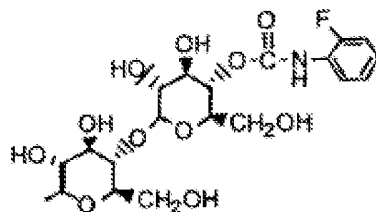
é 2-furilo; e

4) R, R^a e R^b são independentemente -OH ou halogénio. Três classes adicionais de preferidos são os compostos são aqueles em que o oxí anomérico C^{1'} é beta, em que o oxí anomérico C^{2'} é beta, e em que o grupo R é alfa.

R¹ é de preferência seleccionado a partir de:

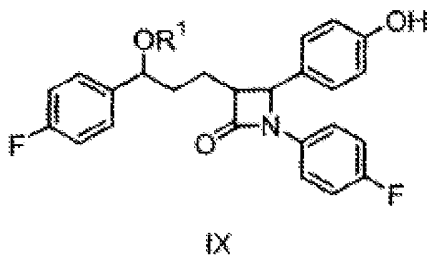


e



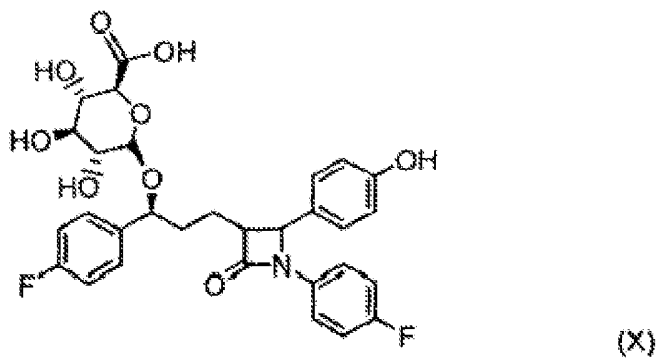
em que Ac é acetilo e Ph é fenilo.

Um exemplo de um composto útil deste invento é um representado pela fórmula IX:



em que R¹ é definido como anteriormente, ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável.

Um composto mais preferido é um representado pela fórmula X:



ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

Os compostos das Fórmulas I-X podem ser preparados por métodos conhecidos revelados anteriormente e, por exemplo, WO 93/02048 descreve a preparação dos compostos em que $-R^1-Q-$ é alquilenos, alquilenos ou alquilenos interrompidos por um hetero átomo, fenileno ou cicloalquilenos; WO 94/17038 descreve a preparação de compostos em que Q é um grupo espirocíclico; WO 95/08532 descreve a preparação de compostos em que $-R^1-Q-$ é um grupo alquilo substituído por hidroxil; PCT/US95/03196 descreve compostos em que $-R^1-Q-$ é um alquilenos substituído por hidroxil ligado à porção Ar^1 através de um grupo $-O-$ ou $S(O)_{0-2}$; e U.S.: Série No. 08/463.619, de 5 Junho, 1995, descreve a preparação de compostos em que $-R^1-Q-$ é um grupo alquilenos substituído por hidroxil ligado ao anel azetidinona por um grupo $-S(O)_{0-2}$.

A dose diária do composto de Fórmula I-X administrada ao sujeito pode estar numa gama de cerca de 0,1 até cerca de 1000 mg por dia, de preferência cerca de 0,25 até cerca de 50 mg/dia, e mais preferencialmente cerca de 10mg por dia, dados numa dose única ou 2-4 doses divididas. A dose exacta, porém, é determinada pelo médico e é dependente da potência do composto administrado, da idade, peso, condição e resposta do sujeito.

Para administração de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos anteriores, os pesos indicados

referem-se ao peso do ácido equivalente ou da base equivalente do composto terapêutico derivado do sal.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais tratamentos de Alzheimer diferentes dos compostos I-X revelados anteriormente (por exemplo, diferentes na estrutura química) na combinação com um ou mais dos compostos I-X anteriores.

Exemplos não-limitativos de tratamentos adequados que podem ser úteis no tratamento da Doença de Alzheimer inclui a administração de um ou mais dos seguintes:

Inibidores colinesterase, agonistas de receptores muscarínicos, antagonistas de receptores muscarínicos M2, estimuladores de libertação acetilcolínica, vacinas anti- $\alpha\beta$, inibidores γ secretase, inibidores de β secretase, inibidores de agregação amilóide, proteína precursor de amilóide oligonucleótidos anti-senso, inibidores de de recaptção de monoamina, células primordiais de Humano, terapia genética, agentes nootrópicos, ligantes de receptores AMPA, factores de crescimento ou agonistas de receptores do factor de crescimento, agentes anti-inflamatórios, eliminador de radicais livres, anti-oxidantes, estimuladores de superóxido dismutase, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores de apoptose, inibidores de caspase, inibidores de oxidase monoamina, estrogénios e ligantes de receptores de estrogénio, antagonistas de receptors de NMDA, inibidores (JNK) de Jun

N-terminal quinase, quelatos de cobre/zinco, agonistas de receptores 5-HT1a, estimuladores NGF, agentes neuroprotectores, antagonistas de receptores histamina H3, inibidores de calpain, inibidores de poli ADP ribose polimerase, inibidores de prolilendopeptídeoase, moduladores de cálcio, antagonistas de receptores de factor de libertação corticotropina, inibidor de proteína de ligação do factor de libertação de corticotropina, moduladores de GABA, receptores de antagonistas GABA-A,, antagonistas de receptor GABA-B, ligantes de neuroimunofilina, ligantes de receptor sigma, ligantes de receptor galanina, antagonistas do receptor adrenérgico imidazolina/alfa, agonistas de receptores de peptídeos intestinal vasoactivo, agonistas inverso do receptor benzodiazepina, agonistas de receptores canabinóides, agonistas de receptores da hormona de libertação tirotropina, inibidores de proteína quinase C, antagonistas de receptores de prostaglandina, inibidores de topoisomerase II, ligante do receptor esteróide, moduladores de óxido nítrico, inibidores RAGE, agonistas do receptor de dopamina, e suas combinações.

Inibidores de colinesterase adequados incluem hidrocloreto de donepezilo (tal como ARICEPT o qual está disponível na Pfizer), tartrato de rivastigmina (tal como EXELON o qual está disponível na Novartis), tacrina (tal como COGNEX o qual está disponível na Parke-Davis), derivados de galantamina disponíveis na Janssen, metrifonato disponível na Bayer Corp., ipidacrina disponível na Nikken Chemicals Co. Ltd., TAK-147, T-82

disponível na Pharmaceutical Co. Ltd, fluoreto de metanossulfonilo, CHF-2819, fenserina, fisostigmina disponível nos Laboratórios Forest, Inc., huperzina, cinserina disponível na Anonyx Inc., tolserina disponível nos Institutes National of Health, ER-12528 disponível na Eisai Co. Ltd., e suas combinações.

Receptores de agonistas muscarínicos úteis incluem cevimelina, PD-151832 disponível na Pfeizer Inc., YM-796 disponível na Yamanouchi Pharmaceutical Inc., P-58 disponível na Phytopharm plc e suas combinações.

Estimuladores de libertação acetilcolina adequados incluem minaprina, montirelin disponível na Grunenthal GmbH, T-588 disponível na Toyama Chemical Co. Ltd., XE-991 e suas combinações. Estimuladores que compreendem colina útil incluem MKC-231 disponível na Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.

Agonistas de receptores colinérgicos nicotínicos adequados incluem altiniclinica disponível na SIBIA Neurosciences Inc., SIB-1553^a, ABT-089 (revelado na Patente U.S. No. 5278176 e disponível nos Abbott Laboratories), penso de nicotina, GRS-21, TC-2403 e suas combinações.

Vacinas anti-A β adequadas incluem AN-1792.

Inibidores de agregação amilóide adequados incluem reumacom disponível em Conpharm AB, NC-531

disponível em Neurochem Inc., PPI-1019 disponível em Praecis Pharmaceuticals Inc. e suas combinações.

Inibidores de recaptação de monoamina adequados incluem NS-2330.

Agentes nootrópicos adequados incluem oxiracetam disponíveis em ISF Societa Per Azioni, pramiracetam disponível em Warner Lambert Co., idebenone disponível em Takeda Chemical Inds, Ltd., anapsos disponível em ASAC Pharmaceuticals International, nabrecetam disponível em Boehringer Ingelheim Corp., JTP-2942 disponível em Japan Tobacco Inc., Fasoracetam disponível em Nippon Shinyaku Co. Ltd., bacosides disponível em Central Drug Research Institute, alzene disponível em Bar-llan University, KA-672 disponível em Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., alaptid disponível em VUFB, IQ-200, ALE-26015 disponível em Allelix Pharm-Eco LP e suas combinações.

Ligante de receptor AMPA úteis incluem CX-516, CX-691 disponível em Cortex Pharmaceuticals Inc. e suas combinações.

Factores de crescimento adequados ou agonistas de receptores de factor de crescimento incluem leteprinina.

Agentes anti-inflamatórios adequados incluem inibidores de COOX2 (tais como VIOXX rofecixib disponível em Merck & Co., Inc. and CELEBREX celecobix disponível em

Pfizer), inibidores de citoquina (tais como talidomida revelada em WO 95/04533 e dexamabinol) inibidores de complemento, antagonistas de receptores do leucitrieno e suas combinações.

Destruídores de radicais livres úteis/antioxidants incluem Egb-761 disponível em Yuyu Industrial Co., CPI-22, dexamabinol e suas combinações.

Bloqueadores de canal de cálcio adequados incluem tamolarizina disponível em Nippon Chemiphar Co., Ltd., nimodipina disponível em Bayer AG, PD-176078 disponível em Elan Pharmaceuticals Inc., e suas combinações.

Inibidores de apoptose adequados incluem acetil-L-carnitina, CEP-1347 disponível em Cephalon, Inc., TCH-346 disponível em Novartis AG e suas combinações.

Um inibidor de caspases útil é pralnacasan.

Inibidores de oxidase monoamina adequados incluem moclobemida disponível em Roche Holding AG, selegilina, rasagilina disponível em Teva Pharmaceutical Inds. Ltd., SL-25,1188, Ro-41-1049 disponível em Roche Holding AG, e suas combinações.

Antagonistas do receptor NMDA adequados incluem memantina, ipenoxazona disponível em Nippon Chemiphar Co. Ltd. e suas combinações.

Quelatores de cobre/zinco adequados incluem clioquinol disponível em PN Gerolymatos SA.

Um agonista do receptor 5-HT1a útil é AP-159 disponível em Asahi Kasei Corp.; um estimulador NGF adequado é xaliprodeno disponível em Sanofi-Synthelabo.

Agentes neuroprotectores úteis incluem citicolina, GS-1590 disponível em Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S, CPI-1189 disponível em Centaur Pharmaceuticals Inc., SR-57667 disponível em Sanofi de Sanofi-Synthelabo e suas combinações.

Antagonistas de receptores de histamina H3 adequados incluem GT-2016 e GT-2331 (ambos disponíveis em Gliatech, Inc.) e suas combinações.

Inibidores de propilendopeptidasee úteis incluem ONO-1603 disponíveis em Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Z-321 disponível em Zeria Pharmaceutical Co. Ltd. e suas combinações.

Um modulador de cálcio útil inclui neurocalc disponível em Apollo Biopharmaceuticals Inc.

Um antagonista do receptor factor de libertação corticotropina adequado inclui NBI-113 disponível em Neurocrina Biosciences, Inc.

Um modulador GABA útil inclui NGD 97-1 disponível em Neurogen Corp.

Um ligante de receptor sigma adequado é igmesina disponível em Pfizer Inc.

Um antagonista do receptor imidazolina/alfa adrenérgico é efaroxan disponível em Reckitt & Colman PLC.

Um agonista do receptor do peptídeo intestinal vasoactivo adequado é stearyl-Nle-VIP.

Um agonista de benzodiazepina inverso útil é S-8510 disponível em Shionogi & Co. Ltd.

Um agonista do receptor canabinóide adequado é dronabinol disponível em Unimed Pharmaceuticals Inc.

Agonistas do receptor de hormona de libertação tirotropina útil inclui taltirelina disponível em Tanabe Seiyaku Co. Ltd. e protirelina disponível em Takeda Chemical Inds., Inc.

Um agonista 5-HT₃ adequado é GYKI-46903.

Um inibidor de topoisomerase II útil é iododoxorubicina disponível em Pharmacia & Upjohn AB.

Um agonista do receptor esteróide adequado é GL-

701 disponível em Leland Stanford Junior University.

Um antagonista do receptor corticosteróide útil é anticort.

Um modulador de óxido nítrico adequado é GL-701.

Um inibidor RAGE adequado é ALT-711 disponível em Alteom Inc.

Um agonista do receptor dopamina útil é speramina.

Gerlamente, uma dosagem diária total do(s) tratamento(s) de Alzheimer diferente dos compostos I-X como revelado anteriormente podem estar numa gama de cerca de 0,01 até cerca de 1000 mg/dia, e de preferência cerca de 0,5 até cerca de 20 mg/Kg de peso corporal/por dia em doses únicas ou divididas.

Numa outra realização do presente invento, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais agentes ou drogas terapêuticas tais como inibidores de biosíntese de colesterol e/ou outros agentes de redução de lípidos, como revelado em seguida.

Exemplos não-limitativos do inibidores de biosíntese de colesterol incluem inibidores competitivos de

HMG CoA reductase, a velocidade de fase limite na biosíntese de colesterol, inibidores de esqualeno sintáse, inibidor de esqualeno epoxidase e suas misturas. Exemplos não-limitativos de inibidores de HMG CoA reductase adequados incluem estatinas tais como lovastina (por exemplo MEVACOR® a qual está disponível em Merck & Co.), pravastatina (por exemplo PRAVACHOL® o qual está disponível em Bristol-Meyers Squibb), fluvastatina, simvastatina (por exemplo ZOCOR® o qual está disponível em Merck & Co.), atorvastatina, cerivastatina, CI-981 e pivastatina (tal como NK-104 de Negma Kowa of Japan), rosuvastatina; inibidores de HMG CoA sintáse, por exemplo L-659.699 (Ácido (E,E)-11-83'R-(hidroxi-metil)-4'-oxo-2'R-oxotaniolo]-3,5,7R-trimetil-2,4-undecadienóico); inibidores de esqualeno sintáse, por exemplo esqualestatina 1; e inibidores esqualeno epoxidase, por exemplo, NB-598 (hidrocloreto (E)-N-etil-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-3-[(3,3'-bitiofen-5-il)metoxil]benzeno-metanamina) e outros inibidores de biosíntese de esteróis tais como DMP-565. Inibidores de HMG CoA reductase preferidos incluem lovastatina, pravastatina e simvastatina. O mais preferido inibidor HMG CoA reductase é simvastatina.

Geralmente, a dosagem diária total de inibidor(es) de biosíntese ed colesterol pode estar numa gama de cerca de 0,1 até cerca de 160 mg por dia, e de preferência cerca de 80 mg/dia em doses únicas ou divididas em 2-3.

Numa outra realização, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais outros agentes de diminuição de lípidos como revelado em seguida. Por exemplo, um ou mais activadores PPAR, podem ser administrados com ou em combinação com composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente.

São também úteis no presente invento as composições de combinações terapêuticas que adicionalmente compreendem pelo menos um (um ou mais) receptores activados de proliferação de peroxisoma (PPAR). Os activadores actuam como agonistas para receptores activados de proliferadores de peroxisoma. Três sub-tipos de PPAR foram identificados, e estes são designados como receptor activado de proliferador de peroxisoma alfa (PPAR α), receptor activado de proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ) e receptor activado de proliferador peroxisoma delta (PPAR δ). Deveria ser notado que PPAR δ é também referido na literatura como PPAR β e como NUC1, e cada um destes nomes referem-se ao mesmo receptor.

PPAR α regula o metabolismo dos lípidos. PPAR α é activado por fibratos e vários ácidos gordos de cadeia média e longa, e está envolvido na estimulação da β oxidação de ácidos gordos. Os subtipos PPAR γ estão envolvidos na activação do programa de diferenciação adipócito e não estão envolvidos na estimulação da proliferação peroxisoma no fígado. PPAR δ foi identificado como sendo útil no aumento dos níveis de de alta densidade

(HDL) em humanos. Ver, por exemplo, WO 97/28149.

Compostos activadores PPAR α são úteis para, entre outras coisas, baixar os triglicéridos, baixar moderadamente os níveis de LDL e aumentar os níveis de HDL. Exemplos úteis de activadores PPAR α incluem fibratos.

Exemplos não limitativos de derivados ácido fíbrico ("fibratos") incluem clofibrato (tal como 2-(p-clorofenoxi)-2-metil-propionato de etilo, por exemplo Cápsulas ATROMID-S® as quais estão comercialmente disponíveis a partir de Wyeth-Ayerst); gemfibrozil (tal como ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico, por exemplo comprimidos LOPID® os quais estão comercialmente disponíveis em Parke Davis); ciprofibrato (C.A.S. Registry No. 52214-84-3, ver U.S. Patent No. 3.948.973 a qual está aqui incorporada por referência); bezefibrato (C.A.S. Registry No. 41859-67-0, ver Patente U.S. No. 3. 781.328 a qual está aqui incorporada por referência); clinofibrato (C.A.S. Registry No. 30299-08-2, U.S. Patente No. 3.716.583 a qual está aqui incorporado por referência); binifibrato (C.A.S. REGISTRY No. 69047-39-8, ver BE 884722 a qual está aqui incorporada por referência); lifibrol (c.a.s. Registru No. 96609-16-4); fenofibrato (tal como TRICOR® éster 1-metiletílico de ácido (2-[4-(4-cloro-benzoil)fenoxi]-2-metil-propanóico) fenofibrato micronizado o qual está comercialmente disponível em Abbott Laboratories ou LIPANTHYL® fenofibrato micronizado o qual está comercialmente disponível em Laboratoire Fournier,

Franc) e suas misturas. Estes compostos podem ser utilizados em várias formas, incluindo mas não sendo limitados por elas, a forma de ácido, forma de sal, racematos, enanteómeros, zwitteriões e tautômeros.

Outros exemplos de ativadores PPAR α úteis na prática do presente invento inclui compostos fluorofenilo adequados como revelado em U.S. No.6.028.109 a qual está aqui incorporada por referência; certos compostos fenilpropiónicos substituídos como revelados em WO 00/75103 a qual está aqui incorporada por referência; e compostos activadores PPAR α como revelado em WO 98/43081 a qual está aqui incorporada por referência

Exemplos não limitativos de ativadores PPAR γ incluem derivados de glitazonas ou tiazolidinodionas, tais como, troglitazona (tal como REZULIN® troglitazona (5-[[[4-[3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona) disponível comercialmente em Parke-Davis); rosiglitazona (tal como AVANDIA® rosiglitazona maleato de (-5-[[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinodionna, (Z)-2-butanodioato) (1:1) disponível comercialmente em SmithKline Beecham) e pioglitazona (tal como ACTOS™ pioglitazona hidrocloreto de (5-[[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona monohidrocloreto) disponível comercialmente em Takeda Pharmaceuticals). Outras tiazolidinodionas úteis incluem ciglitazona, englitazona, darglitazona e BRL 49653 como

revelado em WO 98/05331 a qual está aqui incorporada por referência; compostos activadores PPERy revelados em Patente U.S. No. 5.994.554 a qual está aqui incorporada por referência.

Outros compostos activadores PPARy incluem certos acetilfenóis como revelado na Patente U.S. No. 5.859.051 a qual está aqui incorporada por referência; certos compostos quinolina fenilo são revelados em WO 99/20275 a qual está aqui incorporada por referência; compostos arilo são revelados em WO 99/38845 a qual está aqui incorporada por referência; certos compostos fenilo 1,4-substituídos são revelados em WO 00/63161; certos compostos arilo são revelados em WO 01/005579 a qual está aqui incorporada por referência; compostos de ácido benzóico como revelado em WO 01/12612 & WO 01/12187 as quais estão aqui incorporadas por referência; e compostos de ácido 4-hidroxi-fenilalcónico são revelados em WO 97/31907 a qual está aqui incorporada por referência.

Compostos PPARδ são úteis para, entre outras coisas, baixar os níveis triglicéridos ou aumentar os níveis HDL. Exemplos não limitativos de activadores PPARδ incluem derivados tiazole e oxazole adequados, os quais como C.A.S. Registry No. 317318-32-4, como revelado em WO 01/006603 a qual está aqui incorporada por referência); certos ácidos fluoro, cloro ou tio fenoxi fenilacéticos como revelados em WO 97/28149 os quais estão aqui incorporados por referência; análogos de ácidos gordos não-

β -oxidáveis adequados como revelado na Patente U.S. No. 5.093.365 a qual está aqui incorporada por referência; e compostos PPAR δ como revelado em WO 99/04815 a qual está aqui incorporada por referência.

Além disso, compostos que têm múltipla funcionalidade para a activação de várias combinações de PPAR α , PPAR γ e PPAR δ são também úteis na prática do presente invento. Exemplos não limitativos incluem certos compostos arilo substituídos como revelado na Patente U.S. 6.248.781; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; e WO 00/63153, dos quais todos estão aqui incorporados por referência, são descritos como sendo úteis como compostos activadores de PPAR α e/ou PPAR γ . Outros exemplos não limitativos de compostos activadores de PPAR α e/ou PPAR γ úteis incluem compostos activadores como revelado em WO 97/25042 o qual está aqui incorporado por referência; compostos activadores como revelado em WO 00/63190 o qual está aqui incorporado por referência; compostos activadores como revelado em WO 01/21181 o qual está aqui incorporado por referência; compostos biaril-oxa(tia)zole como revelados em WO 01/16120 o qual está aqui incorporado por referência; compostos como revelado em WO 00/63196 e WO 00/63209 os quais estão aqui incorporados por referência; compostos 5-aril-2,4-tiazolidinodionas substituídos como revelado na Patente U.S. No. 6.008.237 o qual está aqui incorporado por referência; compostos ariltiazolidinodiona e ariloxazolidinodiona como revelado em WO 00/78312 e WO 00/78313G os quais estão aqui

incorporados por referência; compostos GW2331 ou (2-(4-[difluorofenil]-1-heptiureido)etil]fenoxi)-2-metilbutírico são revelados em WO 98/05331 o qual está aqui incorporado por referência; compostos arilo são revelados na Patente U.S. No. 6.166.049 o qual está aqui incorporado por referência; compostos oxazole como revelados em WO 01/17994 o qual está aqui incorporado por referência; e compostos ditiolano como revelados em WO 01/25225 e WO 01/25226 os quais estão aqui incorporados por referência.

Outros compostos activadores de PPAR úteis incluem compostos benziltiazolidino-2,4-diona substituídos como revelado em WO 01/14349, WO 01/14350 e WO/01/04351 os quais estão aqui incorporados por referência; compostos mercaptocarboxílicos como revelado em WO 00/50392 o qual está aqui incorporado por referência; compostos ascofuranona como revelado em WO 00/53563 o qual está aqui incorporado por referência; compostos carboxílicos como revelado em WO 99/46232 o qual está aqui incorporado por referência; compostos como revelado em WO 99/12534 o qual está aqui incorporado por referência; compostos benzeno como revelado em WO 99/15520 o qual está aqui incorporado por referência; compostos o-anisamida como revelado em WO 01/21578 o qual está aqui incorporado por referência; e compostos activadores de PPAR como revelado em WO 01/40192 o qual está aqui incorporado por referência.

O(s) activador(es) de receptor(es) activados de proliferator de peroxisoma são administrados numa

quantidade terapeuticamente efectiva para tratar a condição específica, por exemplo numa dose diária de preferência numa gama de desde cerca de 50 até cerca de 3000 mg por dia, e mais preferencialmente cerca de 50 até cerca de 2000 mg por dia, dados numa única dose ou em doses divididas em 2-4. A dose exacta, porém, é determinada pelo médico e está dependente de factores como a potência do composto administrado, a idade, o peso, a condição e a resposta do sujeito.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais sequestrantes de ácido biliar (resinas de troca de anião insolúveis), co-administradas com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente.

Sequestrantes de ácido biliar ligam ácidos biliareos no intestino, interrompendo a circulação enterohepática dos ácidos biliareos e causando um aumento da excreção fecal de esteróides. A utilização dos sequestrantes de ácido biliar é desejável por causa do seu modo de acção não-sistémico. Sequestrantes de ácido biliar podem baixar colesterol interhepático e promover a síntese de receptores apo B/E (LDL) os quais ligam LDL do plasma para reduzir adicionalmente níveis de colesterol no sangue.

Exemplos não-limitativos de sequestrantes de ácido biliar adequados incluem colestiramina (um copolímero

de estireno-divinilbenzeno contendo grupos catiónicos de amónio quaternário capazes de ligar ácidos biliares, tais como QUESTRAN® ou QUESTRAN LIGHT® colestiramina os quais estão disponíveis em Bristol-Myers Squibb), colestipol (um copolímero de dietilenotriamina e 1-cloro-2,3-epoxipropano, tal como comprimidos COLESTID® os quais estão disponíveis em Pharmacia), hidrocloreto de colesevelam (tal como comprimidos WelChol® (poly(hidrocloreto de alilamina) de ligação cruzada com epiclorohidrina e alquilado com 1-bromodecano e (6-bromohexil)-brometo de trimetilamónio) o qual está disponível em Sankyo), derivados solúveis em água tais como 3,3-ioeno, N-(cicloalquilo alquilaminas e poliglusam, poliestirenos quaternizados insolúveis, saponinas e suas misturas. Outros sequestrantes de ácido biliar úteis são revelados em Pedidos de Patente PCT Nos. WO 97/11345 e WO 98/57652, e Patentes U.S. Nos. 3.692.895 e 5.703.188 as quais estão aqui incorporadas por referência; Sequestrantes de colesterol inorgânico adequado incluem salicilato de bismute mais argila de montmorilonite, hidróxido de alumínio e antácidos de carbonato de cálcio.

Geralmente, uma dosagem total diária de sequestrante(s) de ácido biliar pode estar numa gama de cerca de 1 até cerca de 50 gramas por dia, e de preferência cerca de 2 até cerca de 16 gramas por dia ou doses divididas em 2-4.

Numa realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem compreender

adicionalmente um ou mais inibidores de transporte de ácido biliar no íleo ("IBAT") (ou inibidores de transporte de ácido biliar ("ABST") co-dependentes de sódio apical) co-administrados com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X revelados anteriormente. Os inibidores IBAT podem inibir o transporte de ácido biliar para reduzir os níveis de colesterol LDL. Exemplos não-limitativos de inibidores IBAT adequados incluem benzotiepinas tais como compostos terapêuticos que compreendem uma estrutura 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzotiepina 1,1-dióxido como são revelados na Pedido de Patente PCT WO 00/38727 o qual está aqui incorporado por referência.

Geralmente, uma dosagem total diária de inibidore(s) IBAT podem estar numa gama de cerca de 0,01 até cerca de 1000 mg/dia, e de preferência cerca de 0,1 até cerca de 50 mg/dia numa única dose ou em doses divididas em 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender ácido nicotínico (niacina) e/ou seus derivados co-administrados com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente.

Como aqui utilizado, "derivado ácido nicotínico" significa um composto que compreende uma estrutura piridina-3-carboxilato ou uma estrutura pirazina-2-carboxilato, incluindo formas de ácido, sais ésteres,

zwitteriões tautômeros, onde estiverem disponíveis. Exemplos de derivados de ácido nicotínico incluem niceritrol, nicofuranose e acipimox (ácido 5-metil pirazina-2-carboxílico 4- óxido). Ácido nicotínico e seus derivados inibem a produção hepática de VLDL e o seu metabólito LDL e aumenta os níveis de HDL e apo A-1. Um exemplo de um adequado produto ácido nicotínico é NIASPAN® (comprimidos de liberação lenta de niacina) os quais estão disponíveis em Kos.

Geralmente, uma dosagem total diária de ácido nicotínico ou um seu derivado pode estar numa gama de desde cerca de 500 até cerca de 10.000 mg/dia, de preferência cerca de 1000 até cerca de 8000 mg/dia, e mais preferencialmente cerca de 3000 até cerca de 6000 mg/dia numa única dose ou em doses divididas.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais inibidores AcilCoA:Colesterol O-aciltransferase ("ACAT"), os quais podem reduzir os níveis de LDL e VLDL, co-administrado com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X revelados anteriormente. ACAT é uma enzima responsável pela esterificação do excesso de colesterol intracelular e pode reduzir a síntese de VLDL, a qual é um produto de esterificação de colesterol, e superprodução de lipoproteínas de contendo apo B-100.

Exemplos não-limitativos de inibidores ACAT úteis

incluem avasimibe ácido ([2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-acetil]sulfâmico, éster 2,6-bis(1-metiletil)fenílico, antigamente conhecido como CI-1011), HL-004, lecimibida (DuP-128) e CL-277082 (N-(2,4-difluorofenil)-N-[[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]-N-heptiruleia). Ver P. Chang et al., "Current, New and Fututre Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000 Jul; 60(1); 55-93, o qual está aqui incorporado por referência;

Geralmente, uma dosagem diária total de inibidor(es) ACAT podem estar numa gama de desde cerca de 0,1 até 1000 mg/dia numa única dose ou em doses divididas 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais inibidores Cholesteryl Ester Transfer Protein ("CETP") co-administrados com ou em combinação com composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente. CETP é responsável pela troca ou transferência de éster colesteril que transportam HDL e triglicéridos em VLDL.

Exemplos não limitativos de inibidores adequados de CETP são revelados na Pedido de Patente PCT No. WO 00/38721 e Patente U.S. No. 6.147.090, as quais estão aqui incorporadas por referência. Inibidores de colesteril éster hidrolase pancreática (pCEH) tais como WAY-121898 também podem ser co-administrados com ou em combinação com o(s)

derivado(s) de ácido fíbrico e inibidore(s) de absorção de esterol revelados anteriormente.

Geralmente, uma dosagem diária total de inibidor(es) CETP podem estar numa gama de desde cerca de 0,01 até cerca de 1000 mg/dia, e de preferência cerca de 0,5 até cerca de 20 mg/dia de peso corporal/dia em doses únicas ou divididas.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender probucol ou seus derivados (tais como AGI-106 e outros derivados revelados nas Patentes U.S. 6.121.319 e 6.147.250, as quais podem reduzir os níveis de LDL e HDL, co-administradas com ou em combinação com o(s) composto(s) da Fórmula I-X revelada anteriormente.

Geralmente, a dosagem total diária de probucol ou seus derivados pode estar numa gama de desde cerca de 10 até cerca de 2000 mg/dia, e de preferência cerca de 500 até cerca de 1500 mg/dia numa dosagem única ou em doses divididas 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais activadores receptores de lipoproteína de baixa-densidade (LDL), co-administrados com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente. Exemplos não-limitativos de

ativadores receptores LDL adequados incluindo HOE-402, um derivado imidazolidinil-pirimidina que directamente estimula a actividade receptora de LDL. Ver M. Huettinger et al., "Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", Arterioscler. Thromb. 1993; 13:1005-12.

Geralmente, uma dosagem total diária de activadores receptore(s) LDL podem atingir uma gama de desde cerca de 1 até cerca de 1000 mg/dia em doses única ou divididas em 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender óleo de peixe, o qual contém óleos de ácidos gordos Ómega 3 (3-PUFA), os quais podem reduzir VLDL e os níveis de triglicéridos, co-administrados com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente. Geralmente uma dosagem total diária de ácidos gordos de ácidos gordos de óleo de peixe Ómega 3 podem estar numa gama de desde cerca de 1 até cerca de 30 gramas por dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente inveto podem adicionalmente compreender fibras solúveis em água natural, tais como psilium, guar, aveia e pectina, as quais podem reduzir os níveis de colesterol, co-administradas com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas

anteriormente. Geralmente, uma dosagem total diária de fibras solúveis na água natural podem estar numa gama de desde cerca de 0,1 até cerca de 10 gramas por dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender esteróis de plantas, estanois de plantas e/ou ésteres de ácidos gordos de estanois de plantas, tais como éster sitostanol utilizado em margarina BENECOL®, a qual pode reduzir os níveis de colesterol, co-administrada com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente. Geralmente, uma dosagem total diária de esteróis de plantas, estanois de plantas e/ou ésteres de ácidos gordos de estanois de plantas podem estar numa gama de desde cerca de 0,5 até cerca de 20 gramas por dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais antioxidantes, tais como probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno e selénio, ou vitaminas tais como vitamina B₆ ou vitamina B₁₂, co-administradas com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente.

Numa outra realização alternativa, as composições utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender inibidores de monócito-macrófago tais como

ácidos gordos poli-insaturados (PUFA), hormonas da tiróide incluindo análogos de tiroxina tais como CGS-26214 (um composto tiroxina com um anel fluorado), terapia de gene e utilização das proteínas recombinantes tais como recombinante apo E, co-administrada com ou em combinação com o(s) composto(s) das Fórmulas I-X reveladas anteriormente. Geralmente, uma dosagem total diária destes agentes podem estar numa gama de desde cerca de 0,01 até cerca de 1000 mg/dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

São também úteis com o presente invento as composições ou combinações terapêuticas que adicionalmente compreendem agentes e composições de hormona de substituição. Agentes e composições de hormonas úteis incluem andrógenos, estrógenos, progestina, seus sais e derivados farmacêuticamente aceitáveis. Combinações destes agentes e composições são também úteis.

A dosagem de combinações andrógenos e estrógenos variam, desejavelmente a partir de desde cerca de 1 mg até cerca de 4 mg de andrógeno e desde cerca de 1 mg até cerca de 3 mg de estrógeno. Exemplos incluem, mas não são por eles limitados, combinações de andrógenos e estrógenos tais como a combinação de estrógenos esterificados (estrone sulfato de sódio e equilina sulfato de sódio) e metiltestosterona (17-hidroxi-17-metil-, (17B)-androst-4-en-3-ona) disponível em Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, com a marca registada ESTRATEST.

Estrógenos e combinações de estrógeno podem variar na dosagem de desde cerca de 0,01 mg até 8 mg, desejavelmente desde cerca de 0,3 mg até cerca de 3,0 mg. Exemplos de estógenos úteis e combinações de estrógenos incluem:

- (a) a mistura de nove (9) substâncias estrogénicas sintéticas incluindo estrona sulfato de sódio, equilina sulfato de sódio, 17 α -dihidroequilina sulfato de sódio, 17 α -estradiol sulfato de sódio, 17 β -dihidroequilina sulfato de sódio, 17 α -dihidroequilenina sulfato de sódio, 17 β -dihidroequilenina sulfato de sódio, equilenina sulfato de sódio e 17 β -estradiol sulfato de sódio; disponível em Durammed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, com o marca registada CENESTIN;
- (b) (19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yen-3,17-diol estradiol etinilo; disponível em Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, com o marca registada ESTYNIL;
- (c) combinações de estrógeno esterificado tal como estrona sulfato de sódio e equilina sulfato de sódio; disponível em Solvay com o marca registada ESTRATAB e de Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, com o marca registada MENEST;
- (d) estropipato (piperazina estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,3-(sulfooxi) estrona sulfato); disponível em Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, com o marca registada OGEN e de Women

First Health Care, Inc., San Diego, CA, com o marca registada ORTHO-EST; e

(e) estrógenos conjugados (17α -dihidroequilina, 17α -estradiol, e 17β -dihidroequilina); disponível em Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, com o marca registada PREMARIN.

Progestinas e estrógenos também podem ser administrados com uma variedade de dosagens, geralmente desde cerca de 0,5 até cerca de 2,0 mg de pregestina e cerca de 0,001 até 2 mg estrógeno, desejavelmente desde cerca de 1 mg até cerca de 1 mg de progestina e cerca de 0,01 mg até cerca de 5 mg de estrógeno. Exemplos de progestina e combinações estrógeno que podem variar em dosagem e regime incluem:

(a) a combinação de estradiol (estra-1,3,5(10)-trieno-3, 17β -diol hemihidrato) e noretindrona (17β -acetoxi-19-nor- 17α -pregn-4-en-20-in-3-ona); a qual está disponível em Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, com o marca registada ACTIVELLA;

(b) a combinação de levonorgestrel (d(-)- 13β -etil- 17α -etinil- 17β -hidroxigon-4-en-3-ona) e etinilo estradial; disponível em Wyeth-Ayerst com o marca registada ALESSE, de Watson Laboratories, Inc. Corona, CA, com os nomes registado LEVORA e TRIVORA, Monarch Pharmaceuticals, com a marca registada NORDETTE, e de Wyeth-Ayerst com o marca

registada TRIPHASIL;

(c) a combinação de diacetato de etinodiol (17-diol diacetato de 19-nor-17 α -pregn-4-en-20-ino-3 β ,) e etinil estradiol; disponível em G.D. Searle & Co., Chicago, IL, com o marca registada DEMLEN e de Watson com o marca registada ZOVIA;

(d) a combinação de desogestrel (13-etil-11-metileno-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol) e etinil estradiol; disponível em Organon com as marcas registadas DESOGEN e MIRCETTE, e de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, com o marca registada ORTHO-CEPT;

(e) a combinação de noretidrona e etinil estradiol; disponível em Parke-Davis, Morris Plains, NJ, com os nomes registados ESTROSTEP e FEMHRT, de Watson com os nomes registados de MODICON e ORTHO-NOVUM, e de Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, com o marca registada OVOCON;

(f) a combinação de norgestrel ((\pm)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -preg-4-en-20-yn-3-on) e etinil estradiol; disponível em Wyeth-Ayerst com as marcas registadas OVRAL e LO/OVRAL, e de Watson com as marcas registadas OGESTREL e LOW-OGESTREL;

(g) a combinação de noretindrona, etinil estradiol, e mestranol (3-metoxi-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol); disponível em Watson com o marca registada BREVIVON e NORINYL;

(h) a combinação de 17β -estradiol (estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol) e norgestimato micronizado (17α -17-(Acetiloxy)-13-etil-18, 19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-ona-3-oxima); disponível em Ortho-McNeil com o marca registada ORTHO-PREFEST;

(i) a combinação de norgestimato (18, 19-dinor-17-pregn-4-en-20-yn-3-ona, 17-(acetiloxy)-13-etil-oxima, (117(α)-(+) -) e etinil estradiol; disponível em Ortho-McNeil com as marcas registadas ORTHO CYCLEN e ORTHO TRI-CYCLEN;

e

(j) a combinação de estrógenos conjugados (estrone sulfato de sódio e equilina sulfato de sódio) e acetato de medroxiprogesterona (20-dione, 17-(acetiloxy)-6-metil-, (6(α))-pregn-4-en-3); disponível em Wyeth-Ayerst com as marcas registadas PREMPHASE e PREMPRO.

Em geral, uma dosagem de progestinas pode variar desde cerca de 0,5 mg até cerca de 10 mg ou até cerca de 200 mg se é administrada progesterona micronizada. Exemplos de progestinas incluem noretindrona; disponível em ESI Lederic, Inc., Philadelphia, PA, com a marca registada AYGESTIN, de Ortho-McNeil com o marca registada MICRONOR, e de Watson com a marca registada NOR-QD; norgestrel; disponível em Wyeth-Ayerst com o marca registada OVRETTE; progesterona micronizada (pregn-4-eno-3, 20-dione); disponível em Solvay com o marca registada PROMETRIUM; e acetato de medroxiprogesterona; disponível em Pharmacia & Upjohn com a marca registada PROVERA.

As composições ou combinações terapêuticas utilizadas no presente invento compreendem adicionalmente uma ou mais medicações de controlo de obesidade. As medicações de controlo de obesidade úteis incluem, mas não são por elas limitadas, drogas que reduzem a absorção de energia ou que suprimem o apetite, drogas que aumentam o consumo de energia e agentes que dividem os nutrientes. Medicações de controlo de obesidade adequadas incluem, mas não são por elas limitadas, agentes noradrenérgicos (tais como dietilpropion, mazindol, fenilpropanolamina, fentermina, fendimetrazina, tartrato fendamina, metanfetamina, fendimetrazina e tartrato); agentes serotoninérgicos (tais como sibutramina, fenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina); agentes termogénicos (tais como efedrina, cafeína, teofilina, e agonistas 3-adrenérgicos selectivos); um agente alfa bloqueador; um antagonista do receptor Kainite ou AMPA; um receptor estimulado leptin-lipólise; um inibidor de enzima fosfodiesterase; um composto que tem sequência de nucleótidos do gene "mahogany"; factor de crescimento 10 de fibroblasto polipeptídico; um inibidor de monoamina oxidase (tal como befloxatona, moclobemida, brofaromina, fenoxatina, esuprona, befol, toloxatona, pirlindol, amiflamina, sercloremina, bazineprina, lazabemida, milacemida e caroxazona); um composto para o aumento de metabolismo de lípidos (tal como compostos evodiamina); e um inibidor de lipase (tal como orlistat). Geralmente, uma dosagem total das medicações de controlo de obesidade descritas anteriormente podem estar numa gama de desde 1 a

3.000 mg/dia, desejavelmente desde cerca de 1 a 1.000 mg/dia e mais desejavelmente desde cerca de 1 a 200 mg/dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

As composições ou combinações terapêuticas utilizadas no presente invento podem compreender adicionalmente um ou mais modificadores de sangue. Modificadores de sangue úteis incluem, mas não estão por eles limitados anti-coagulantes (argatroban, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, sódio liapolato, mesilato nafamostat, fenprocoumon, tinzaparina sódica, warfarina sódica); antotrombótico (hidrocloreto de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparóide sódica, hidrocloreto de dazoxiben, sulfato de efegatran, enoxaparina sódica, fluretofen, ifetroban, ifetroban sódico, lamifiban, lotrafiban, hidrocloreto de lotrafiban, napsagatran, acetato de orbofiban, acetato de roxifiban, sibrafiban, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab, zolimomab aritox); antagonistas de receptores de fibrinógeno (acetato de roxifibran, fradafiban, orbofiban, hidrocloreto de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticorpo monoclonal 7E3, sibrafiban); inibidores de plaquetas (cilostazol, bissulfato clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol de sódio, hidrocloreto de ticlopidina, aspirina, ibuprofen, naproxen, sulindae, idometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, dipiridamole); inibidores de agregação de plaquetas (acadesina, beraprost, beraprost sódio, ciprosteno cálcio, itazigrel, lifarizina,

hidrocloroto lotrafiban, acetato de orbofiban, oxagrelato, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban); agentes hemorreológicos (pentoxifilina); inibidor de coagulação associado a lipoproteína; Inibidores do factor VIIa (4H-31-benzoxazina-4-onas, 4H-3,1-benzoxazin-4-tionas, quinazolin-4-onas, quinazolin-4-tionas, benzotiazin-4-onas, peptídeos derivados de TFPI análogos do peptídeo derivado do ácido imidazolil borónico, trifluoroacetato da amida {1-[3-(aminoiminometil)-benzil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il] de ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido dibenzofuran-2-sulfónico {1-[3-(aminometil)-benzil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-amida, trifluoroacetato de ácido tolueno-4-sulfónico {1-[3-(aminoiminometil)-benzil]-2-oxo-pirrolidin-3-(S)-il}-amida, trifluoroacetato ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfónico {1-[3-(aminoiminometil)-benzil]-2-oxo-pirrolidin-3(S)-il}-amida); Inibidores do factor Xa pirazolinas di-substituídas, triazolinas di-substituídas, n-[(aminometil)fenil] propilamidas substituídas, inibidor da via do factor tecidos (TFPI), heparinas de baixo peso molecular, heparinóides, benzimidazolinonas, benzopiperazinonas, indanonas, derivados de ácido dibásico (amidinoaril)propanóico, amidinofenil-pirrolidinas, amidinofenil-pirrolinas, amidinofenil-isoxazolidinas, amidinoindoles, amidinoazoles, derivados bis-arilsulfonilaminobenzamida, inibidores factor Xa peptídico).

As composições ou combinações terapêuticas utilizadas no presente invento podem adicionalmente

compreender um ou mais agentes cardiovasculares. Agentes cardiovasculares úteis incluem mas não são por eles limitados são bloqueadores de canal de cálcio (maleato clentiazem, besilato amlodipina, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, hidrocloreto de teludipina, hidrocloreto de diltiazem, besfodil, hidrocloreto de verapamil, fostedil); bloqueadores adrenérgicos (hidrocloreto de fenspiridina, hidrocloreto de labetalol, proroxan, hidrocloreto de alfuzosin, acebutolol, hidrocloreto de acebutolol, hidrocloreto de alprenolol, atenolol, hidrocloreto de bunolol, hidrocloreto de carteolol, hidrocloreto de celiprolol, 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, hidrocloreto de levobetaxolol, hidrocloreto de levobunolol, hidrocloreto de metanol, metoprolol, tartrato de metoprolol, 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, nebivolol); estimulantes adrenérgicos, inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACE) (hidrocloreto de benazepril, benazeprilato, captopril, hidrocloreto de delapril, fosinopril de sódio, libenzapril, hidrocloreto de moexipril, pentorpil, perindopril, hidrocloreto de quinapril, quinaprilato, ramipril, hidrocloreto de espirapril, espraprilato, teprtide, maleato

de enalapril, lisinopril, zofenopril de cálcio, perindorpil erbumina); agentes anti-hipertensores (altiazida, benztiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida de sódio, hidrocloreto de clonidina, ciclotiazida, hidrocloreto de delapril, hidrocloreto de dilevalol, mesilato de doxazosina, fosinopril de sódio, hidrocloreto de guanfacina, metildopa, succinato de metoprolol, hidrocloreto de moexipril, maleato de monatepil, hidrocloreto de pelanserina, hidrocloreto de fenoxibenzamina, hidrocloreto de prozosina, primidolol, hidrocloreto de quinapril, quinaprilato, ramipril, hidrocloreto de terazosina, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, hidrocloreto de bevantolol); antagonistas receptores de angiotensina II (candesartan, irbesartan, losartan potássio, candesartan cilexetil, telmisartan); agentes anti-anginal (besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, hidrocloreto de betaxolol, hidrocloreto de bevantolol, hidrocloreto de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepil, primidolol, hidrocloreto de ranolazina, tosifen, hidrocloreto de verapamil); vasodilatador da coronária (fostedil, hidrocloreto de azaclozina, hidrocloreto de cromonar, clonitrato, hidrocloreto de iltiazem, dipiridamole, droprenilamina, tetranitrato, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, lidoflazina, hidrocloreto de mioflazina, mixidina, molsidomina, nicorandil, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, hidrocloreto de oxprenolol, pentrinitrol, maleato de perhexilina, prenilamina, nitrato

de propatil, hidrocloreto de terodilina, tolamolol, verapamil); diuréticos (o produto de combinação de hidroclorotiazida e espironolactona e a combinação de produto de hidroclorotiazida e triamtereno).

As composições ou combinações terapêuticas utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender uma ou mais medicações antidiabéticas para a redução dos níveis de glucose no sangue num humano. Medicações antidiabéticas úteis incluem, mas não são por elas limitadas, drogas que reduzem a absorção de energia ou supressão de apetite, drogas que aumentam o consumo da energia e agentes que dividem os nutrientes. Medicações antidiabéticas adequadas incluem, mas não são por elas limitadas, sulfonilureia (tal como acetohexamida, clorpropamida, gliamilida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, glibenclamida, tolazamida, e tolbutamida), meglitinida (tal como repaglinida e nateglinida), biguadina (tal como metformin e buformin), tiazolidinodiona (tal como troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona, englitazona, e darglitazona), inibidor alfa-glucosidase (tal como acarbose, miglitol, camiglibose, e voglibose), certas peptídeos (tais como amlintide, pramlintide, exendin, e peptídeos agonistas GLP-1), e insulina administrável oralmente ou composição de insulina para sua distribuição intestinal. Geralmente a dosagem total das medicações antidiabéticas descritas anteriormente podem estar numa gama de desde 0,1 até 1.000 mg/dia em doses únicas ou divididas em 2-4.

Misturas de qualquer dos agentes farmacológicos ou terapêuticos descritos anteriormente podem incluir as composições utilizadas nos métodos do presente invento.

As composições utilizadas no presente invento podem ser administradas a um sujeito que precise de tal tratamento numa quantidade terapeuticamente efectiva para tratar AD, regular os níveis de peptídeos β amilóide (A β) e/ou regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro. As composições podem ser administradas por qualquer dos meios que produzem contacto destes compostos com o local da acção no corpo, por exemplo no plasma, fígado, cérebro ou intestino delgado de um sujeito.

A dosagem diária das várias composições e combinações terapêuticas descritas anteriormente podem ser administradas a um sujeito numa única dose ou em sub-doses múltiplas, como for desejado. Sub-doses podem ser administradas 2 a 6 vezes por dia, por exemplo. Dosagens de libertação lenta podem ser utilizadas. Onde o(s) composto(s) das Fórmulas I-X e inibidore(s) de biosíntese de colesterol ou agente(s) de diminuição de lípidos são administrados em dosagens separadas, o número de doses de cada componente dado por dia pode não necessariamente ser idêntico, por exemplo, um componente pode ter uma maior duração de actividade e terá portanto necessidade de ser administrado menos frequentemente.

As composições e combinações terapêuticas utilizadas no presente invento podem adicionalmente compreender um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, um ou mais excipientes e/ou um ou mais aditivos. As composições farmacêuticas podem compreender cerca de 1 a cerca de 99 por cento em peso do ingrediente activo (um ou mais compostos da Fórmula I-X), e de preferência cerca de 5 a cerca de 95 por cento do ingrediente activo.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis úteis podem ser ou sólidos, líquidos ou gasosos. Exemplos não limitativos de veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem sólidos e/ou líquidos tais como carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, etanol, glicerol, água e semelhantes. A quantidade de veículo na composição de tratamento ou combinação terapêutica pode estar numa gama de desde cerca de 5 até cerca de 99 por cento em peso do total peso da composição de tratamento ou combinação terapêutica. Exemplos não limitativos de adequados excipientes e aditivos farmacêuticamente aceitáveis incluem compatíveis não tóxicos agentes de enchimento, ligantes tais como amido, polivinil pirrolidona ou éteres celulose, desintegrantes tais como glicolato amido sódico, polivinil pirrolidona de ligação cruzada ou croscarmellose de sódio, tampões, conservantes, anti-oxidantes, lubrificantes, aromatizantes, espessantes, agentes de cor, agentes humectantes tais como lauril sulfato de sódio, emulsionantes e semelhantes. A quantidade de excipiente ou

aditivo pode estar numa gama de desde cerca de 0,1 até cerca de 95 por cento em peso do peso total da composição de tratamento ou combinação terapêutica. Um técnico deverá compreender que a quantidade de veículo(s), excipientes e aditivos (se estiverem presentes) podem variar. Exemplos adicionais de veículos farmacologicamente aceitáveis e métodos de preparação para as várias composições podem ser encontradas em A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Formas de preparação sólidas úteis incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, hóstias e supositórios. Um exemplo de uma preparação de uma preferida formulação de dosagem em forma sólida é fornecida em seguida.

Preparações em forma líquida úteis incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo pode ser mencionado água ou soluções água- propilenoglicol para injeção parenteral ou adição de adoçantes e opacificadores para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações em forma líquida também podem incluir soluções para administração intranasal.

Preparações aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, o qual pode estar em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável, tal como um gás inerte comprimido, por exemplo

azoto.

São também úteis preparações em forma sólida as quais pretendem ser convertidas, pouco tempo antes de serem utilizadas, em preparações de forma líquida quer para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

As composições utilizadas no invento também podem ser distribuídas transdermicamente. As composições transdérmicas podem estar em forma de cremes, loções, aerosóis e/ou emulsões e podem estar incluídas num penso transdérmico da matriz ou tipo reservatório como são convencionados na técnica para este fim.

De preferência o composto é administrado oralmente.

A seguinte formulação exemplifica uma das formas de dosagem deste invento. Na formulação, o termo "Composto Activo I" designa qualquer dos compostos das Fórmulas I-X aqui descritas anteriormente.

EXEMPLO

Comprimidos

No.	Ingrediente	Mg/comprimido
1	Composto activo I	10
2	Monohidrato lactose NF	55
3	Celulose microcristalina	20

	NF	
4	Povidona USP (K29-32)	4
5	Croscarmellose sódio NF	8
6	Sulfato laurilo de sódio	2
	NF	
7	Estearato de magnésio F	1
	Total	100

Método de Preparação

Mistura-se o item No. 4 com água pura num misturador adequado para formar uma solução ligante. Pulveriza-se a solução ligante e depois deita-se água sobre os itens 1, 2, 6 e uma porção do item 5 num processador de leite fluidificado para granular os ingredientes. Continuar a fluidificação para secar a humidade dos grânulos. Peneira-se os grânulos secos e misturam-se com o item No.3 e o restante do item 5. Adiciona-se o item No. 7 e mistura-se. Comprime-se a mistura até o tamanho e peso apropriado numa máquina adequada de fazer comprimidos.

Para co-administração em comprimidos ou cápsulas separadas, formulações representativas compreendem um composto das Fórmulas I-X tais como são reveladas anteriormente são bem conhecidas na técnica e formulações representativas compreendem um inibidor de absorção de colesterol e/ou agente redutor de lípido como é revelado anteriormente são bem conhecidos na técnica. É considerado que onde os dois ingredientes activos são administrados

como uma composição única, as formas de dosagem reveladas anteriormente para os compostos das Fórmulas I-X podem prontamente ser modificadas utilizando o conhecimento de um técnico.

Desde que um aspecto do presente invento diga respeito ao tratamento de DA, a produção para regular ou os níveis de peptídeos (β amilóide A β) e/ou regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro por tratamento com uma combinação de ingredientes activos em que os ingredientes activos podem ser administrados separadamente, o invento também diz respeito à combinação de composições farmacêuticas separadas em forma de kit. Isto é, um kit é considerado onde duas unidades separadas estão combinadas: uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto das Fórmulas I-X e uma composição farmacêutica separada que compreende pelo menos um inibidor de biosíntese de colesterol ou agente redutor de lípidos como descrito anteriormente. O kit incluirá de preferência orientações para administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados devem ser administrados em formas de dosagem diferentes (por exemplo oral e parenteral) ou são administrados em intervalos de dosagem diferentes.

As utilizações do presente invento podem ser utilizadas para um ou mais dos seguintes: para evitar, para tratar DA, ou melhorar os sintomas de DA, para regular a

produção de ou os níveis de peptídeos (β amilóide $A\beta$) e ou regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro de um sujeito.

Numa realização alternativa, o humano transporta uma ou mais mutações nos genes que codifica a proteína precursora de β -amilóide, preseniln-1 ou presenilin-2.

Numa outra realização alternativa, o humano transporta o gene Apolipoproteína $\epsilon 4$

Numa outra realização alternativa, o humano tem uma história de família com Doença de Alzheimer ou doença de demência.

Numa outra realização alternativa, o humano tem trisomia 21 (Síndrome de Down).

Numa outra realização alternativa, o sujeito tem um nível normal ou baixo de colesterol total no soro sanguíneo. Numa outra realização, o nível de colesterol total no soro sanguíneo é menor do que 200 mg/dl, mais preferencialmente menos do que 180 e pode estar numa gama de desde 150 até 200 mg/dl. Numa outra realização, o nível de colesterol LDL total é menor do que 100 mg/dl, mais preferencialmente menor do que 90 mg/dl e pode estar numa gama de desde 30 até 100 mg/dl. Métodos de medição de colesterol total no soro sanguíneo e o colesterol LDL total são bem conhecidos dos técnicos e por exemplo incluem

aqueles revelados em PCT WO 99/38498 na página 11, incorporada aqui por referência. Métodos de determinação dos níveis de outros esteróis no soro são revelados em H. Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40:593-600 (1999), incorporada aqui por referência.

Numa outra realização alternativa, o sujeito tem um elevado nível de colesterol total no soro sanguíneo. Numa outra realização, o nível de colesterol total no soro é pelo menos 200 mg/dl, mais preferencialmente pelo menos 220 mg/dl e pode estar numa gama de desde 200 até 1000 mg/dl. Numa outra realização alternativa, o sujeito tem um elevado nível de colesterol LDL total. Numa outra realização alternativa, o nível de colesterol LDL total é maior do que 100 mg/dl, mais preferencialmente maior do que cerca de 110 mg/dl e pode estar numa gama de desde 100 até 1000 mg/dl.

Numa outra realização alternativa, o humano tem pelo menos cerca de 40 anos de idade. Numa outra realização alternativa, o humano tem pelo menos cerca de 60 anos de idade. Numa outra realização, o humano tem pelo menos cerca de 70 anos de idade. De preferência o humano está entre cerca de 60 e 100 anos de idade.

Numa outra realização, o sujeito não mostra sintomas de Doença de Alzheimer. Numa outra realização, o sujeito é um humeno que tem pelo menos 40 anos de idade e

mostra sintomas de Doença de Alzheimer. Numa outra realização, o sujeito é um humano que tem pelo menos 40 anos de idade e mostra um ou mais sintomas da Doença de Alzheimer.

Pelas utilizações do presente invento, os níveis de peptídeos β amilóide ($A\beta$) no cérebro ou sangue de um sujeito pode ser reduzido dos níveis anteriores ao tratamento desde 10 até 100 por cento, e de preferência 50 até 100 por cento.

Numa outra realização alternativa, o sujeito pode ter um nível elevado de peptídeo amilóide $A\beta$ -42 no sangue antes do tratamento de acordo com os presentes métodos maior do que 30 picomoles/litro (pM), de preferência maior do que 35 pM, e mais preferencialmente maior do que 40 pM. Numa outra realização, o elevado nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -42 pode estar numa gama de desde cerca de 30 pM até cerca de 80 pM. Um técnico deverá compreender que enquanto DA progride, os níveis mensuráveis de peptídeo β amilóide podem diminuir ligeiramente dos elevados níveis presentes antes do início da doença.

Numa outra realização alternativa, o sujeito pode ter um elevado nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -40 no sangue antes do tratamento de acordo com os presentes métodos de mais de 200 picomoles/litro (pM), de preferência maior do que 300 pM, e mais preferencialmente mais do que 400 pM. Numa outra realização, o elevado nível de peptídeo amilóide

A β -40 pode estar numa gama de desde 200 pM até 800 pM.

Numa outra realização, o sujeito pode ter um elevado nível de peptídeo amilóide A β -42 no cérebro antes do tratamento de acordo com os presentes métodos de mais do que 50 picomoles por grama (pmol/g) de peso de tecido húmido do cérebro, de preferência maior do que 200 pmol/g, e mais preferivelmente maior do que 500 pmol/g. Numa outra realização, o nível de peptídeo β amilóide pode estar numa gama de desde 50 pmol/g até 10.000 pmol/g, e de preferência cerca de 500 pmol/g até 10.000 pmol/g.

Numa outra realização, o sujeito pode ter um elevado nível de peptídeo amilóide A β -40 no cérebro antes do tratamento de acordo com os presentes métodos de mais do que 10 picomoles por grama (pmol/g) de peso de tecido húmido de cérebro, de preferência de mais do que 50 pmol/g, e mais preferencialmente mais do que 100 pmol/g. Numa outra realização, o nível de peptídeo β amilóide pode estar numa gama de desde 10 pmol/g até 15.000 pmol/g.

A quantidade de peptídeo β amilóide (A β) no cérebro ou sangue de um sujeito pode ser avaliado pelo ensaio de imunoabsorção por ligação enzimática (ELISA) ou métodos de teste "imunoblotting" que são bem conhecidos dos técnicos, tais como é revelado por Zhang et al., J. Biol. Chem. 274:8966-8972 (1999) e Zhang et al. Biochemistry 40:5049-5055 (2001). Estes testes são executados em amostras do cérebro ou sangue que foram

preparadas de uma maneira bem conhecida do técnico, por exemplo como revelado no Exemplo seguinte. Outro exemplo de um método útil para medição dos níveis de peptídeos β amilóide é por imunoensaio Europium (EIA), tal como revelado em PCT WO 99/38498 na página 11, aqui incorporado por referência.

Numa outra realização, a quantidade de ApoE total na corrente sanguínea e/ou cérebro de um sujeito pode ser reduzida dos níveis antes do tratamento em 5 até 75 por cento, e de preferência 5 até 50 por cento. A quantidade de ApoE total pode ser medida de uma maneira bem conhecida dos técnicos, por exemplo utilizando um kit teste ELISA tal como kit teste Apo-Tek ApoE que está disponível em Organon Teknica.

A ilustrar o invento estão os seguintes exemplos que, no entanto, não devem ser considerados como limitativos do invento nos seus detalhes. A não ser indicado em contrário, todas as partes e percentagens nos exemplos que se seguem, assim como através da especificação, estão por peso.

EXEMPLOS

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO DE FÓRMULA (II)

Fase 1): A uma solução de (S)-4-fenil-2-oxazolidinona (41g, 0,25 mol) em CH_2CH_2 (200 ml), foi adicionado 4-

dimetilaminopiridina (2,5g, 0,02 mol) e trietilamina (84,7 ml, 0,61 mol) e a mistura de reacção foi arrefecida até 0°C. Butirato de metil-4-(cloroformil) (50g; 0,3 mol) foi adicionado como uma solução em CH₂Cl₂ (375 ml) gota a gota durante 1 hora. E a reacção foi deixada aquecer até 22°C. Depois de 17 horas, foi adicionada água e H₂SO₄ (2N, 100ml), as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com NaOH (10%), NaCl (saturado) e água. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada para se obter um produto semi-cristalino.

Fase 2): A uma solução de TiCl₄ (18,2 ml, 0,165 mol) em CH₂Cl₂ (600 ml) a 0°C, foi adicionado isopropóxido de titânio (16,5 ml, 0,055 mol). Depois de 15 min., o produto da Fase 1 (49,0g, 0,17 mol) foi adicionado como uma solução em CH₂Cl₂ (100 ml). Depois de 15 minutos, foi adicionado diisopropiletilamina (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) e a mistura de reacção foi agitada a 0°C durante 1 hora, a mistura de reacção foi arrefecida até -20°C, e 4-benziloxibenzilidina(4-fluoro)anilina (114,3g, 0,37 mol) foi adicionado como um sólido. A mistura de reacção foi agitada vigorosamente durante 4 horas a -20°C, depois foi adicionado ácido acético como uma solução em CH₂Cl₂ gota a gota durante 15 minutos, a mistura de reacção foi deixada aquecer até 0°C, e H₂SO₄ (2N) foi adicionado. A mistura de reacção foi agitada uma hora adicional, as camadas foram separadas, lavadas com água, separadas e a camada orgânica foi seca. O produto em bruto foi cristalizado a partir de etanol/água para se obter um intermediário puro.

Fase 3): A uma solução do produto da Fase 2 (8,9 g, 14,9 mmol) em tolueno (100 ml) a 50°C, foi adicionado N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (7,50 ml, 30,3 mmol). Depois de 0,5h, TBAF sólido (0,39 g, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada a 50°C durante 3 horas adicionais. A mistura de reacção foi arrefecida até 22°C, foi adicionado CH₃OH (10 ml). A mistura de reacção foi lavada com HCl 81N, NaHCO₃ (1N) e NaCl (sat.), e a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄.

Fase 4): A uma solução do produto da Fase 3 (0,94 g, 2,2 mmol) em CH₃OH (3 ml) foi adicionado água (1 ml) e LiOH-H₂O (102 mg, 2,4 mmole). A mistura de reacção foi agitada a 22°C durante 1 hora e depois foi adicionado LiOH-H₂O adicional (54 mg, 1,3 mmole). Depois de um total de 2 horas, foi adicionado HCl (1N) e EtOAc, as camadas foram separadas, a camada orgânica foi seca e concentrada non vácuo. A uma solução do produto resultante (0,91 g, 2,2 mmol) em CH₂Cl₂ a 22°C, foi adicionado ClCOCOC1 (0,29 ml, 2,2 mmol) e a mistura foi agitada durante 16 horas. O solvente foi removido no vácuo.

Fase 5): A uma suspensão eficientemente agitada de cloreto de 4-fluorofenilzinco (4,4 mmol) preparada a partir de brometo de 4-fluorofenilmagnésio (1M em THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) e ZnCl₂ (0,6 g, 4,4 mmol) a 4°C foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,25 g, 0,21 mmol) seguida do produto da Fase 4 (0,94 g, 2,2 mmol) como uma solução em THF (2ml). A reacção foi agitada durante 1 hora

a 0°C e depois durante 0,5 h a 22°C. Foi adicionado HCl (1N, 5 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada num óleo e purificada por cromatografia em gel de sílica para se obter 1-(4-fluorofenil)-4(S)-(4-hidroxifenil)-3(R)-(3-oxo-3-fenilpropil)-2-azetidinona:

HRMS calc. Para $C_{24}H_{19}F_2NO_3$ = 408,1429, encontrado 408,1411.

Fase 6): Ao produto da Fase 5 (0,95 g, 1,91 mmol) em THF (3 ml), foi adicionado (R)-tetrahydro-1-metil-3,4-difenil-1H,3H-pirrólo-[1,2c]oxazaborole (120 mg, 0,43 mmol) e a mistura foi arrefecida até -20°C. Depois de 5 minutos, complexo de borohidretodimetilsulfureto (2M em THF, 0,85 ml, 1,7 mmol) foi adicionado gota a gota durante 0,5 hora. Depois de um total de 1,5 hora, CH_3OH foi adicionado seguido de HCl (1N) e a mistura de reacção foi extraída com EtOAc para se obter 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4(S)-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2-azetidinona (composto 6A-1) como um óleo. 1H em $CDCl_3$ d H3 = 4,68. J=2,3Hz. Cl (M^+H) 500.

A utilização de (S)-tetra-hidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrólo-[1,2-c][1,3,2]oxazabarole dá o correpondente 3(R)-hidroxipropil azetidinona (composto 6B-1). 1H em $CDCl_3$ d H3 = 4,69. J= 2,3Hz. Cl(M^+H) 500.

A uma solução de um composto 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) em etanol (2 ml), foi adicionado Pd/C a 10% (0,03g) e a mistura de reacção foi agitada sob uma pressão

(60 psi) de H_2 gasoso durante 16 horas. A mistura de reacção foi filtrada e o solvente foi concentrado para se obter um composto 6 A. Pf 164-166°C: Cl (M⁺H) 410. $[\alpha]^{25}_D = -28,1^\circ$ (c3, CH₃OH).

Análise elementar calc. para C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70,41; H 5,17; N 3,42:

Encontrado: C 70,25; H 5,19; N, 3,54.

O composto 6B-1 é tratado de maneira semelhante para se obter o composto 6B.

Pf 129,5-132,5°C; Cl (M⁺H) 410.

Análise elementar calc. para C₂₄H₂₁F₂NO₃: C 70,41; H 5,17; N 3,42:

Encontrado: C 70,30; H 5,14; N, 3,52.

Fase 6' (Alternativa): A uma solução do produto da fase 5 (0,14g, 0,3 mmol) em etanol (2 ml), foi adicionado 10% Pd/C (0,03g) e a reacção foi agitada sob uma pressão (60 psi) de gás H_2 durante 16 horas. A mistura de reacção foi filtrada e o solvente foi concentrado para se conseguir uma mistura 1:1 dos compostos 6A e 6B.

AVALIAÇÃO HIPOTÉTICA EM VIVO

O composto da Fórmula VIa é administrado em ratos transgénicos (cerca de 5 semanas de idade) sobre expressando a proteína precursora β -amilóide. Os ratos são

ratos CRND8 disponíveis na Universidade de Toronto, descritos em Janus et al., Nature (dec. 2000) e Chishti et al, JBC Online 2001. O composto administrado numa dosagem de 30 mg/Kg/dia na dieta durante um período de 5-11 semanas. Depois de especificado o período da administração do composto, os ratos são sacrificados por asfixia com CO₂ e os cérebros são removidos e colocados em salina tamponada com fosfato. Um cortex é dissecado do restante de um hemisfério e é homogeneizado em 300 µl de tampão homogeneizado contendo sacarose (20 mM Tris base, 250 mM sacarose, 1 mM EDTA (ácido etilenodiamina tetra-acético) e 1 mM EGTA). O hemisfério de cérebro residual (minus cortex) é utilizado para medir o colesterol CNS e triglicéridos utilizando métodos revelados anteriormente. O restante hemisfério intacto é congelado rapidamente em gelo seco e seccionado num criostato. As secções tingidas em placas contendo Aβ utilizando anticorpo anti-humano 6F/3D anti-humno Aβ monoclonal (Dako) e anticorpo secundário conjugado Cy-3 (disponível em Jackson Immunological Research). O número de placas e tamanho são quantificados a partir de imagens microscópicas de secções tingidas visualizadas com luz fluorescente utilizando Image-Pro Plus (disponível em Media Cybernetics).

Peptídeo solúvel Aβ é extraído misturando 50 µl de homogenato de cortex com 50 µl de tampão de homogeneização contendo sacarose e centrifugando a mistura de 100.000 g durante 1 hora a 4°C. O pelete é então re-suspenso em 100 µl de tampão de células lisadas (1% sulfato

dodecilo de sódio, 10 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA) e a mistura resultante é centrifugada a 100,000 g durante 1 hora a 4°C. O supernatante é então removido, testado para a concentração de proteína e utilizado para medir o peptídeo A β como descrito em seguida.

O peptídeo A β depositado em placas é extraído misturando 100 μ l do homogenato do cortex com 233 μ l de ácido fórmico (4°C) frio (70% concentração final de ácido fórmico) e sonificando a mistura durante 1 minuto em gelo utilizando um Fisher Sonic Dismembrator Model F60 at Setting 5. A mistura é então centrifugada durante 1 hora a 4°C e 210 μ l do supernatante é então diluído com 210 μ l de solução de neutralização de ácido fórmico de peptídeo A β como descrito em seguida.

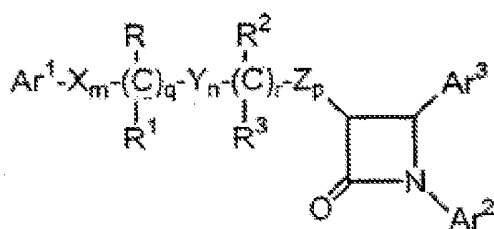
O peptídeo A β no plasma é medido directamente sem tratamento adicional das amostras de plasma. Níveis de colesterol e triglicéridos são medidos a partir de alíquotas destas amostras de plasma.

Peptídeos A β e A β 42 são medidos independentemente pelo ensaio imunoabsorvente por ligação enzimática. Anticorpos 4G8 e G2-10 são utilizados para medir A β 40 e anticorpos 4G8 e G2-11 são utilizados para medir A β 42 (Ida et al., J. Biol.Chem. 271:22908-22914, 1996). A detecção de ensaios ELISA é cumprida pela detecção electroquimicoluminescente utilizando Igen M8 o qual está disponível em Ingen International, Gaithersburg, MD).

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável em que:

Ar¹ e Ar² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo e arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo ou arilo substituído por R⁵;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

R e R² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ e R³ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo;

q é 0 ou 1;

r é 0 ou 1;

m, n e p são independentemente seleccionados a partir

de 0, 1, 2, 3 ou 4; contando que pelo menos um de q e r seja 1, e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e contando que quando p é 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O-(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, COR^6 , $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e aquilo inferior substituído por arilo; e

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para a preparação de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito não mostra sintomas da Doença de Alzheimer.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito tem Doença de Alzheimer.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito tem uma história de família com Doença de Alzheimer ou demência.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito é um humano e tem Trissomia 21 (Síndrome de Down).

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito é um humano

7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o humano tem uma ou mais mutações dos genes que codificam a proteína precursora β -amilóide, presenilina 1 ou presenilina 2.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o humano tem gene Apolipoproteína E4.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito tem um elevado nível de peptídeo β amilóide na corrente sanguínea e/ou cérebro.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o sujeito tem um elevado nível de peptídeo β amilóide 42 na corrente sanguínea e/ou cérebro.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o nível de peptídeos β amilóide ($A\beta$) na corrente sanguínea é reduzido de 10 para 100 por cento a partir de um nível de peptídeos β amilóide ($A\beta$) antes da administração da composição

12. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -42 maior do que 30 pM na corrente sanguínea.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -42 maior do que 40 pM na corrente sanguínea.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -42 numa gama de desde 30 pM até cerca de 80 pM na corrente sanguínea.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -40 maior do que 200 pM na corrente sanguínea.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -40 maior do que 400 pM na corrente sanguínea.

17. Utilização de acordo com a reivindicação 15, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide $A\beta$ -40

numa gama de desde cerca de 200 pM até cerca de 800 pM na corrente sanguínea.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide A β -42 maior do que 50 pmol/grama de tecido cerebral húmido.

19. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o sujeito tem um nível de peptídeo amilóide A β -40 maior do que 10 pmol/grama no tecido cerebral húmido.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o sujeito tem um elevado nível de colesterol no sangue.

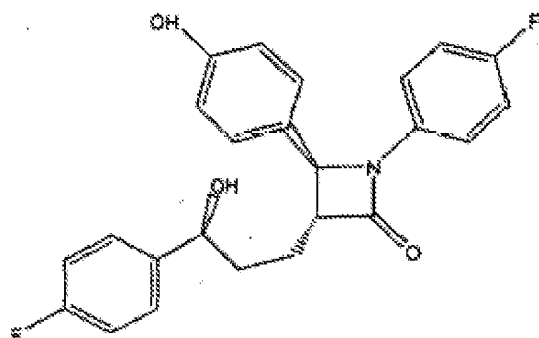
21. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o nível de colesterol total sérico do sujeito é de pelo menos 200 mg/dl.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o nível de colesterol LDL total do sujeito é maior do que 100 mg/dl.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o humano tem mais de 40 anos de idade.

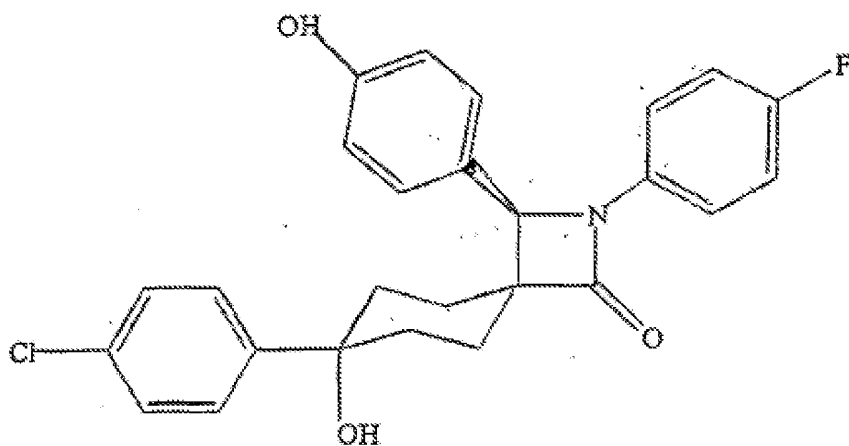
24. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o humano tem mais de 60 anos de idade.

25. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado pela Fórmula (II) seguinte:



(II).

26. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado pela Fórmula (Via) seguinte:



(Via).

27. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é administrado ao sujeito numa quantidade que está numa gama de desde 0,1 até 1000 miligramas do composto por dia.

28. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um inibidor da biosíntese de colesterol.

29. Utilização de acordo com a reivindicação 28, em que pelo menos um inibidor de biosíntese de colesterol compreende pelo menos um inibidor de reductase HMG CoA..

30. Utilização de acordo com a reivindicação 29, em que pelo menos um inibidor de reductase HMG CoA é seleccionado a partir de lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou suas misturas.

31. Utilização de acordo com a reivindicação 30, em que pelo menos um inibidor de reductase HMG CoA é simvastatina.

32. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um derivado de ácido fíbrico.

33. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um sequestrante de ácido biliar.

34. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente ácido nicotínico ou um seu derivado.

35. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um inibidor AcilCoA Colesterol O-aciltransferase.

36. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente probucol ou um seu derivado.

37. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um activador do receptor lipoproteína de baixa densidade.

38. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um ácido gordo Omega 3.

39. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos uma fibra solúvel em água natural.

40. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um de esteróis de plantas, estanois de plantas ou ésteres de ácido gordo de estanois de plantas.

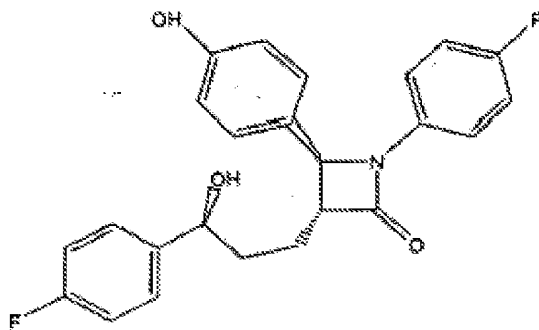
41. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um anti-oxidante ou vitamina.

42. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um tratamento diferente de Alzheimer a partir do composto I anterior.

43. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende adicionalmente pelo menos um tratamento de Alzheimer diferente do composto I anterior seleccionado a partir do grupo que consiste em inibidores colinesterase, antagonistas do receptor muscarínico, antagonistas do receptor muscarínico M2, estimuladores de libertação acetilcolina, estimuladores de absorção de colina, antagonistas de receptores colinérgicos nicotínicos, vacinas anti-A β , inibidores de γ -secretase, inibidores de β -secretase, inibidores de agregação amilóide, oligonucleótidos anti-senso de proteína precursora do amilóide, inibidores recaptção de monoamina, células primordiais humanas, agentes nootrópicos, ligantes receptores AMPA, factores de crescimento ou agonistas receptores d efactor de crescimento, agentes anti-inflamatórios, eliminador de radicais livres/antioxidantes, estimuladores de superóxido dismutase, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores de apoptose, inibidores de caspase, inibidores de oxidase monoamina, estrogénios, antagonistas do receptor NMDA, inibidores (JNK) quinase N-terminal Jun, quelatos cobre/zinco, agonistas do receptor 5-HT 1 a, estimuladores NGF, agentes neuroprotectores, antagonistas do receptor de histamina H3, inibidores de calpaína, inibidores de poli ADP ribose polimerase,

inibidores de polipeptídeo, moduladores de cálcio, antagonistas de factor de libertação corticotropina, inibidor de proteína de ligação de factor de libertação corticotropina, moduladores GABA, antagonistas do receptor GABA-A, antagonistas do receptor GABA-B, ligantes neuroimunofilina, ligantes do receptor sigma, ligantes do receptor galanina, antagonistas do receptor alfa adrenérgico imidazolina, agonistas do receptor peptídeo intestinal vasoactivo, agonistas do receptor canabinóide, agonistas do receptor hormona de libertação tirotropina, inibidores de proteína quinase C, antagonistas 5-HT₃, antagonistas do receptor prostaglandina, inibidores de topoisomerase II, antagonistas do receptor esteróide, antagonistas do receptor corticosteróide, moduladores de óxido nítrico, inibidores RAGE, agonistas do receptor dopamina, e suas combinações.

44. Utilização de uma composição que compreende um composto representado pela Fórmula (II) seguinte:

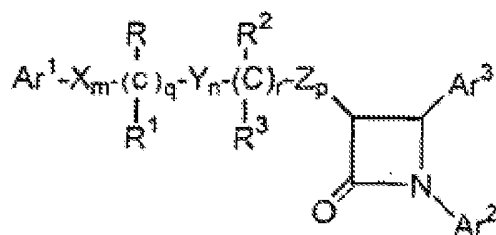


(II)

para a preparação de um medicamento para evitar, tratar ou

melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

45. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que

Ar¹ e Ar² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo e arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo ou arilo substituído por R⁵;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

R e R² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ e R³ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo;

q é 0 ou 1;

r é 0 ou 1;

m, n e p são indepndentemente seleccionados a partir

de 0, 1, 2, 3 ou 4; contando que pelo menos um de q e r seja 1, e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e contando que quando p é 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

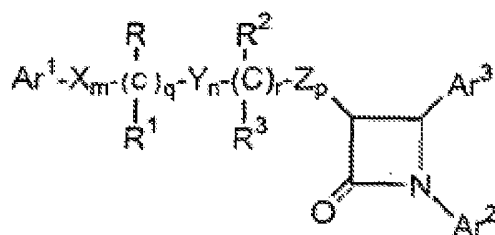
R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O-(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, COR^6 , $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e aquilo inferior substituído por arilo; e

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para a preparação de um medicamento para regular a produção ou o nível de pelo menos um peptídeo β amilóide num sujeito.

46. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que

Ar¹ e Ar² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em arilo e arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo ou arilo substituído por R⁵;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

R e R² são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ e R³ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo;

q é 0 ou 1;

r é 0 ou 1;

m, n e p são indepndentemente seleccionados a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4; contando que pelo menos um de q e r seja 1, e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e contando que quando p é 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

R⁴ é 1-5 substituintes independentemente

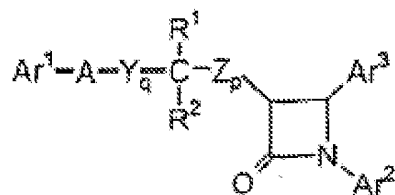
seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O-(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$, $-(alquilenos inferior)COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, COR^6 , $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(alquilenos inferior)COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo; e

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro num sujeito.

47. Utilização de uma composição pelo menos um composto representado pela Fórmula (III):



(III)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (III) anterior:

Ar^1 é arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo substituído por R^5 ;

Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$ e $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})-$;

A é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ e $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^2 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo; ou R^1 e R^2 em conjunto são $=\text{O}$;

q é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R^5 é 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{-alquilo inferior}$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{-arilo}$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{-alquilo}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{-arilo}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, o-halogénio, m-halogénio, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, $-(\text{alquilenos inferior})\text{-COOR}^6$, e $-\text{CH}=\text{CH-COOR}^6$;

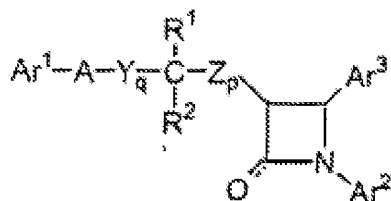
R^3 e R^4 são independentemente 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em R^5 , hidrogénio, p-alquilo inferior, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ e p-halogénio;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a

partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para a amnufactura de um medicamento para evitar, tratar ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

48. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (III):



(III)

ou um seu sal ou seu solveato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (III) anterior:

Ar^1 é arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo substituído por R^5 ;

Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$ e $-C(\text{di-alquilo inferior})-$;

A é seleccionado a partir de $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ ou $-S(O)_2-$;

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ e $-O(CO)NR^6R^7$; R^2 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo

inferior e arilo; ou R^1 e R^2 em conjunto são =0;

q é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

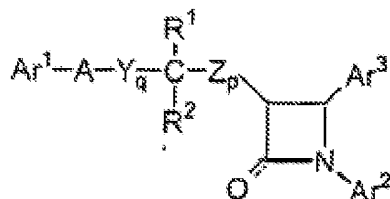
R^5 é 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -alquilo inferior, $-NR^6SO_2$ -arilo, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -arilo, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogénio, m-halogénio, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, $-(alquilenos inferior)-COOR^6$, e $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 e R^4 são independentemente 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em R^5 , hidrogénio, p-alquilo inferior, arilo, $-NO_2$, $-CF_3$ e p-halogénio;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;
e

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para preparação de um medicamento para regular a produção ou nível de pelo menos um peptídeo β amilóide no sujeito.

49. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto de Fórmula (III):



(III)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (III) anterior:

Ar¹ é arilo substituído por R³;

Ar² é arilo substituído por R⁴;

Ar³ é arilo substituído por R⁵;

Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(alquilo inferior)- e -C(di-alquilo inferior)-;

A é seleccionado a partir de -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-;

R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ e -O(CO)NR⁶R⁷; R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior e arilo; ou R¹ e R² em conjunto são =O;

q é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R⁵ é 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁-₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-alquilo inferior, -NR⁶SO₂-arilo, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀-₂-arilo, -O(CH₂)₁-₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁-₁₀CONR⁶R⁷, o-halogénio, m-halogénio, o-alquilo inferior, m-alquilo inferior, -(alquilenos inferior)-COOR⁶,

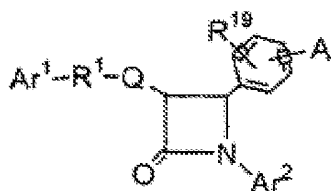
e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^3 e R^4 são independentemente 1-3 substituintes seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em R^5 , hidrogénio, p-alquilo inferior, arilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ e p-halogénio;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;

R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

50. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (IV):



(IV)

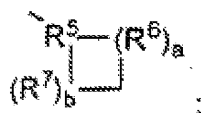
ou um seu sal ou se solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (IV) anterior:

A é seleccionado a partir do grupo que consiste em heterocicloalquilo substituído por R^2 , heteroarilo substituído por R^2 , heterocicloalquilo benzofundido substituído por R^2 , e heteroarilo benzofundido substituído por R^2 ;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Q é uma ligação ou, com o carbono na posição 3 do anel de azetidina, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

$-(\text{CH}_2)_q-$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q pode também ser 0 ou 1;

$-(\text{CH}_2)_e-\text{G}-(\text{CH}_2)_r-$, em que G é $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenileno, $-\text{NR}^8-$ ou $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6.

$-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alquênileno})-$; e

$-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

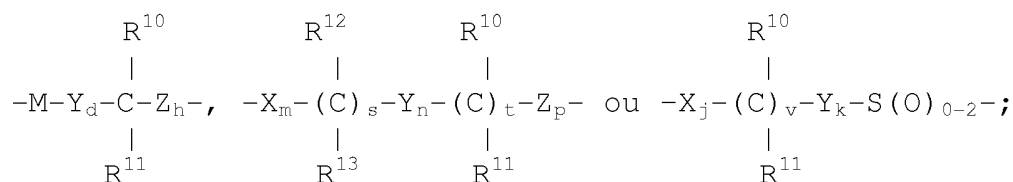
R^5 é seleccionado a partir de :

$\begin{array}{ccccccc} | & | & | & | & | & | \\ -\text{CH}-, & -\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-, & -\text{CF}-, & -\text{C}(\text{OH})-, & -\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^9)-, & -\text{N}-, \\ | & & & & & \\ \text{ou } -^+\text{NO}- & ; & & & & \\ | & & & & & \end{array}$

R^6 e R^7 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{C}(\text{di}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$; ou R^5 em conjunto com um adjacente R^6 , ou R^5 em conjunto com um adjacente R^7 , formam um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^6 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, a seja 1; contando que quando R^7 é $\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, b seja 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^6 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R^7 possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R^1 também pode ser seleccionado a partir de:



em que M é $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2$;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$ e $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo})$;

R^{10} e R^{12} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ e $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

R^{11} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ e arilo; ou R^{10} e R^{11} em conjunto são $=\text{O}$, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são $=\text{O}$;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

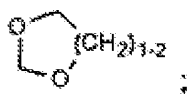
s é 0 ou 1; m, n e p são independentemente 0-4; contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s e t seja 1-6; contando que quando p é 0 e t é 1, a

soma de m, s e n é seja 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n é 1-5;

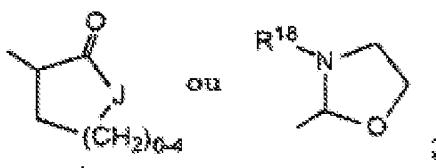
v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

R^2 é 1-3 substituintes nos átomos de carbono do anel seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_2-C_{10}) alquenilo, (C_1-C_{10}) alquinilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquenilo, arilo substituído por R^{17} , benzilo substituído por R^{17} , benziloxi substituído por R^{17} , ariloxi substituído por R^{17} , halogénio, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6)$ alquileno)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6)$ alquileno)-, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alcoxi, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ e $-(C_1-C_6)$ alquileno)COOR¹⁴; quando R^2 é um substituinte num anel heterocicloalquilo, R^2 é como definido, ou é =O ou



e, em que R^2 é um substituinte num anel de azoto substituível, é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alcoxi, ariloxi, (C_1-C_6) alquilcarbonilo, arilcarbonilo, hidroxil, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



em que J é -O-, -NH-, -NR¹⁸- ou -CH₂-;

R³ e R⁴ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, NR¹⁴(CO)OR¹⁶, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -(C₁-C₆alquileno)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ e halogénio;

R⁸ é hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O)R¹⁴ ou -COOR¹⁴;

R⁹ e R¹⁷ são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH e halogénio;

R¹⁴ e R¹⁵ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo, arilo e (C₁-C₆)alquilo substituído por arilo;

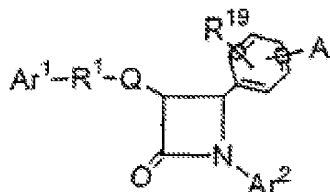
R¹⁶ é (C₁-C₆)alquilo, arilo ou arilo substituído por R¹⁷;

R¹⁸ é hidrogénio ou (C₁-C₆)alquilo; e

R¹⁹ é hidrogénio, hidroxí ou (C₁-C₆)alcoxi,

para a preparação de um medicamento para prevenir, tratar, ou melhorar sintomas da Doença de Alzheimer num sujeito.

51. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (IV):



(IV)

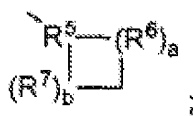
ou um seu sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em que na Fórmula (IV) anterior:

A é seleccionado a partir do grupo que consiste em heterocicloalquilo substituído por R^2 , heteroarilo substituído por R^2 , heterocicloalquilo benzofundido substituído por R^2 , e heteroarilo benzofundido substituído por R^2 ;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Q é uma ligação ou, com com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

$-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q pode também ser 0 ou 1;

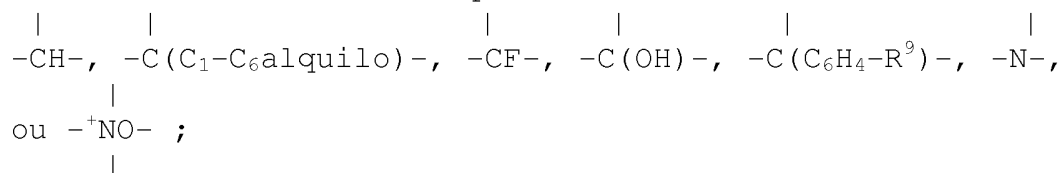
$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, em que G é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^8-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6.

$-(C_2-C_6 \text{ alquilenileno})-$; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, em que V é C_3-C_6 cicloalquileno,

f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

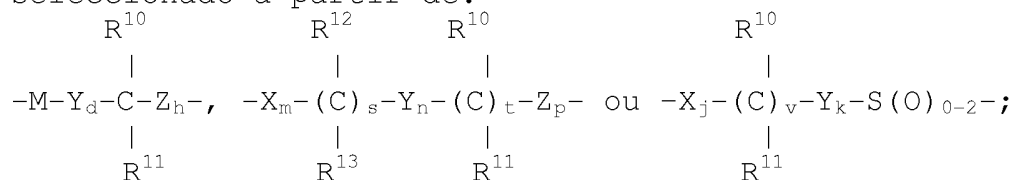
R⁵ é seleccionado a partir de :



R⁶ e R⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆alquilo)-, -C(di-C₁-C₆)alquilo, -CH=CH- e -C(C₁-C₆alquilo)=CH-; ou R⁵ em conjunto com um adjacente R⁶, ou R⁵ em conjunto com um adjacente R⁷, formam um grupo -CH=CH- ou um grupo -CH=C(C₁-C₆alquilo)-;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R⁶ é -CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, a seja 1; contando que quando R⁷ é CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, b seja 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R⁶ possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R⁷ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também pode ser seleccionado a partir de:



em que M é -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆alquilo)- e -C(di-(C₁-C₆)alquilo);

R^{10} e R^{12} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$ e $-O(CO)NR^{14}R^{15}$;

R^{11} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo e arilo; ou R^{10} e R^{11} em conjunto são $=O$, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são $=O$;

d é 1, 2 ou 3;

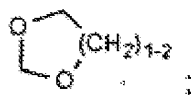
h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; m , n e p são independentemente 0-4; contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m , n , p , s e t seja 1-6; contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m , s e n é seja 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m , t e n é 1-5;

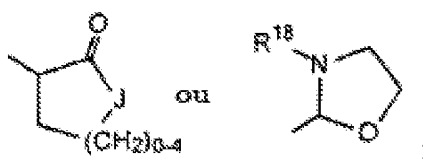
v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j , k e v seja 1-5;

R^2 é 1-3 substituintes nos átomos de carbono do anel seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_2-C_{10}) alquenilo, (C_2-C_{10}) alquinilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquenilo, arilo substituído por R^{17} , benzilo substituído por R^{17} , benziloxi substituído por R^{17} , ariloxi substituído por R^{17} , halogénio, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6\text{alquileno})-$, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6\text{alquileno})-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH , C_1-C_6 alcoxi, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ e $-(C_1-C_6\text{alquileno})COOR^{14}$; quando R^2 é um substituinte num anel heterocicloalquilo, R^2 é como definido, ou é $=O$ ou



e, em que R^2 é um substituinte num anel de azoto substituível, é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alcoxi, ariloxi, (C_1-C_6) alquilcarbonilo, arilcarbonilo, hidroxil, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



em que J é $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ ou $-CH_2-$;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquilo, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ alquilenos, $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^8 é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{14}$ ou $-COOR^{14}$;

R^9 e R^{17} são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH e halogénio;

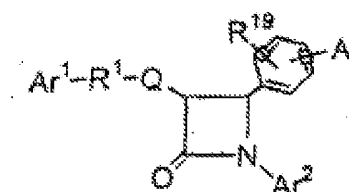
R^{14} e R^{15} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo e (C_1-C_6) alquilo substituído por arilo;

R^{16} é (C_1-C_6) alquilo, arilo ou arilo substituído por R^{17} ;

R^{18} é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; e

R^{19} é hidrogénio, hidroxí ou (C_1-C_6) alcoxi, para a preparação de um medicamento para regular a produção ou o nível de pelo menos um peptídeo β amilóide no sujeito.

52. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (IV):



(IV)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (IV) anterior:

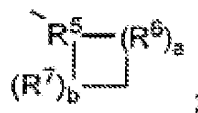
A é seleccionado a partir do grupo que consiste em heterocicloalquilo substituído por R^2 , heteroarilo substituído por R^2 , heterocicloalquilo benzofundido substituído por R^2 , e heteroarilo benzofundido substituído por R^2 ;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^3 ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Q é uma ligação ou, com o carbono na posição 3 do

anel de azetidina, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

$-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q pode também ser 0 ou 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, em que G é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^8-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6.

$-(C_2-C_6 \text{ alquênico})-$; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, em que V é C_3-C_6 cicloalquênico, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R^5 é seleccionado a partir de :

$\begin{array}{ccccccc} | & | & | & | & | & | & | \\ -CH-, & -C(C_1-C_6 \text{ alquilo})-, & -CF-, & -C(OH)-, & -C(C_6H_4-R^9)-, & -N-, & \end{array}$

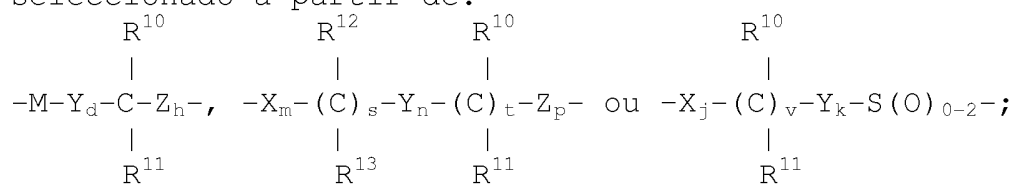
$\begin{array}{c} | \\ \text{ou } -^+NO-, \\ | \end{array}$

R^6 e R^7 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alquilo})-$, $-C(\text{di-}C_1-C_6 \text{ alquilo})-$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6 \text{ alquilo})=CH-$; ou R^5 em conjunto com um adjacente R^6 , ou R^5 em conjunto com um adjacente R^7 , formam um grupo $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^6 é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6 \text{ alquilo})=CH-$, a seja 1; contando que quando R^7 é $CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6 \text{ alquilo})=CH-$, b seja 1; contando que

quando a é 2 ou 3, os R^6 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando b é 2 ou 3, os R^7 possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R^1 também pode ser seleccionado a partir de:



em que M é -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆alquilo)- e -C(di-(C₁-C₆)alquilo);

R^{10} e R^{12} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ e -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R^{11} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R^{10} e R^{11} em conjunto são =O, ou R^{12} e R^{13} em conjunto são =O;

d é 1, 2 ou 3;

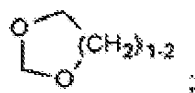
h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; m, n e p são independentemente 0-4; contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s e t seja 1-6; contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n é seja 1-5; e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n é 1-5;

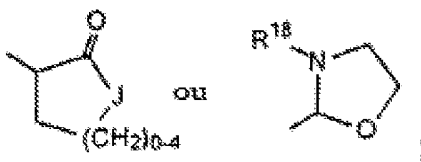
v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

R^2 é 1-3 substituintes nos átomos de carbono do anel seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_2-C_{10}) alquenilo, (C_2-C_{10}) alquinilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquenilo, arilo substituído por R^{17} , benzilo substituído por R^{17} , benziloxi substituído por R^{17} , ariloxi substituído por R^{17} , halogénio, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6\text{alquilen})-$, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6\text{alquilen})-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alcoxi, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hidroxil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alquilo, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ e $-(C_1-C_6\text{alquilen})COOR^{14}$; quando R^2 é um substituinte num anel heterocicloalquilo, R^2 é como definido, ou é =O ou



e, em que R^2 é um substituinte num anel de azoto substituível, é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alcoxi, ariloxi, (C_1-C_6) alquilcarbonilo, arilcarbonilo, hidroxil, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



em que J é $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ ou $-CH_2-$;

R^3 e R^4 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquilo, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6)$ alquilenos, $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^8 é hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo, (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{14}$ ou $-COOR^{14}$;

R^9 e R^{17} são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH e halogénio;

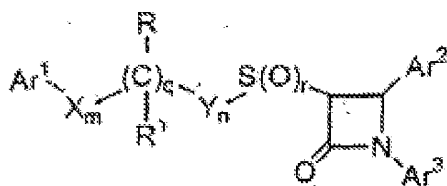
R^{14} e R^{15} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_6) alquilo, arilo e (C_1-C_6) alquilo substituído por arilo;

R^{16} é (C_1-C_6) alquilo, arilo ou arilo substituído por R^{17} ;

R^{18} é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; e

R^{19} é hidrogénio, hidroxilo ou (C_1-C_6) alcoxi, para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

53. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (V):



(V)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que na Fórmula (V) anterior:

Ar^1 é arilo, arilo ou heteroarilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo ou arilo substituído por R^5 ;

X e Y são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$ e $-C(\text{di-alquilo inferior})-$;

R é $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ ou $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; ou R e R^1 em conjunto são =O;

q é 0 ou 1;

r é 0, 1 ou 2;

m e n são independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; contando que a soma de m, n e q seja 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{alquilenos inferior})COOR^6$ e $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste $-OR^6$,

$-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$,
 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogénio, $-(\text{alquileo inferior})-\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

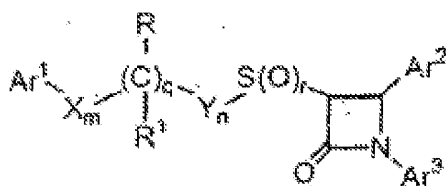
R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;
 R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo;

e

R^{10} é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-\text{OR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$,
 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ e halogénio;

para a preparação de um medicamento para evitar, tratar ou melhorar sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

54. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (V):



(V)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (V) anterior:

Ar^1 é arilo, arilo ou heteroarilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo ou arilo substituído por R^5 ;

X e Y são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$ e $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})-$;

R é $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ ou $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^1 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; ou R e R^1 em conjunto são =O;

q é 0 ou 1;

r é 0, 1 ou 2;

m e n são independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; contando que a soma de m, n e q seja 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{alquilenos inferior})-\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogénio, $-(\text{alquilenos inferior})-\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

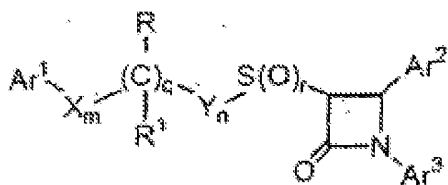
R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo;
 R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior substituído por arilo;

e

R^{10} é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

para a preparação de um medicamento para regular a produção ou o nível de pelo menos um paptídeo β amilóide no sujeito.

55. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (V):



(V)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (V) anterior:

Ar^1 é arilo, arilo ou heteroarilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^4 ;

Ar^3 é arilo ou arilo substituído por R^5 ;

X e Y são seleccionados independentemente a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$ e $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})-$;

R é $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ ou $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^1 é hidrogénio, alquilo inferior ou arilo; ou R e R^1 em conjunto são =O;

q é 0 ou 1;

r é 0, 1 ou 2;

m e n são independentemente 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; contando que a soma de m, n e q seja 1, 2, 3, 4 ou 5;

R^4 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{alquilenos inferior})-\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^5 é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogénio, $-(\text{alquilenos inferior})-\text{COOR}^6$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, arilo e alquilo inferior substituído por arilo; R^9 é alquilo inferior, arilo ou alquilo inferior

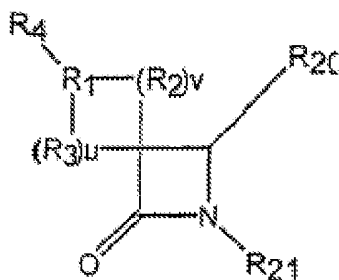
substituído por arilo;

e

R^{10} é 1-5 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

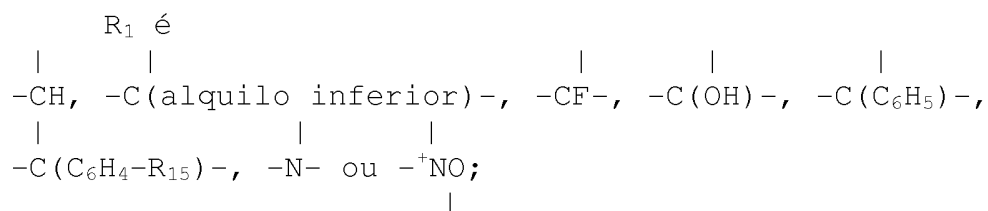
para a preparação de um medicamento para regular a quantidade isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

56. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VI):



(VI)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que



R_2 e R_3 são independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$, $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$; ou R_1 em conjunto com um adjacente R_2 , ou R_1 em conjunto com um adjacente R_3 , forma um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um $-\text{CH}=(\text{alquilo inferior})-$;

u e v são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R_2 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$, v seja 1; contando que quando R_3 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$, u seja 1; contando que quando v é 2 ou 3, os R_2 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando u seja 2 ou 3, os R_3 possam ser idênticos ou diferentes;

R_4 é seleccionado a partir de $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, em que m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, em que q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, em que Z é $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenileno, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ ou $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de e e r seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$;

$\text{B}-(\text{C}_4-\text{C}_6\text{alcadiênileno})-$;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$, em que Z é como definido anteriormente, e em que t é 0, 1, 2 ou 3, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1, 2, 3, 4 ou 5 e g é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, conando que a soma de f e g seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$ ou

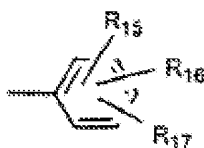
$B(C_2-C_6\text{alquenileno})-V-(CH_2)_t-$, em que V e t são como definidos anteriormente, contando que a soma de t e o número de átomos e carbono na cadeia alquenileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, em que Z e V são como definidos anteriormente e a, b e d são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, contando que a soma de a, b e d seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

$T-(CH_2)_s-$, em que T é cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono e s é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

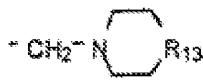
R_1 e R_4 em conjunto formam o grupo $B-\overset{|}{CH=C}-$

B é seleccionado a partir de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo ou heteroarilo substituído por W, em que heteroarilo é seleccionado a partir do grupo que consiste em pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo e furanilo, e para heteroarilos contendo azoto, os seus N-óxidos, ou



W é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, hidroxí alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxialquilo, alcóxialcoxi, alcóxicarbonilalcoxi, (alcóxiimino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior alcanodioilo inferior, aliloxi,

-CF₃, -OCF₃, benzilo, R₇-benzilo, benziloxi, R₇-benziloxi, fenoxi, R₇-fenoxi, dioxolanilo, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-alquileno inferior-, N-(R₈R₉-alquileniloxi inferior-, OH, halogénio, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, S(O)₀₋₂R₈, terc-butildimetil-sililoximetil, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -alquileno inferior-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(alqueniloxi inferior)-, -N(R₈)(R₉)C(O)(alqueniloxi inferior)- e



para substituição no anel de átomos de carbono, e os substituintes nos átomos de azoto do anel heteroarilo substituído, quando presentes, são seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉-alquileno inferior-, N(R₈)(R₉)-alqueniloxi inferior, -S(O)₂NH₂ e 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

R₇ é 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, e halogénio;

R₈ e R₉ são independentemente seleccionados a partir de H ou alquilo inferior;

R₁₀ é seleccionado a partir de alquilo inferior, fenilo, R₇-fenilo, benzilo ou R₇-benzilo;

R₁₁ é seleccionado a partir de OH, alquilo inferior, fenilo, benzilo, R₇-fenilo ou R₇-benzilo;

R₁₂ é seleccionado a partir de H, OH, alcoxi, fenoxi, benziloxi,



-N(R₈)(R₉), alquilo inferior, fenilo ou R₇-fenilo;

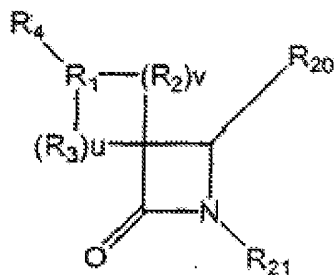
R₁₃ é seleccionado a partir de -O-, -CH₂-, -NH-, -N(alquilo inferior)- ou -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ e R₁₇ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H e os grupos definidos por W; ou R₁₅ é hidrogénio e R₁₆ e R₁₇, em conjunto com átomos adjacentes de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel dioxolanilo;

R₁₉ é H, alquilo inferior, fenilo ou inferior alquilo fenilo; e

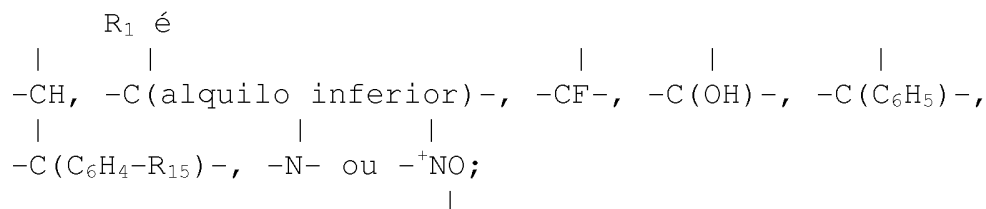
R₂₀ e R₂₁ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em fenilo, fenilo substituído por W, naftilo, naftilo substituído por W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo substituído por W, heteroarilo benzofundido, heteroarilo benzofundido substituído por W e ciclopropilo, em que heteroarilo é como definido anteriormente, para a preparação de um medicamento para evitar, tratar ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

57. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VI):



(VI)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável,
em que



R_2 e R_3 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo inferior})-$, $-C(\text{di-alquilo inferior})$, $-CH=CH-$ e $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$; ou R_1 em conjunto com um adjacente R_2 , ou R_1 em conjunto com um adjacente R_3 , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um $-CH=(\text{alquilo inferior})-$;

u e v são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R_2 é $-CH=CH-$ ou $-C(\text{alquilo inferior})=CH-$, v seja 1; contando que quando R_3 é $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(\text{alquilo inferior})=CH-$, u seja 1; contando que quando v é 2 ou 3, os R_2 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando u seja 2 ou 3, os R_3 possam ser idênticos ou diferentes;

R_4 é seleccionado a partir de $B-(CH_2)_mC(O)-$, em que m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

$B-(CH_2)_q-$, em que q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, em que Z é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-N(R_8)-$ ou $-S(O)_{0-2}-$, e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de e e r seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$;

$B-(C_4-C_6\text{alcadienileno})-$;

$B-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$, em que Z é como definido anteriormente, e em que t é 0, 1, 2 ou 3, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1, 2, 3, 4 ou 5 e g é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de f e g seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6\text{alquenileno})-$ ou

$B(C_2-C_6\text{alquenileno})-V-(CH_2)_t-$, em que V e t são como definidos anteriormente, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

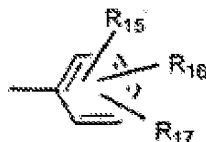
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, em que Z e V são como definidos anteriormente e a, b e d são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, contando que a soma de a, b e d seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

$T-(CH_2)_s-$, em que T é cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono e s é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

|
R₁ e R₄ em conjunto formam o grupo $B-CH=C-$

B é seleccionado a partir de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo ou heteroarilo substituído por W, em que heteroarilo é seleccionado a partir do grupo que consiste em pirrolilo, piridinilo,

pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo e furanilo, e para heteroarilos contendo azoto, os seus N-óxidos, ou



W é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, (alcoxi-imino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior alcanodioilo inferior, aliloxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzilo, R_7 -benzilo, benziloxi, R_7 -benziloxi, fenoxi, R_7 -fenoxi, dioxolanilo, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -alquilenio inferior-, $\text{N}(\text{R}_8\text{R}_9)$ -alquileniloxi inferior-, OH , halogénio, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, terc-butildimetil-sililoximetil, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, -alquilenio inferior- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ (alqueniloxi inferior)-, $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ (alqueniloxi inferior)- e



para substituição no anel de átomos de carbono, e os substituintes nos átomos de azoto do anel heteroarilo substituído, quando presentes, são seleccionados a partir

do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8)(R_9)$ -alquilenos inferiores, $N(R_8)(R_9)$ -alqueniloxi inferiores, $-S(O)_2NH_2$ e 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

R_7 é 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH, e halogénio;

R_8 e R_9 são independentemente seleccionados a partir de H ou alquilo inferior;

R_{10} é seleccionado a partir de alquilo inferior, fenilo, R_7 -fenilo, benzilo ou R_7 -benzilo;

R_{11} é seleccionado a partir de OH, alquilo inferior, fenilo, benzilo, R_7 -fenilo ou R_7 -benzilo;

R_{12} é seleccionado a partir de H, OH, alcoxi, fenoxi, benziloxi,



$-N(R_8)(R_9)$, alquilo inferior, fenilo ou R_7 -fenilo;

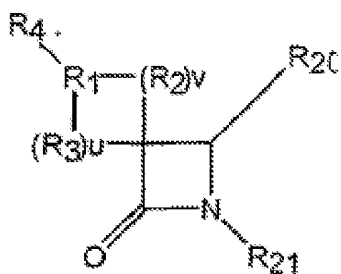
R_{13} é seleccionado a partir de $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo inferior})-$ ou $-NC(O)R_{19}$;

R_{15} , R_{16} e R_{17} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H e os grupos definidos por W; ou R_{15} é hidrogénio e R_{16} e R_{17} , em conjunto com átomos adjacentes de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel dioxolanilo;

R_{19} é H, alquilo inferior, fenilo ou inferior alquilo fenilo; e

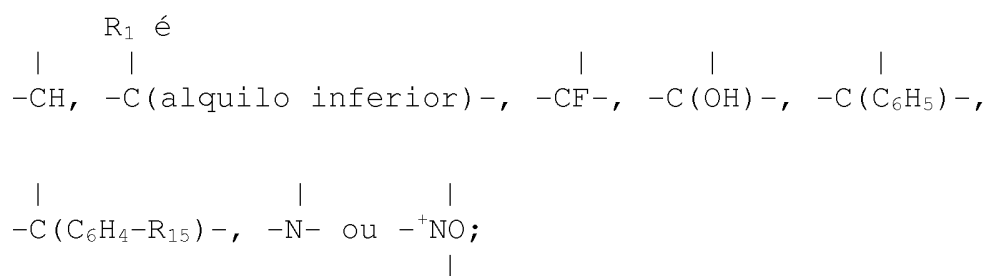
R_{20} e R_{21} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em fenilo, fenilo substituído por W, naftilo, naftilo substituído por W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo substituído por W, heteroarilo benzofundido, heteroarilo benzofundido substituído por W e ciclopropilo, em que heteroarilo é como definido anteriormente, para a preparação de um medicamento para regular, a produção ou o nível de pelo menos um peptídeo β amilóide no sujeito.

58. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VI):



(VI)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que:



R_2 e R_3 são independentemente seleccionados a partir

do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo inferior})-$, $-\text{C}(\text{di-alquilo inferior})$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$; ou R_1 em conjunto com um adjacente R_2 , ou R_1 em conjunto com um adjacente R_3 , forma um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um $-\text{CH}=(\text{alquilo inferior})-$;

u e v são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R_2 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$, v seja 1; contando que quando R_3 é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{alquilo inferior})=\text{CH}-$, u seja 1; contando que quando v é 2 ou 3, os R_2 possam ser idênticos ou diferentes; e contando que quando u seja 2 ou 3, os R_3 possam ser idênticos ou diferentes;

R_4 é seleccionado a partir de $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, em que m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, em que q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, em que Z é $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenileno, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ ou $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, contando que a soma de e e r seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$;

$\text{B}-(\text{C}_4-\text{C}_6\text{alcadiênileno})-$;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$, em que Z é como definido anteriormente, e em que t é 0, 1, 2 ou 3, contando que a soma de t e o número de átomos de carbono na cadeia alquileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1, 2, 3, 4 ou 5 e g é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, conando que a soma de f e g seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{alquênileno})-$ ou

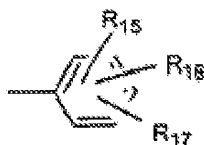
$B(C_2-C_6\text{alquenileno})-V-(CH_2)_t-$, em que V e t são como definidos anteriormente, contando que a soma de t e o número de átomos e carbono na cadeia alquenileno seja 2, 3, 4, 5 ou 6;

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, em que Z e V são como definidos anteriormente e a, b e d são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, contando que a soma de a, b e d seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

$T-(CH_2)_s-$, em que T é cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono e s é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; ou

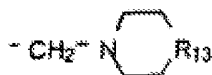
R_1 e R_4 em conjunto formam o grupo $B-\overset{|}{CH=C}-$

B é seleccionado a partir de indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, heteroarilo ou heteroarilo substituído por W, em que heteroarilo é seleccionado a partir do grupo que consiste em pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, oxazolilo e furanilo, e para heteroarilos contendo azoto, os seus N-óxidos, ou



W é 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, hidroxí alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcóxicarbonilalcoxi, (alcoxi-imino inferior)-alquilo inferior, alcanodioilo inferior, alquilo inferior alcanodioilo inferior, aliloxi, $-CF_3$,

-OCF₃, benzilo, R₇-benzilo, benziloxi, R₇-benziloxi, fenoxi, R₇-fenoxi, dioxolanilo, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-alquilenio inferior-, N-(R₈R₉-alquileniloxi inferior-, OH, halogénio, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, S(O)₀₋₂R₈, terc-butildimetil-sililoximetil, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -alquilenio inferior-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(alqueniloxi inferior)-, -N(R₈)(R₉)C(O)(alqueniloxi inferior)- e



para substituição no anel de átomos de carbono, e os substituintes nos átomos de azoto do anel heteroarilo substituído, quando presentes, são seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉-alquilenio inferior-, N(R₈)(R₉)-alqueniloxi inferior, -S(O)₂NH₂ e 2-(trimetilsilil)-etoximetilo;

R₇ é 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, e halogénio;

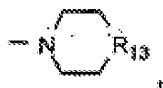
R₈ e R₉ são independentemente seleccionados a partir de H ou alquilo inferior;

R₁₀ é seleccionado a partir de alquilo inferior, fenilo, R₇-fenilo, benzilo ou R₇-benzilo;

R₁₁ é seleccionado a partir de OH, alquilo inferior, fenilo, benzilo, R₇-fenilo ou R₇-benzilo;

R₁₂ é seleccionado a partir de H, OH, alcoxi, fenoxi,

benziloxi,



-N(R₈)(R₉), alquilo inferior, fenilo ou R₇-fenilo;

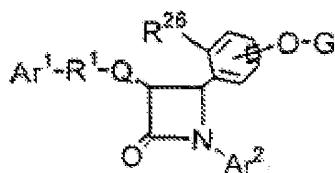
R₁₃ é seleccionado a partir de -O-, -CH₂-, -NH-,
-N(alquilo inferior)- ou -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ e R₁₇ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H e os grupos definidos por W; ou R₁₅ é hidrogénio e R₁₆ e R₁₇, em conjunto com átomos adjacentes de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel dioxolanilo;

R₁₉ é H, alquilo inferior, fenilo ou inferior alquilo fenilo; e

R₂₀ e R₂₁ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em fenilo, fenilo substituído por W, naftilo, naftilo substituído por W, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, benzodioxolilo, heteroarilo, heteroarilo substituído por W, heteroarilo benzofundido, heteroarilo benzofundido substituído por W e ciclopropilo, em que heteroarilo é como definido anteriormente, para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

59. utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VII):

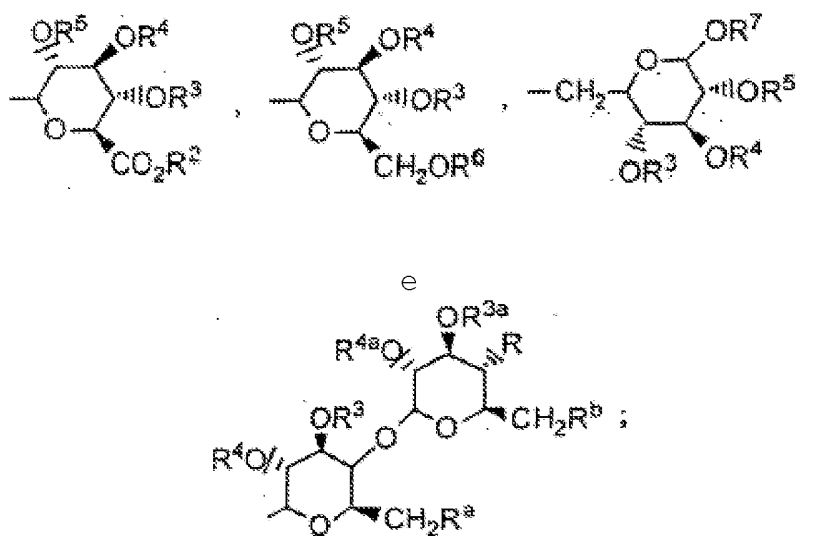


(VII)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável,
em que na Fórmula (VII) anterior:

R_{26} é H ou OG^1 ;

G e G^1 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em



contando que quando R^{26} é H ou OH, G não seja H;

R, R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi ou -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, arilo e arilo (C_1-C_6) alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)$ (C_1-C_6) alquilo e $-C(O)$ arilo;

R^{30} é seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} -, $-T-(C_1-C_6)$ alquilo substituído por R^{32} , $-(C_2-C_4)$ alquenilo substituído por R^{32} , $-(C_1-C_6)$ alquilo substituído por R^{32} , $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo substituído por R^{32} , e $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C_1-C_4) alquilo;

T é seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

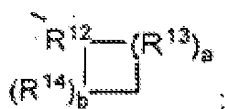
R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, (C_1-C_4) alquilo, $-OH$, fenoxi, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alcoxi, metilenodioxi, oxo, (C_1-C_4) alquilsulfanilo, (C_1-C_4) alquilsulfinilo, (C_1-C_4) alquil-sulfonilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-N((C_1-C_4)$ alquilo) $_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} a partir de um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo,

indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo-pirrolidinilo substituído, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo;

Ar¹ é arilo ou arilo substituído por R¹⁰ ;

Ar² é arilo ou arilo substituído por R¹¹;

Q é uma ligação ou com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



e

R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em

-(CH₂)_q, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q também pode ser zero ou 1;

-(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, em que E é -O-, -C(O)-, fenileno, -NR²²- ou S(O)₀₋₂-, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6;

-(C₂-C₆)alquenileno-; e

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g- em que V é C₃-C₆cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R¹² é

$\begin{array}{ccccccc} | & | & | & | & | & | \\ -\text{CH}, & -\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})-, & -\text{CF}-, & -\text{C}(\text{OH})-, & -\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^{23})-, & -\text{N}- \end{array}$ ou

$\begin{array}{c} | \\ -^+\text{NO}; \end{array}$

R¹³ e R¹⁴ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, CH(C₁-C₆alquilo)-, -C(di-

(C₁-C₆)alquilo), -CH=CH- e

-C(C₁-C₆alquilo)=CH-; ou R¹² em conjunto com um adjacente R¹³, ou R¹² em conjunto com um adjacente R¹⁴, forma um grupo -CH=CH- ou um -CH=C(C₁-C₆alquilo)-;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero;

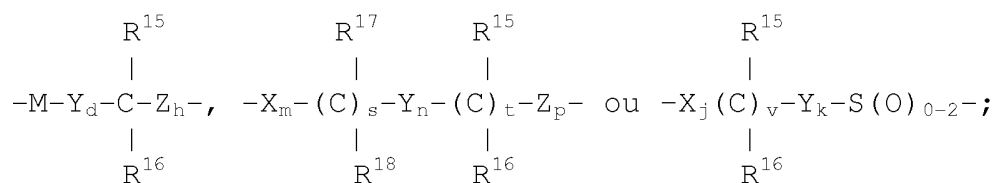
contando que quando R¹³ é -CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, a seja 1;

contando que quando R¹⁴ é -CH=CH- ou -C(C₁-C₆alquilo)=CH-, b seja 1;

contando que quando a é 2 ou 3, os R¹³ possam ser idênticos ou diferentes; e

contando que quando b é 2 ou 3, os R¹⁴ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também possa ser:



M é -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alquilo- e -C(di(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em

(C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅R¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -COOR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹,

$-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$,
 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilen})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ e
 halogénio;

R^{15} e R^{17} são independentemente seleccionados a partir
 do grupo que consiste em $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ e
 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

R^{16} e R^{18} são independentemente seleccionados a partir
 do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ e arilo; ou R^{15} e
 R^{16} em conjunto são $=\text{O}$, ou R^{17} e R^{18} em conjunto são $=\text{O}$;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m e p são independentemente 0-
 4;

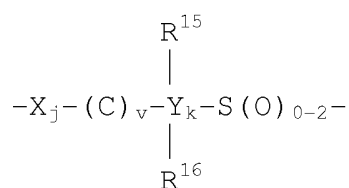
contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma
 de m, n, p, s, e t seja 1-6;

contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n
 seja 1-5, e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m,
 t e n seja 1-5;

v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma
 de j, k e v seja 1-5;

e quando Q é uma ligação e R^1 é



Ar^1 também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo,
 pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo,
 pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, arilo e (C_1-C_6) alquilo substituído por arilo;

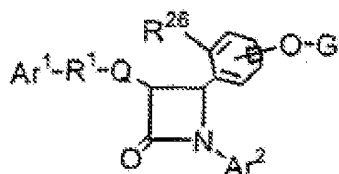
R^{21} é (C_1-C_6) alquilo, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, (C_1-C_6) alquilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{19}$ ou $-COOR^{19}$;

R^{23} e R^{24} são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ e halogénio; e

R^{25} é H, $-OH$ ou (C_1-C_6) alcoxi, para a preparação de um medicamento para evitar, tratar ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

60. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VII):

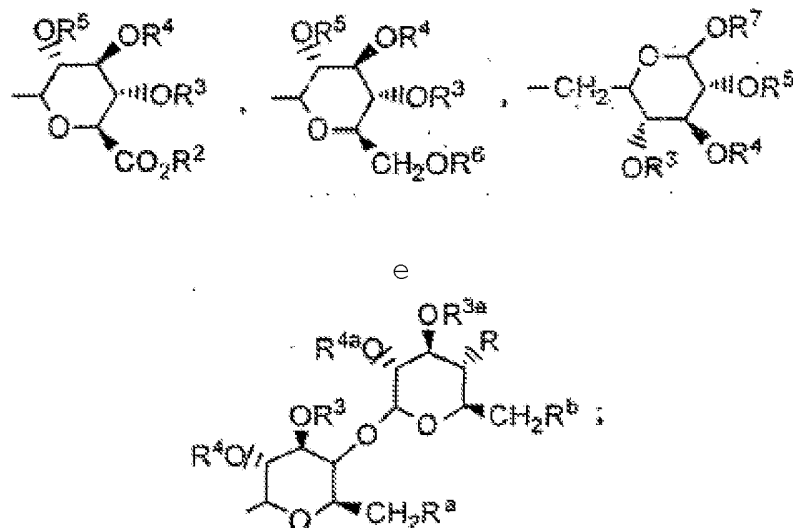


(VII)

ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (VII) anterior,

R_{26} é H ou OG^1 ;

G e G^1 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em



contando que quando R²⁶ é H ou OH, G não seja H;

R, R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi ou -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² e R⁶ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R³⁰ é seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R³²-, -T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R³²-, -(C₂-C₄)alquenilo substituído por R³²-, -(C₁-C₆)alquilo

substituído por R^{32} , $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo substituído por R^{32} , e $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C_1-C_4) alquilo;

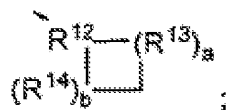
T é seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, (C_1-C_4) alquilo, $-OH$, fenoxi, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alcoxi, metilenodioxo, oxo, (C_1-C_4) alquilsulfanilo, (C_1-C_4) alquilsulfinilo, (C_1-C_4) alquilsulfonilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-N((C_1-C_4)alquilo)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)alquilo$, $-C(O)-(C_1-C_4)alcoxi$ e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} a partir de um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo (C_1-C_4) alcoxycarbonilo-pirrolidinilo substituído, piperidilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é uma ligação ou com com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em

$-(CH_2)_q$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q também pode ser zero ou 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, em que E é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^{22}-$ ou $S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6;

$-(C_2-C_6)$ alquenileno-; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R^{12} é

$\begin{array}{c} | \\ -CH, \\ | \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ -C(C_1-C_6\text{alquilo})-, \\ | \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ -CF-, \\ | \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ -C(OH)-, \\ | \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ -C(C_6H_4-R^{23})-, \\ | \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}$ ou

$\begin{array}{c} | \\ -^+NO; \\ | \end{array}$

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di}(C_1-C_6)\text{alquilo})$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero;

contando que quando R^{13} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a seja 1;

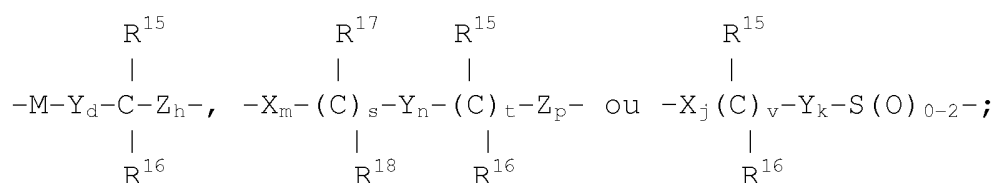
contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-$

C₆alquilo)=CH-, b seja 1;

contando que quando a é 2 ou 3, os R¹³ possam ser idênticos ou diferentes; e

contando que quando b é 2 ou 3, os R¹⁴ possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R¹ também possa ser:



M é -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alquilo- e -C(di(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em

(C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅R¹⁹, O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, R¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -COOR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, (C₁-C₆alquilenos)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ e halogénio;

R¹⁵ e R¹⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ e (CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ e R¹⁸ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R¹⁵ e

R^{16} em conjunto são =0, ou R^{17} e R^{18} em conjunto são =0;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m e p são independentemente 0-4;

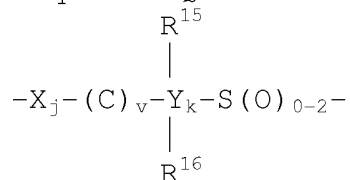
contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma de m, n, p, s, e t seja 1-6;

contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n seja 1-5, e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n seja 1-5;

v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

e quando Q é uma ligação e R^1 é



Ar^1 também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C_1-C_6) alquilo, arilo e (C_1-C_6) alquilo substituído por arilo;

R^{21} é (C_1-C_6) alquilo, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, (C_1-C_6) alquilo, arilo (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)R^{19}$ ou $-COOR^{19}$;

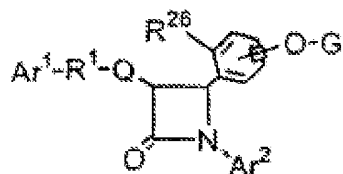
R^{23} e R^{24} são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que

consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂, NR¹⁹R²⁰, -OH e halogénio; e

R²⁵ é H, -OH ou (C₁-C₆)alcoxi,

para a preparação de um medicamento para regular a produção ou o nível de pelo menos um peptídeo β amilóide no sujeito.

61. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VII):

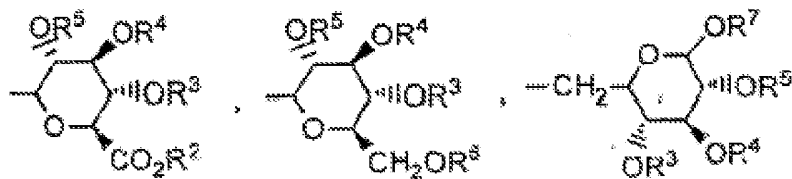


(VII)

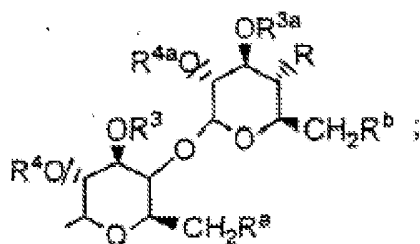
ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que, na Fórmula (VII) anterior,

R₂₆ é H ou OG¹;

G e G¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em



e



contando que quando R^{26} é H ou OH, G não seja H;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, -OH, halogénio, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)-alcoxi ou -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R^{30} é seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} -, -T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} , -(C₂-C₄)alquênio substituído por R^{32} , -(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} , -(C₃-C₇)cicloalquilo substituído por R^{32} , e -(C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C₁-C₄)alquilo;

T é seleccionado a partir do grupo que consiste em

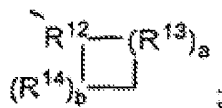
fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, (C_1-C_4) alquilo, $-OH$, fenoxi, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alcoxi, metilenodioxo, oxo, (C_1-C_4) alquilsulfanilo, (C_1-C_4) alquilsulfinilo, (C_1-C_4) alquilsulfonilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-N((C_1-C_4)$ alquilo) $_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquilo, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alcoxi e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} a partir de um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo (C_1-C_4) alcoxi-carbonilo-pirrolidinilo substituído, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é uma ligação ou com com o carbono na posição 3 do anel de azetidinona, forma o grupo espiro



e

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em

$-(CH_2)_q$, em que q é 2-6, contando que quando Q forma um anel espiro, q também pode ser zero ou 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, em que E é $-O-$, $-C(O)-$, fenileno, $-NR^{22}-$ ou $S(O)_{0-2}-$, e é 0-5 e r é 0-5, contando que a soma de e e r seja 1-6;

$-(C_2-C_6)\text{alquenileno}-$; e

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ em que V é C_3-C_6 cicloalquileno, f é 1-5 e g é 0-5, contando que a soma de f e g seja 1-6;

R^{12} é

$$\begin{array}{ccccccc} | & | & & | & | & | & | \\ -CH, & -C(C_1-C_6\text{alquilo})-, & -CF-, & -C(OH)-, & -C(C_6H_4-R^{23})-, & -N- & \text{ou} \\ & & & & & & | \\ & & & & & & -^+NO; \end{array}$$

R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di}(C_1-C_6)\text{alquilo})-$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})-$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero;

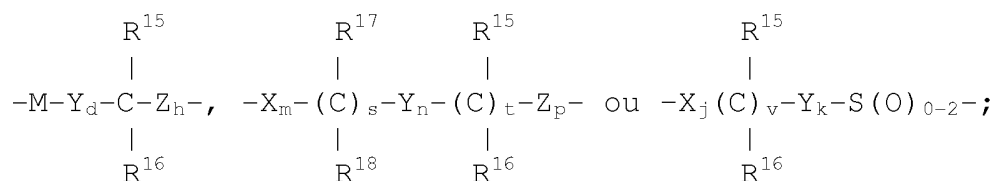
contando que quando R^{13} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a seja 1;

contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b seja 1;

contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser idênticos ou diferentes; e

contando que quando b é 2 ou 3, os R^{14} possam ser idênticos ou diferentes;

e quando Q é uma ligação, R^1 também possa ser:



M é -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂;

X, Y e Z são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alquilo- e -C(di(C₁-C₆)alquilo);

R¹⁰ e R¹¹ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em

(C₁-C₆)alquilo, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅R¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -COOR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆alquilenos)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ e halogénio;

R¹⁵ e R¹⁷ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ e -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ e R¹⁸ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo e arilo; ou R¹⁵ e R¹⁶ em conjunto são =O, ou R¹⁷ e R¹⁸ em conjunto são =O;

d é 1, 2 ou 3;

h é 0, 1, 2, 3 ou 4;

s é 0 ou 1; t é 0 ou 1; m e p são independentemente 0-4;

contando que pelo menos um de s e t seja 1, e a soma

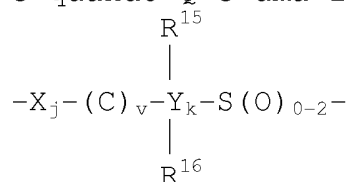
de m, n, p, s, e t seja 1-6;

contando que quando p é 0 e t é 1, a soma de m, s e n seja 1-5, e contando que quando p é 0 e s é 1, a soma de m, t e n seja 1-5;

v é 0 ou 1;

j e k são independentemente 1-5, contando que a soma de j, k e v seja 1-5;

e quando Q é uma ligação e R¹ é



Ar¹ também pode ser piridilo, isoxazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo ou piridazinilo;

R¹⁹ e R²⁰ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e (C₁-C₆)alquilo substituído por arilo;

R²¹ é (C₁-C₆)alquilo, arilo ou arilo substituído por R²⁴;

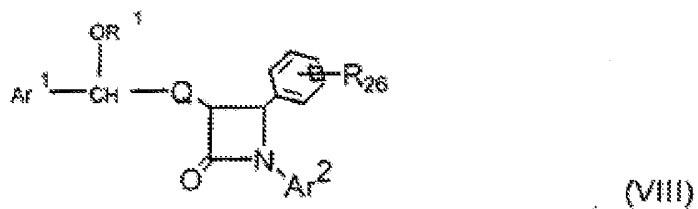
R²² é H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O)R¹⁹ ou -COOR¹⁹;

R²³ e R²⁴ são independentemente 1-3 grupos independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH e halogénio; e

R²⁵ é H, -OH ou (C₁-C₆)alcoxi,

para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.

62. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VIII):

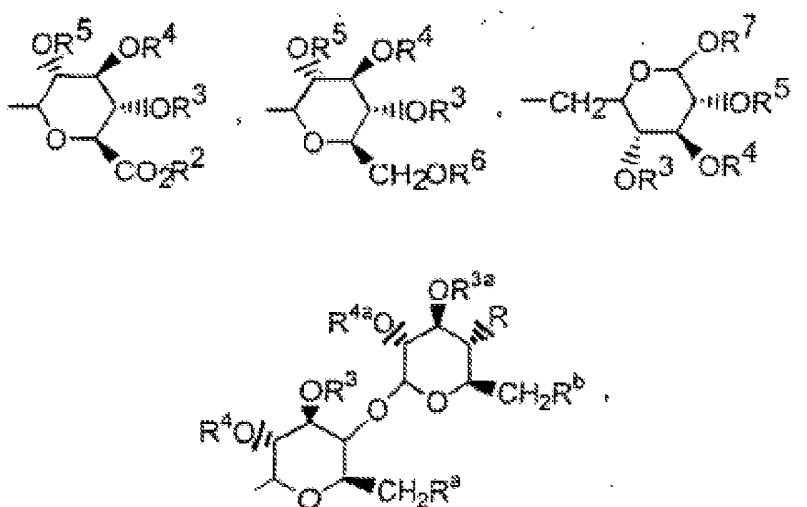


ou um seu sal ou seu solvato farmacologicamente aceitável, em que,

R^{26} é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluoro e
- d) cloro.

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em



$-SO_3H$; ácidos amino naturais e não naturais;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H , $-OH$, halogénio, $-NH_2$, azido, $(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alcoxi$ e $-W-R^{30}$;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ e $-O-C(S)-N(R^{31})-$;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H , $(C_1-C_6)alquilo$, arilo e arilo $(C_1-C_6)alquilo$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H , $(C_1-C_6)alquilo$, arilo $(C_1-C_6)alquilo$, $-C(O) (C_1-C_6)alquilo$ e $-C(O)arilo$;

R^{30} é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} , $T-(C_1-C_6)alquilo$ substituído por $R^{32}-$, $(C_2-C_4)alquenilo$ substituído por R^{32} , $(C_1-C_6)alquilo$ substituído por R^{32} , $(C_3-C_7)cicloalquilo$ substituído por R^{32} , $(C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_6)alquilo$ substituído por R^{32} ;

R^{31} é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em H e $(C_1-C_4)alquilo$;

T é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

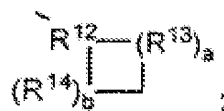
R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H , halogénio, $(C_1-C_4)alquilo$, $-OH$,

fenoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alcoxi}$, metilenodioxi, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilsulfanilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilsulfinilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilsulfonilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alcoxi}$ e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} formam um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo substituído por $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alcoxycarbonilo}$

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é $-(\text{CH}_2)_q-$, em que q é 2-6, ou, com o carbono na posição 3 do anel da azetidina, forma o grupo espiro



R^{12} é

$-\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{CF}-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^{23})-$, $-\text{N}-$,

ou $-\text{}^+\text{NO}^-$;

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}))$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo})$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^{13} é $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, a é 1; contando que quando R^{14} é $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$, b é 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser idênticos ou diferentes;

R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquileno})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ e halogénio;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$, arilo e $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$ substituído por arilo;

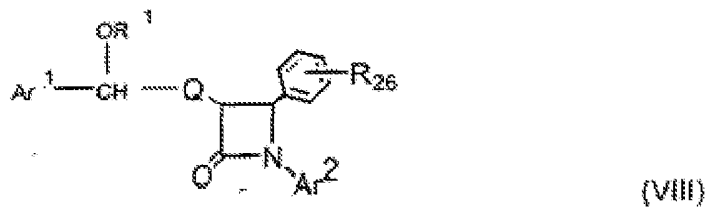
R^{21} é $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$, arilo $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ ou $-\text{COOR}^{19}$;

R^{23} e R^{24} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ e halogénio; e

R^{25} é H, $-\text{OH}$ ou $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$,
para a preparação de um medicamento para evitar, tratar ou melhorar os sintomas da Doença de Alzheimer no sujeito.

63. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VIII):

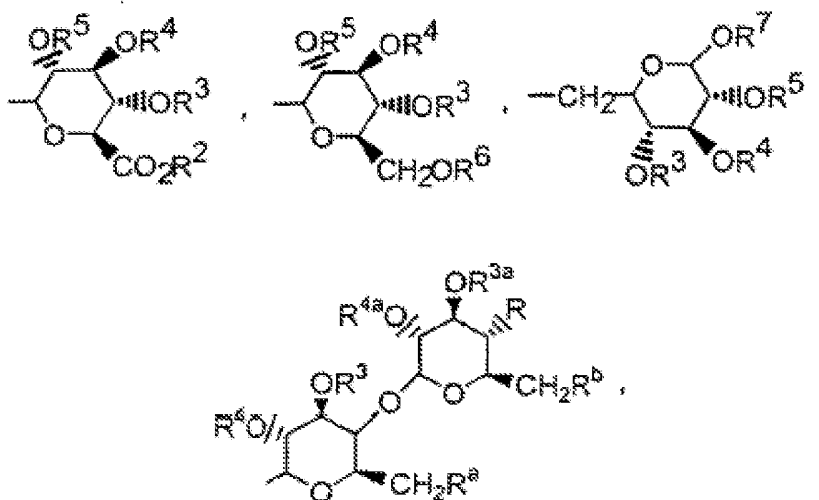


ou um seu sal ou seu solvato farmacêuticamente aceitável, em que

R^{26} é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluoro e
- d) cloro.

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em



$-SO_3H$; ácidos amino naturais e não naturais;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $-OH$, halogénio, $-NH_2$,

azido, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alcoxi e -W-R³⁰;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- e -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² e R⁶ são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo e arilo(C₁-C₆)alquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, (C₁-C₆)alquilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, -C(O) (C₁-C₆)alquilo e -C(O)arilo;

R³⁰ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R³², T-(C₁-C₆)alquilo substituído por R³²-, (C₂-C₄)alquenilo substituído por R³², (C₁-C₆)alquilo substituído por R³², (C₃-C₇)cicloalquilo substituído por R³², (C₃-C₇)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo substituído por R³²;

R³¹ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em H e (C₁-C₄)alquilo;

T é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

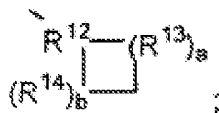
R³² é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, halogénio, (C₁-C₄)alquilo, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alcoxi, metilenodioxi, oxo, (C₁-C₄)alquilsulfanilo, (C₁-C₄)alquilsulfinilo, (C₁-C₄)alquil-

sulfonilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alcoxi}$ e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} , o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} formam um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo substituído por $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alcoxicarbonilo}$;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é $-(\text{CH}_2)_q-$, em que q é 2-6, ou, com o carbono na posição 3 do anel da azetidinona, forma o grupo espiro



R^{12} é

$-\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{CF}-$, $-\text{C}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{23})-$, $-\text{N}-$,

ou $-\text{}^+\text{NO}^-$;

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})-$, $-\text{C}(\text{di}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo}))$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})=\text{CH}-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou um grupo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alquilo})$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^{13} é $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou

$-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a é 1; contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b é 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser idênticos ou diferentes;

R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $(C_1-C_6\text{alquilo})$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6\text{alquilen})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo e $(C_1-C_6\text{alquilo})$ substituído por arilo;

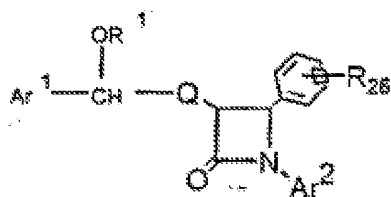
R^{21} é $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo $(C_1-C_6\text{alquilo})$, $-C(O)R^{19}$ ou $-COOR^{19}$;

R^{23} e R^{24} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ e halogénio; e

R^{25} é H, $-OH$ ou $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$,
para a preparação de um medicamento para regular a produção ou o nível de pelo menos um peptídeo β amilóide no sujeito.

64. Utilização de uma composição que compreende pelo menos um composto representado pela Fórmula (VIII):



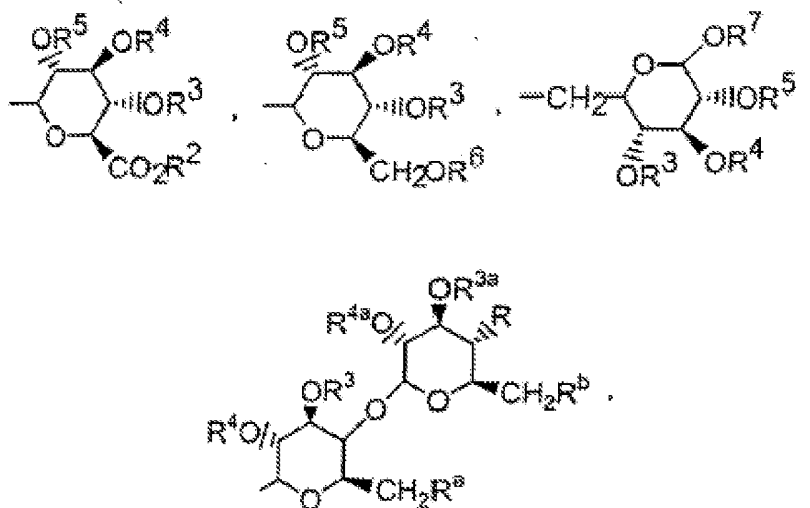
(VIII)

ou um seu sal ou seu solvato farmaceuticamente aceitável, em que

R^{26} é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluoro e
- d) cloro.

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em



$-SO_3H$; ácidos amino naturais e não naturais;

R , R^a e R^b são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $-OH$, halogénio, $-NH_2$, azido, (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6) alcoxi e $-W-R^{30}$;

W é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$,

$\text{-NH-C(O)-N(R}^{31}\text{)-}$ e $\text{-O-C(S)-N(R}^{31}\text{)-}$;

R^2 e R^6 são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, arilo e arilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} e R^{4a} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, arilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, -C(O) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo e -C(O) arilo;

R^{30} é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em T substituído por R^{32} , T- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo substituído por R^{32} -, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquenilo substituído por R^{32} , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo substituído por R^{32} , $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo substituído por R^{32} , $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo substituído por R^{32} ;

R^{31} é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em H e $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo;

T é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo e piridilo;

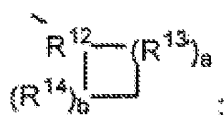
R^{32} é independentemente seleccionado a partir de 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, halogénio, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo, -OH , fenoxi, -CF_3 , -NO_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxi, metilenodioxi, oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilsulfanilo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilsulfinilo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilsulfonilo, $\text{-N(CH}_3)_2$, $\text{-C(O)-NH(C}_1\text{-C}_4\text{)alquilo}$, $\text{-C(O)-N((C}_1\text{-C}_4\text{)alquilo)}_2$, $\text{-C(O)- (C}_1\text{-C}_4\text{)alquilo}$, $\text{-C(O)- (C}_1\text{-C}_4\text{)alcoxi}$ e pirrolidinilcarbonilo; ou R^{32} é uma ligação covalente e R^{31} ,

o azoto ao qual ele está ligado e R^{32} formam um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil-piperazinilo, indolinilo ou morfolinilo, ou um grupo pirrolidinilo, piperidinilo, N-metilpiperazinilo, indolinilo ou morfolinilo substituído por (C_1-C_4) alcoxicarbonilo;

Ar^1 é arilo ou arilo substituído por R^{10} ;

Ar^2 é arilo ou arilo substituído por R^{11} ;

Q é $-(CH_2)_q-$, em que q é 2-6, ou, com o carbono na posição 3 do anel da azetidinona, forma o grupo espiro



R^{12} é

$-\overset{|}{CH}-$, $-\overset{|}{C}(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-\overset{|}{CF}-$, $-\overset{|}{C}(OH)-$, $-\overset{|}{C}(C_6H_4-R^{23})-$, $-\overset{|}{N}-$,

ou $-\overset{|}{\overset{+}{N}O^-}$;

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6\text{alquilo})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6\text{alquilo}))$, $-CH=CH-$ e $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$; ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{13} , ou R^{12} em conjunto com um adjacente R^{14} , forma um grupo $-CH=CH-$ ou um grupo $-CH=C(C_1-C_6\text{alquilo})$;

a e b são independentemente 0, 1, 2 ou 3, contando que ambos não sejam zero; contando que quando R^{13} é $-CH=CH-$, ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, a é 1; contando que quando R^{14} é $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6\text{alquilo})=CH-$, b é 1; contando que quando a é 2 ou 3, os R^{13} possam ser idênticos ou diferentes;

R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em 1-3 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em $(C_1-C_6\text{alquilo})$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6\text{alquilenos})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ e halogénio;

R^{19} e R^{20} são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo e $(C_1-C_6\text{alquilo})$ substituído por arilo;

R^{21} é $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo ou arilo substituído por R^{24} ;

R^{22} é H, $(C_1-C_6\text{alquilo})$, arilo $(C_1-C_6\text{alquilo})$, $-C(O)R^{19}$ ou $-COOR^{19}$;

R^{23} e R^{24} são independentemente grupos 1-3 independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em H, $(C_1-C_6)\text{alquilo}$, $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ e halogénio; e

R^{25} é H, $-OH$ ou $(C_1-C_6)\text{alcoxi}$,
para a preparação de um medicamento para regular a quantidade de isoforma ApoE 4 na corrente sanguínea e/ou cérebro do sujeito.