

(11) Número de Publicação: PT 792268 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D281/10 A C07F009/6536 B
C07D417/04 B C07D513/04 B
A61K031/55 B A61K031/675 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1995.11.16	(73) Titular(es): WELLCOME FOUNDATION LIMITED, THE GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN GB
(30) Prioridade: 1994.11.17 GB 9423172	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.09.03	(72) Inventor(es): LAWRENCE EDWARD BRIEADDY GORDON LEWIS HODGSON, JR. ANTHONY LOUIS HANDLON US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.02.23	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: BENZOTIAZEPINAS HIPOLIPIDÉMICAS

(57) Resumo:

Resumo

DESCRIÇÃO

"BENZOTIAZEPINAS HIPOLIPIDÉMICAS"

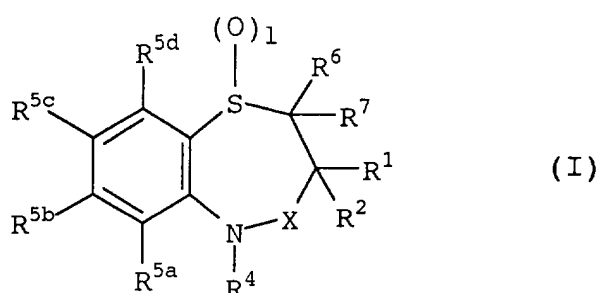
A presente invenção relaciona-se com novos compostos hipolipidémicos, com processos para a sua preparação, com composições farmacêuticas que os contêm e com a sua utilização em medicina, particularmente na profilaxia e no tratamento de estados hiperlipidémicos e estados associados tais como aterosclerose.

Os estados hiperlipidémicos estão frequentemente associados a concentrações elevadas no plasma de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Essas concentrações podem ser reduzidas por decréscimo da absorção de ácidos biliares do intestino. Um método através do qual isto pode ser conseguido é por inibição do sistema de absorção activo de ácidos biliares no íleo terminal. Essa inibição estimula a conversão do colesterol em ácidos biliares pelo fígado e o resultante acréscimo na procura de colesterol produz um correspondente decréscimo na velocidade de eliminação do colesterol LDL do plasma sanguíneo ou do soro.

Foi identificada uma nova classe de compostos heterocíclicos que reduz as concentrações de colesterol LDL no plasma ou no soro e consequentemente são particularmente úteis como agentes hipolipidémicos. Por decréscimo das concentrações de colesterol e de ésteres de colesterol no plasma, os compostos da presente invenção retardam a formação de lesões ateroscleróticas e reduzem a incidência de episódios relacionados com a doença cardíaca coronária. Estes últimos são definidos como episódios associados a concentrações acrescidas de colesterol e de ésteres de colesterol no plasma ou no soro.

O Pedido de Patente Internacional Nº WO93/16055 descreve compostos de 1,4-benzotiazepina que têm actividade hipolipidémica. Foi agora descoberto um grupo de novos compostos de 1,5-benzotiazepina substituída que também têm actividade hipolipidémica.

Em conformidade, a presente invenção proporciona compostos de fórmula (I)



em que R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um é C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, C₃₋₆ cicloalquilo, ou R¹ e R² conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo C₃₋₆ espiro-cicloalquilo;

R⁴ é um grupo C₆₋₁₄ arilo, ou C₃₋₁₃ heteroarilo cada um opcionalmente substituído com um até oito substituintes que são iguais ou diferentes e que são cada um seleccionados de halogéneo, hidroxilo, nitro, fenil-C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, S(O)_nR⁸, SO₂NR⁸R⁹, CO₂R⁸, O(CH₂CH₂O)_nR⁸, OSO₂R⁸, O(CH₂)_pSO₃R⁸, O(CH₂)_pNR⁹R¹⁰ e O(CH₂)_pN⁺R⁹R¹⁰R¹¹ em que R⁸ a R¹¹ são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de hidrogénio ou C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, e

em que p é um número inteiro desde 1-4 e n é um número inteiro desde 0-3;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} representam cada um átomos ou grupos que são iguais ou diferentes e cada um é hidrogénio, halogéneo, ciano, R^8 -acetileto, OR^8 , C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, COR^{12} , nitrilo, CO_2R^{12} , SO_3R^{12} , $NR^{13}R^{14}$ e $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$, COR^8 , $CH(OH)R^8$, $S(O)_nR^8$, $SO_2NR^8R^9$, $P(O)(OR^8)_2$, $OCOR^8$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^8 , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^9R^{10}$, $(CH_2)_pCO_2R^8$, $(CH_2)_pNR^9R^{10}$, CO_2R^8 , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^8$, OCH_2OR^8 , $OCH=CHR^8$, $O(CH_2CH_2O)_nR^8$, OSO_2R^8 , $O(CH_2)_pSO_3R^8$, $O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ e $O(CH_2)_pN^+R^9R^{10}R^{11}$ em que R^8 a R^{11} , n , e p são como aqui definidos anteriormente; ou R^{5a} e R^{5b} , R^{5b} e R^{5c} , ou R^{5c} e R^{5d} , conjuntamente com o anel ao qual estão ligados formam um grupo cíclico $-O(CR^9R^{10})_mO-$ em que R^9 e R^{10} são como aqui definidos anteriormente e m é 1 ou 2;

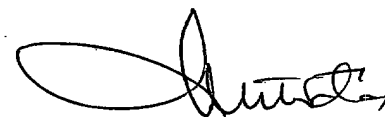
R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e cada um é hidrogénio, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, COR^{12} , nitrilo, CO_2R^{12} , SO_3R^{12} , $NR^{13}R^{14}$ e $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$, C_{3-6} cicloalquilo, ou R^6 e R^7 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo C_{3-6} espiro-cicloalquilo;

X é CH_2 , $C=O$, $C=S$, ou $C=NR^8$ em que R^8 é como aqui definido anteriormente;

R^{12} a R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado de hidrogénio ou C_{1-6} alquilo; e

l é um número inteiro desde 0-2;

e os seus sais, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais.



Adequadamente R^1 é um grupo C_{1-6} alquilo. Preferencialmente R^1 é metilo, etilo ou n-propilo e mais preferencialmente R^1 é etilo.

Adequadamente R^2 é um grupo C_{1-6} alquilo. Preferencialmente R^2 é metilo, etilo, n-propilo, n-butilo ou n-pentilo e mais preferencialmente R^2 é etilo ou n-butilo.

Adequadamente R^4 é um grupo fenilo opcionalmente substituído com um até cinco, preferencialmente um ou dois, substituintes que são iguais ou diferentes e que são cada um seleccionados de halogéneo, hidroxilo, nitro, fenil- C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído, $S(O)_nR^8$, CO_2R^8 , $O(CH_2CH_2O)_nR^8$, OSO_2R^8 , $O(CH_2)_pSO_3R^8$, $O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ e $O(CH_2)_pN^+R^9R^{10}R^{11}$, preferencialmente halogéneo, hidroxilo, nitro, fenil- C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, ou C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído. Preferencialmente R^4 é fenilo opcionalmente substituído na posição 3 e/ou 4 por halogéneo, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, hidroxilo, carboxi ou $O(CH_2)_3SO_3H$. Mais preferencialmente R^4 é fenilo não-substituído ou fenilo substituído nas posições 3 e/ou 4 com halogéneo, hidroxilo ou C_{1-6} alcoxi, por exemplo, metoxi ou etoxi.

Adequadamente R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, C_{1-4} alcoxi, halogéneo, hidroxilo ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por flúor. Preferencialmente R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo ou halogéneo. Mais preferencialmente R^{5a} e R^{5d} são hidrogénio e R^{5b} e R^{5c} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, C_{1-4} alcoxi, halogéneo, hidroxilo, ou C_{1-4} alquilo opcionalmente substituído por flúor. Mais preferencialmente R^{5a} e R^{5d} são hidrogénio e R^{5b} e R^{5c} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo ou halogéneo.



Adequadamente R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são cada hidrogénio ou um grupo C_{1-6} alquilo, por exemplo metilo ou etilo. Mais preferencialmente, R^6 e R^7 são ambos hidrogénio.

Adequadamente X é CH_2 ou $C=O$.

Adequadamente R^9 a R^{11} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio ou metilo.

Adequadamente l é 0 ou 2, e preferencialmente é 2.

Quando R^{12} a R^{15} é um grupo C_{1-6} alquilo, é preferido metilo.

Composto preferidos adicionais de fórmula (I) são:

(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-2-isobutil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

3,3-Dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

3,3-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

3,3-Dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;

3,3-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;



1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 7-bromo-3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
1-Monóxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1-Monóxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1-Monóxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1-Monóxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;



(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
(±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
(±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina; e
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-7-ol.

Compostos particularmente preferidos incluem:

1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol; e
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são particularmente adequados para aplicações médicas devido à sua maior solubilidade aquosa em relação aos compostos mãe, i.e., básicos. Esses sais têm claramente de ter um anião ou catião farmacologicamente aceitável. Sais de adição de ácido



farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos da presente invenção incluem os que são derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfônico e sulfúrico, e ácidos orgânicos, tais como os ácidos acético, benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, isotiônico, láctico, lactobiônico, maleico, málico, metanossulfônico, succínico, *p*-toluenossulfônico, tartárico e trifluoroacético. O sal cloridrato é particularmente preferido para fins médicos. Sais de bases farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem sais de amônio, sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e de potássio, e sais alcalino-terrosos, tais como sais de magnésio e de cálcio.

Os sais que têm um anião não-farmaceuticamente aceitável encontram-se no âmbito da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou para utilizações não terapêuticas, por exemplo, *in vitro*.

Quaisquer referências a "composto(s) de fórmula(I)", "compostos da presente invenção", "compostos de acordo com a invenção", etc., referem-se a composto(s) de fórmula (I) tal como descrito(s) acima juntamente com os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais tal como aqui definidos.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" tal como aqui utilizado refere-se a qualquer derivado fisiologicamente aceitável de um composto da presente invenção, por exemplo, um éster, que por administração a um mamífero, tal como um ser humano, é capaz de proporcionar (directamente ou indirectamente) um tal composto ou um seu metabolito activo.

Um aspecto adicional da presente invenção são pró-fármacos dos compostos da invenção. Esses pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* para dar um composto de acordo com a



invenção. Estes pró-fármacos podem ou não serem eles próprios activos.

Os compostos da presente invenção também podem existir em diferentes formas polimórficas, por exemplo, formas polimórficas amorfas e cristalinas. Todas as formas polimórficas dos compostos da presente invenção estão dentro do âmbito da invenção e constituem um seu aspecto adicional.

O termo "alquilo" tal como aqui utilizado refere-se, a não ser que seja afirmado o contrário, a um radical monovalente de cadeia linear ou ramificada. Analogamente, os termos "cicloalquilo" e "espiro-cicloalquilo" referem-se, a não ser que seja afirmado o contrário, a um radical cíclico divalente ou espiro-cíclico respectivamente. O termo "alcoxi" refere-se a um radical monovalente de cadeia linear ou ramificada ligado à unidade molecular mãe através de um átomo de oxigénio. O termo "arilo" refere-se a um anel aromático mono-, bi- ou tri-cíclico monovalente. O termo "heteroarilo" refere-se a um anel aromático mono-, bi- ou tri-cíclico monovalente compreendendo um ou mais heteroátomos (e.g., azoto, oxigénio, enxofre). O termo "fenilalcoxi" refere-se a um grupo fenilo monovalente ligado a um grupo C₁₋₆ alcileno divalente que está ele próprio ligado à unidade molecular mãe através de um átomo de oxigénio. O termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo, ou iodo.

Os compostos de fórmula (I) existem em formas em que os centros de carbono -C(R¹)(R²)- e -C(R⁶)(R⁷)- podem ser quirais. A presente invenção inclui no seu âmbito cada isómero óptico possível substancialmente isento, i.e. associado com menos do que 5%, de qualquer outro(s) isómero(s) óptico(s), e misturas de um ou mais isómeros ópticos em quaisquer proporções, incluindo misturas racémicas.

Naqueles casos em que não foi determinada a estereoquímica absoluta em -C(R¹)(R²)- e -C(R⁶)(R⁷)-, os compostos da invenção



são definidos em termos das posições relativas dos substituintes R^1/R^2 e R^6/R^7 . Assim, aqueles compostos em que os mais volumosos dos substituintes, i.e. os substituintes com massa mais elevada estão ambos localizados do mesmo lado do anel de tiazepina são aqui referidos como "cis", e aqueles compostos em que os mais volumosos dos substituintes estão localizados lados opostos do anel são referidos como "trans". Será evidente para um especialista na matéria que tanto os compostos "cis" e "trans" da invenção podem existir em duas formas enantioméricas que são individualmente designadas por "(+)-" ou "(-)-" de acordo com a direcção de rotação de um plano de luz polarizada quando feita passar através de uma amostra do compostos. Os compostos cis e trans da invenção em que não foram resolvidos os enantiómeros individuais são aqui referidos utilizando o prefixo "(±)-".

De acordo com aspectos adicionais da invenção, também são proporcionados:

- (a) os compostos de fórmula (I) e seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais farmacologicamente aceitáveis para utilização com agentes terapêuticos, particularmente na profilaxia e no tratamento de estados clínicos para os quais está indicado um inibidor da absorção de ácidos biliares, por exemplo, um estado hiperlipidémico, e doenças associadas tais como a aterosclerose;
- (b) composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) ou um dos seus sais, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais outros agentes fisiologicamente activos;
- (c) a utilização de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional



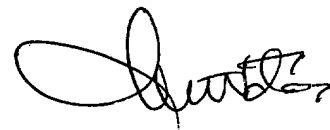
farmaceuticamente aceitável no fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado clínico para o qual está indicado um inibidor da absorção de ácidos biliares, por exemplo, um estado hiperlipidémico, e doenças associadas tais como a aterosclerose;

- (d) um método para a inibição da absorção de ácidos biliares do intestino de um mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade inibidora da absorção de ácidos biliares eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitável;
- (e) um método para a redução das concentrações de colesterol LDL no plasma sanguíneo ou soro num mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade redutora de colesterol eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitável;
- (f) um método para a redução das concentrações de colesterol e de ésteres de colesterol no plasma sanguíneo ou soro num mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade redutora de colesterol e ésteres de colesterol eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmaceuticamente aceitável;
- (g) um método para aumentar a excreção fecal de ácidos biliares num mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade potenciadora da excreção fecal de ácidos biliares eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou



derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável;

- (h) um método para a profilaxia ou tratamento de um estado clínico num mamífero, tal como um ser humano, para o qual é indicado um inibidor da absorção de ácidos biliares, por exemplo, um estado hiperlipidémico, e doenças associadas tais como a aterosclerose, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável;
- (i) um método para reduzir a incidência de episódios relacionados com doença cardíaca coronária num mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade eficaz para reduzir a incidência de episódios relacionados com doença cardíaca coronária de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável;
- (j) um método para reduzir a concentração de colesterol no plasma sanguíneo ou no soro de num mamífero, tal como um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade redutora de colesterol eficaz de um composto de fórmula (I);
- (k) processos para a preparação de composto de fórmula (I) (incluindo os seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais tal como aqui definidos); e
- (l) os compostos dos Exemplos sintéticos 1-27 tal aqui como descritos adiante.



A quantidade de um composto de fórmula (I) que é necessária para conseguir o efeito biológico desejado dependerá, é claro, de diversos factores, por exemplo, o composto específico escolhido, a utilização a que se destina, o modo de administração e o estado clínico do doente. Em geral, uma dose diária está na gama desde 0,001 mg até 100 mg (tipicamente desde 0,01 mg até 50 mg) por dia por quilograma de peso corporal, por exemplo, 0,01-10 mg/kg/dia. Assim, as formulações de dose unitária administráveis oralmente, tais como comprimidos ou cápsulas, podem conter, por exemplo, desde 0,1 até 100 mg, tipicamente desde 0,1 até 10 mg, preferencialmente 0,1 até 5 mg. No caso de sais farmacologicamente aceitáveis, os pesos indicados acima referem-se ao peso do ião benzotiazepina derivado do sal.

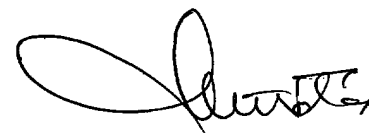
Para a profilaxia ou tratamento dos estados acima referidos, os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados como os compostos *per se*, mas preferencialmente estão presentes com um veículo aceitável na forma de uma composição farmacêutica. O veículo tem, é claro, de ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros componentes da composição e não pode ser nocivo para quem o recebe. O veículo pode ser um sólido ou um líquido, ou ambos, e é preferencialmente formulado como o composto como uma composição de dose unitária, por exemplo, um comprimido, que pode conter desde 0,05% até 95% em peso do composto activo. Também podem estar presentes outras substâncias farmacologicamente activas incluindo outros compostos de fórmula (I). As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por qualquer das técnicas bem conhecidas de farmácia consistindo essencialmente na mistura dos componentes.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção incluem as que são adequadas para administração oral rectal, tópica, bucal (e.g. sub-lingual) e parentérica (e.g. subcutânea, intramuscular, intradérmica, ou intravenosa), embora a via de administração mais adequada em qualquer caso particular vá depender da natureza e gravidade do estado a ser tratado e da



natureza do composto particular de fórmula (I) que está a ser utilizado. As formulações com revestimento entérico e de libertação controlada com revestimento entérico também estão dentro do âmbito da invenção. Revestimentos entéricos adequados incluem ftalato de acetato de celulose, ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniónicos do ácido metacrílico e ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico. Formulações com revestimento entérico e de libertação controlada com revestimento entérico adequadas incluem comprimidos e cápsulas.

As composições farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser apresentadas em unidades discretas, tais como cápsulas, "sachets", pastilhas, ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade pré-determinada de um composto de fórmula (I); como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo. Tal como indicado, essas composições podem ser preparadas por qualquer método adequado de farmácia que inclui o passo de associar o composto activo e o veículo (que pode consistir em um ou mais componentes adjuvantes). Em geral, as composições são preparadas misturando uniformemente e intimamente o composto activo com um veículo líquido ou sólido finamente dividido, ou ambos, e em seguida, se necessário, dando forma ao produto. Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem de um pó ou grânulos do composto, opcionalmente com um ou mais componentes adjuvantes. Os comprimidos obtidos por compressão podem ser preparados por compressão, numa máquina adequada, do composto numa forma que flui livremente, tal como um pó ou grânulos opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte e/ou agente(s) tensoactivo(s)/dispersante(s). Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem, numa máquina adequada, do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos de libertação controlada podem ser



preparados de modo semelhante e com a adição de, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose.

Os comprimidos com revestimento entérico podem ser preparados por revestimentos dos comprimidos com um polímero entérico tal como ftalato de acetato de celulose, ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ou polímeros aniônicos do ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico (Eudragit LTM). Excepto para o Eudragit L, estes polímeros também devem incluir 10% (em peso da quantidade de polímero utilizado) de um plastificante para impedir que a membrana quebre durante a aplicação ou a armazenagem. Plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, citrato de tributilo e triacetina.

Os comprimidos de libertação controlada com revestimento entérico podem ser preparados por revestimentos de comprimidos de libertação controlada com um polímero entérico tal como ftalato de acetato de celulose, ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ou polímeros aniônicos do ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para o Eudragit L, estes polímeros também devem incluir 10% (em peso da quantidade de polímero utilizado) de um plastificante para impedir que a membrana quebre durante a aplicação ou a armazenagem. Plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, citrato de tributilo e triacetina.

As cápsulas podem ser preparadas por mistura de um composto de fórmula (I) com, por exemplo, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio, e/ou estearato de magnésio e enchendo com a mistura resultante cápsulas de gelatina dura com duas partes.

As composições em cápsulas de libertação controlada podem ser preparadas misturando um composto de fórmula (I) com, por



exemplo, celulose microcristalina e/ou lactose, extrudindo utilizando uma extrusora, depois esferificando e secando o extrudido. Os "pellets" secos são revestidos com uma membrana de libertação controlada, por exemplo etil celulose, e cheios em cápsulas de gelatina dura, com duas partes.

As composições em cápsulas entéricas podem ser preparadas misturando um composto de fórmula (I) com, por exemplo, celulose microcristalina e/ou lactose, extrudindo utilizando uma extrusora, depois esferificando e secando o extrudido. Os "pellets" secos são revestidos com uma membrana entérica, por exemplo ftalato de acetato de celulose contendo um plastificante, por exemplo ftalato de dietilo e cheios em cápsulas de gelatina dura, com duas partes.

As composições farmacêuticas adequadas para administração bucal (sub-lingual) incluem pastilhas compreendendo um composto de fórmula (I) numa base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanta, e pastilhas compreendendo o composto numa base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

As composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica compreendem convenientemente preparações aquosas estéreis de um composto de fórmula (I), preferencialmente isotónicas com o sangue de quem as vai receber. Estas preparações são preferencialmente administradas intravenosamente, embora a administração também possa ser efectuada por meio de injeção subcutânea, intramuscular, ou intradérmica. Essas preparações podem ser convenientemente preparadas por mistura do composto com água e tornando a solução resultante estéril e isotónica com o sangue. As composições injectáveis de acordo com a invenção geralmente conterão desde 0,1 até 5% p/p do composto activo.

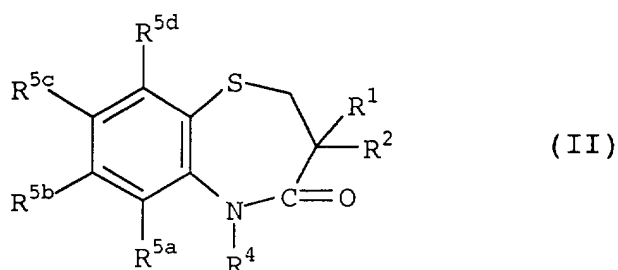
As composições farmacêuticas adequadas para administração rectal são preferencialmente apresentadas como supositórios de

dose unitária. Estes podem ser preparados por mistura de um composto de fórmula (I) com um ou mais veículos sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau, e depois dando forma à mistura resultante.

Também é possível a administração transdérmica. As composições farmacêuticas adequadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como pensos discretos adaptados para permanecer em contacto íntimo com a epiderme de quem os recebe durante um período de tempo prolongado. Esses pensos adequadamente contêm o composto activo numa solução aquosa, opcionalmente tamponada, dissolvido e/ou disperso num adesivo, ou disperso num polímero. Uma concentração adequada do composto activo é de cerca de 1% até 35%, preferencialmente cerca de 3% até 15%. Numa possibilidade particular, o composto activo pode ser administrado a partir de um penso por electrotransporte ou iontoforese, por exemplo, tal como descrito em *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Os composto de fórmula (I) podem ser preparados por métodos convencionais conhecidos por um especialista na matéria ou de forma análoga a processos descritos na arte.

Por exemplo, os composto de fórmula (I) em que l é 0, R^6 e R^7 são hidrogénio e X é CH_2 podem ser preparados por redução do grupo carbonilo de um composto de fórmula (II)

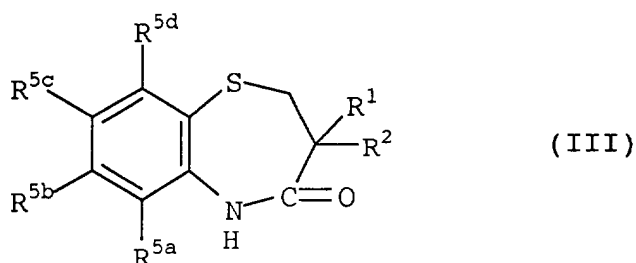


em que R^1 , R^2 , R^4 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente utilizando, por exemplo, um agente redutor tal

como hidreto de alumínio (AlH_3), hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL) ou borano (BH_3) num solvente orgânico adequado, tal como THF.

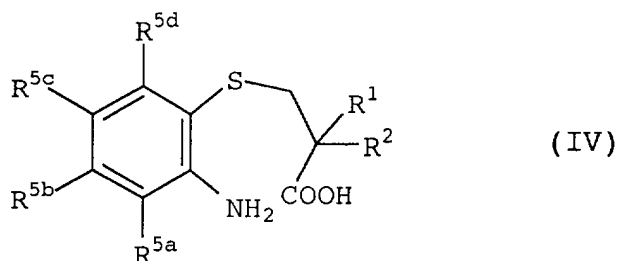
Os compostos de fórmula (II) tal como aqui anteriormente definidos são novos e constituem um aspecto adicional da presente invenção.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados por reacção do compostos de fórmula (III)



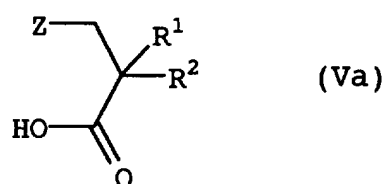
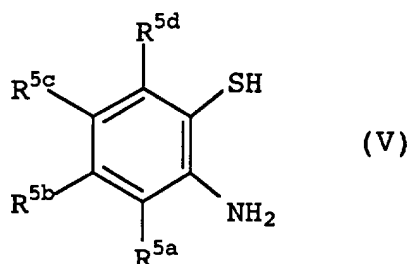
em que R^1 , R^2 e $\text{R}^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, com o $\text{R}^4\text{-Z}$ apropriado na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio (K_2CO_3) e opcionalmente na presença de um catalisador, por exemplo, iodeto de cobre (CuI) em que R^4 é como aqui definido anteriormente e Z é um grupo de saída adequado, por exemplo halogéneo. Os compostos $\text{R}^4\text{-Z}$ estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos ou prontamente disponíveis aos especialistas na arte.

Os compostos de fórmula (III) podem ser preparados por ciclização de compostos de fórmula (IV)



em que R^1 , R^2 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, por reacção com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como ácido tósico, preferencialmente a uma temperatura elevada, por exemplo 255°C.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula (V) com compostos de fórmula (Va)



em que R^1 , R^2 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente e Z é um grupo de saída adequado, por exemplo halogéneo, na presença de uma base orgânica, por exemplo trietilamina ou pirrolidina. Os compostos de fórmulas (V) e (Va) estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos ou prontamente disponíveis aos especialistas na arte.

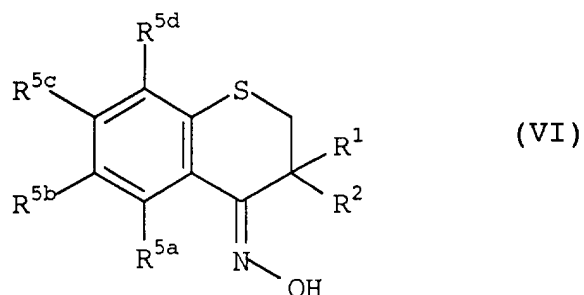
Os compostos de fórmula (I) em que l é 1 ou 2, podem ser preparados a partir do correspondente composto de fórmula (I) em que l é 0 por oxidação da unidade tio com um agente oxidante adequado, por exemplo, peróxido de hidrogénio, peroxi ácidos orgânicos, Oxone[®] (peroximonossulfato de potássio), ou tetróxido de ósmio (OsO_4).

Os compostos de fórmula (I) em que R^6 e/ou R^7 são diferentes de hidrogénio podem ser preparados por tratamento do correspondente composto de fórmula (I) em que l é 1 ou 2 e R^6 e R^7 são hidrogénio com uma base, por exemplo, *n*-butil lítio seguido por reacção com o R^6-Z ou R^7-Z apropriado em que R^6 e R^7

Handwritten signature

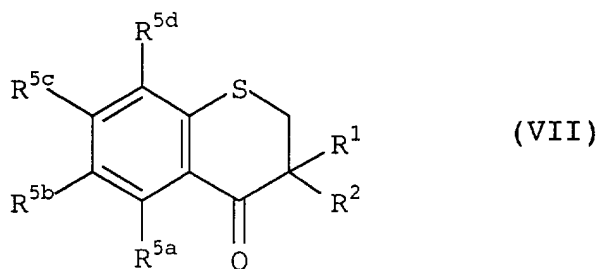
são como aqui definidos diferentes de hidrogénio e Z é um grupo de saída adequado tal como aqui definido.

Alternativamente, os compostos de fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (VI)



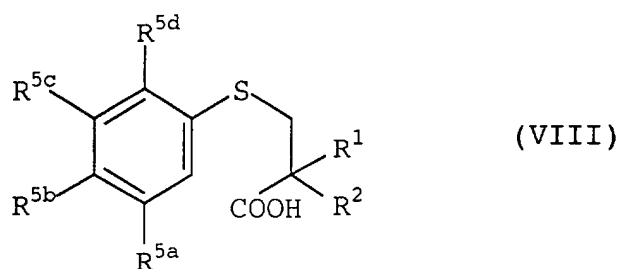
em que R¹, R² e R^{5a,b,c,d} são como aqui definidos anteriormente, por reacção com um ácido, por exemplo ácido polifosfórico a uma temperatura elevada, por exemplo 120°C.

Os compostos de fórmula (VI) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (VII)



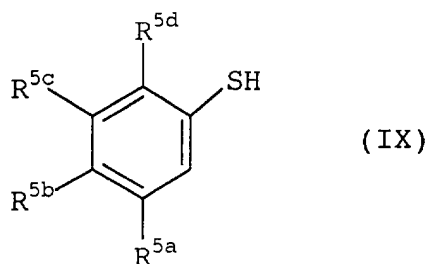
em que R¹, R² e R^{5a,b,c,d} são como aqui definidos anteriormente, por reacção com hidroxil amina (H₂NOH).

Os compostos de fórmula (VII) podem ser preparados por ciclização de compostos de fórmula (VIII)



em que R^1 , R^2 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, na presença de um ácido, por exemplo ácido sulfúrico (H_2SO_4).

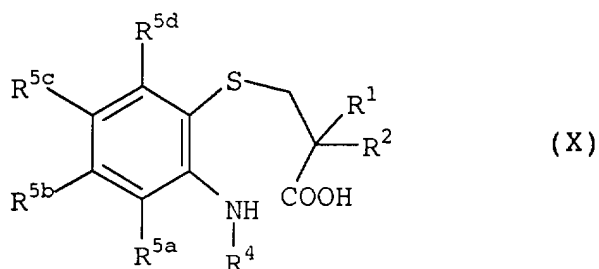
Os compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula (IX)



em que $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, com compostos de fórmula (VI) análoga à preparação de compostos de fórmula (IV) aqui descritos anteriormente.

Os compostos de fórmulas (IX) estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos ou prontamente disponíveis aos especialistas na arte.

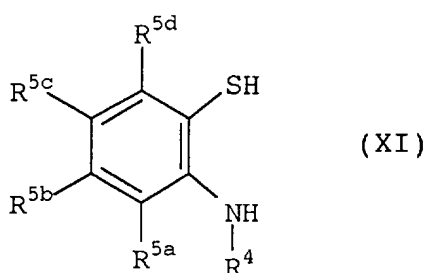
Alternativamente, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados por ciclização de compostos de fórmula (X)





em que R^1 , R^2 , R^4 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, na presença de um ácido orgânico, por exemplo ácido tósico.

Os compostos de fórmula (X) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XI)



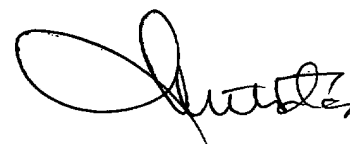
em que R^4 e $R^{5a,b,c,d}$ são como aqui definidos anteriormente, com compostos de fórmula (Va) análoga à preparação de compostos de fórmula (IV) aqui descrita anteriormente.

Os compostos de fórmula (XI) podem ser preparados por métodos bem conhecidos ou prontamente disponíveis aos especialistas na arte, por exemplo pelos métodos descritos em H. Gilman e J. Dietrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 380-383 (1958).

Os compostos de fórmula (I) em que X é C=O podem ser preparados seguindo o método de preparação de compostos de fórmula (II) aqui descrito anteriormente.

Os compostos de fórmula (I) em que X é C=S podem ser preparados a partir dos correspondentes compostos de fórmula (I) em que X é C=O por conversão da unidade C=O com, por exemplo, Reagente de Lawesson (2,4-dissulfureto de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano).

Os compostos de fórmula (I) substancialmente isentos de outros isômeros ópticos podem ser obtidos por síntese quiral, por exemplo, por utilização do(s) material(ais) de partida



quiral(a)s) apropriado(s), tal como um composto quiral de fórmula (Va), ou por resolução dos produtos obtidos a partir de sínteses aquirais, por exemplo, por hplc quiral, resolução enzimática, ou por resolução clássica com ácidos quirais.

A conversão opcional de um composto de fórmula (I), ou de um composto de fórmula (I) compreendendo um substituinte básico, num correspondente sal de adição de ácido pode ser realizada por reacção com uma solução do ácido apropriado, por exemplo, um dos citados anteriormente. A conversão opcional de um composto de fórmula (I) compreendendo um substituinte ácido num correspondente sal de base pode ser realizada por reacção com uma solução da base apropriada, por exemplo, hidróxido de sódio. A conversão opcional num derivado fisiologicamente funcional, tal como um éster, pode ser feita por métodos conhecidos pelos especialistas na matéria ou que podem ser obtidos da literatura química.

Além disso, os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) diferentes por métodos correntes bem conhecidos ou prontamente disponíveis aos especialistas na arte, por exemplo por alquilação de um grupo hidroxilo.

Para uma melhor compreensão da invenção, são apresentados os Exemplos seguintes a título ilustrativo e não são para ser entendidos como limitando por qualquer forma o âmbito da invenção.

Procedimentos Gerais. Os espectros de ressonância magnética de protão foram registados a 300 MHz. Os espectros de massa foram registados em condições de ionização química à pressão atmosférica (APCI) num instrumento LCMS ou realizados por Oneida Research Services, Inc. em condições de ionização química (CI) utilizando metano como o gás reagente. As análises elementares foram realizadas por Atlantic Microlab, Inc. Todas



as reacções foram realizadas sob atmosfera de azoto. As placas de TLC eram placas Whatman MK6F de sílica gel 60 e foram visualizadas sob uma lâmpada de UV. A cromatografia em coluna foi realizada com sílica gel 60 (230-240 "mesh") de EM Science. Os reagentes foram obtidos de Aldrich Chemical Co. a não ser que seja indicado o contrário e foram utilizados sem purificação adicional. Os solventes eram da Aldrich de qualidade anidra.

Exemplo 1

Preparação de (±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) (±)-2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil-etil-hexanol

A uma suspensão de NaH 60% (7,5 g, 187,2 mmol) em 400 mL de THF adicionou-se em 3 porções 2-n-butil-2-etil-1,3-propanodiol (30,0 g, 187,2 mmol) e agitou-se durante 45 min. À goma resultante adicionou-se cloreto de terc-butildimetilsililo (28,2 g, 187,2 mmol) e agitou-se durante 2 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi partilhado entre água e éter. A camada de éter foi lavada com solução de bicarbonato e solução saturada de cloreto de sódio e concentrada. Cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o composto em epígrafe como um óleo incolor (50,12 g, 182,6 mmol, 98%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 4,19 (t, 1H); 3,29 (s, 2H); 3,13 (d, 2H); 1,15 (m, 8H); 0,84 (s, H); 0,83 (t, 3H); 0,73 (t, 3H); -0,01 (s, 6H). MS Da/e = 275 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 65,63; H, 12,48. Encontrada: C, 65,87; H, 12,47.

(b) Ácido (±)-2-etil-2-(hidroximetil)-hexanóico

A uma solução do produto do Exemplo 1(a) (4,43 g, 16,0 mmol) em 16 mL de CCl_4 , 16 mL de CH_3CN , e 24 mL de H_2O adicionou-se NaIO_4 (13,69 g, 64 mmol) e RuCl_3 (0,16 g, 0,8 mmol) e agitou-se durante 16 h. A suspensão foi concentrada e os



solventes foram evaporados. O resíduo foi partilhado entre H₂O e CH₂Cl₂. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com CH₂Cl₂, seca, concentrada. O resíduo foi dissolvido em 3 mL de THF, adicionou-se fluoreto de tetrabutylamônio 1 M em THF (1,75 mL, 1,75 mmol) e a solução foi agitada durante 1 h. O solvente foi evaporado, e o óleo resultante foi partilhado entre H₂O e CH₂Cl₂. A fase aquosa foi extraída 3x com CH₂Cl₂, seca, concentrada. Cromatografia em coluna (95% de CH₂Cl₂/4% de MeOH/0,5% de H₂O/0,5% de ácido acético) deu o composto em epígrafe como um óleo 2,26 g (13,0 mmol, 81%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,95 (s largo, 1H); 4,74 (s largo, 1H); 3,42 (s, 2H); 1,53-1,03 (m, 8H); 0,84 (t, 3H); 0,73 (t, 3H). MS Da/e = 175 (MH⁺) e 129 (M - CO₂H). Calcd. para C₉H₁₈O₃: C, 62,04; H, 10,41. Encontrada: C, 61,94; H, 10,44.

(c) Ácido (±)-2-(bromometil)-2-etil-hexanóico

Uma solução do produto do Exemplo 1(b) (2,30 g, 13,2 mmol) em HBr 48% (40 mL) foi aquecida a refluxo durante 20 h. Após arrefecimento até à TA a solução foi transferida para uma ampola de separação, extraída 3 vezes com acetato de etilo, seca sobre Na₂SO₄, e concentrada. Após bombagem sob alto vácuo para remover vestígios de HBr, obteve-se o composto em epígrafe (2,46 g, 10,4 mmol, 79%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,60 (s, 2H); 1,62-1,04 (m, 8H); 0,85 (t, 3H); 0,75 (t, 3H). MS Da/e = 157 (M-Br), 237 (M), 238, 239 (M + 2). Calcd. para C₉H₁₇O₂Br: C, 45,59; H, 7,23; Br, 33,70. Encontrada: C, 46,27; H, 7,17; Br, 32,94.

(d) Ácido (±)-2-(((2-aminofenil)tio)metil)-2-etil-hexanóico

A uma solução do produto do Exemplo 1(c) (0,52 g, 2,19 mmol) em THF (4 mL) adicionou-se 2-aminotiofenol (0,41 g, 3,29 mmol, destilado de fresco) e pirrolidina (ou trietilamina, 3,29 mmol) e agitou-se durante 48 h. A mistura reaccional foi transferida para uma ampola de separação e partilhada entre H₂O e CHCl₃. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com CHCl₃, sujeita



a cromatografia em coluna (30% de acetato de etilo em éter de petróleo) para dar o composto em epígrafe (0,50 g, 1,78 mmol, 81%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,40 (s largo, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,48 (t, 1H); 5,23 (s, largo, 2H); 2,91 (s, 2H); 1,66-0,99 (m, 8H); 0,77 (t, 3H); 0,67 (t, 3H). MS Da/e = 282 (MH^+), 264 (M- H_2O), 236 (M - CO_2H). Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NSO}_2 \times (0,8 \text{ EtOAc})$: C, 62,12; H, 8,42; N, 3,98; S, 9,11. Encontrada: C, 62,41; H, 8,28; N, 3,83; S, 8,91.

(e) ($\pm$)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4-ona

Uma solução do produto do Exemplo 1(d) (0,66 g, 2,35 mmol) e ácido toluenossulfônico (0,15 g, 0,79 mmol) em tetradecano (30 mL) foi aquecida a refluxo durante 3 h. Após arrefecimento até à TA a mistura reaccional foi carregada directamente numa coluna de sílica e o produto foi eluído com 10% de acetato de etilo/éter de petróleo dando o composto em epígrafe (0,44 g, 167 mmol, 71%). P.F. = 90,0°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,95 (t, 1H); 2,92 (s, 2H); 1,72-1,20 (m, 4H); 1,15 (m, 4H); 0,78 (m, 6H). MS Da/e = 264 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NSO}$: C, 68,40; H, 8,04; N, 5,32; S, 12,17. Encontrada: C, 68,25; H, 8,11; N, 5,29; S, 12,09.

(f) ($\pm$)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

Uma solução do produto do Exemplo 1(e) (4,07 g, 15,45 mmol) em iodeto de fenilo (17 mL, 154 mmol) adicionou-se iodeto de cobre (0,28 g, 1,5 mmol) e carbonato de potássio (2,13 g, 15,45 mmol), e a mistura foi aquecida a refluxo durante 16 h. Deixou-se que arrefecesse a mistura reaccional e foi carregada directamente numa coluna de sílica e eluída com 5% de acetato de etilo/éter de petróleo para dar o composto em epígrafe (5,14 g, 15,14 mmol, 98% de rendimento). P.F. = 159,4°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,67-6,86 (m, 9H); 3,11 (s, 2H); 1,58-1,13 (m, 8H); 0,77 (m, 6H). MS Da/e = 340 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NSO}$: C, 74,30; H,



7,42; N, 4,13; S, 9,44. Encontrada: C, 74,11; H, 7,49; N, 4,03; S, 9,36.

Exemplo 2

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A uma solução do composto do Exemplo 1(f) (0,95 g, 2,80 mmol) em ácido trifluoroacético (9,5 mL) a 0°C adicionou-se peróxido de hidrogénio 30% (1,60 g, 14 mmol) e agitou-se durante 16 h. A solução foi neutralizada com solução de carbonato de sódio e o produto foi extraído 3 vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram secos (Na₂SO₄), concentrados e o óleo resultante foi carregado numa coluna de sílica. O produto foi eluído com 20% de acetato de etilo/éter de petróleo dando o composto em epígrafe como um pó branco (0,96 g, 2,58 mmol, 92%). P.F. = 57,6°C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,94-7,06 (m, 9H); 3,73 (s, 2H); 1,72-0,98 (m, 8H); 0,77 (m, 6H). MS Da/e = 372 (MH⁺). Calcd. para C₂₁H₂₅NSO₃: C, 67,90; H, 6,78; N, 3,77; S, 8,63. Encontrada: C, 67,61; H, 6,92; N, 3,62; S, 8,57.

Exemplo 3

Preparação de (±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A uma solução de AlH₃ (44 mmol, produzido *in situ* a partir de H₂SO₄, 22, mmol, e LiAlH₄, 44 mmol) em 44 mL de éter dietílico adicionou-se o composto do Exemplo 1(f) (5,00 g, 14,60 mmol) em 40 mL de THF a 0°C. Deixou-se aquecer a mistura reaccional até à TA ao longo de 2 h e agitou-se à TA durante 15 h tempo após o qual a TCL (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) mostrou reacção completa. O balão reaccional foi arrefecido a 0°C e o excesso de AlH₃ foi destruído por adição de 30 de H₂O/THF (1:2) gota a gota seguidos por 5 mL de NaOH 1 M. A



mistura foi transferida para uma ampola de separação e extraída 3 vezes com éter. Os extractos de éter foram combinados, secos, concentrados e cromatografados em coluna (éter de petróleo) para dar o composto em epígrafe (4,74 g, 14,55 mmol, 99%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,26-6,69 (m, 9H); 3,67 (s largo, 2H); 2,78 (m, 2H); 1,21-1,05 (m, 8H); 0,71 (m, 6H). MS Da/e = 325 (M^+), 326 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NS}$: C, 77,49; H, 8,36; N, 4,30; S, 9,85. Encontrada: C, 77,51; H, 8,40; N, 4,31; S, 9,73.

Exemplo 4

Preparação de 1,1-Dióxido de ($\pm$)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A uma solução do composto do Exemplo 3 (4,73 g, 14,53 mmol) em 100 mL de THF e 23 mL de *terc*-butanol adicionou-se N-Óxido de N-metil-morfolina (5,1 g, 43,6 mmol) e tetróxido de ósmio (0,8 mol, 2,5% p em 2-metil-2-propanol). A mistura foi agitada à TA durante 16 h altura em que se adicionou 50 mL de solução de NaHCO_3 para neutralizar qualquer ácido, a mistura foi transferida para uma ampola de separação e extraída 3 vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com hipossulfito de sódio e solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e concentradas. Cromatografia em coluna (10% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o composto em epígrafe (4,76 g, 13,3 mmol, 92%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,87-6,81 (m, 9H); 3,72 (m, 2H); 3,33 (s, 2H); 1,55-0,97 (m, 8H); 0,69 (m, 6H). MS Da/e = 358 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_2$: C, 70,55; H, 7,61; N, 3,92; S, 8,97. Encontrada: C, 70,37; H, 7,59; N, 3,84; S, 9,07.

Exemplo 5

Preparação de 1,1-Dióxido de ($\pm$)-3-n-butil-2-isobutil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A uma solução do composto do Exemplo 4 (0,565 g, 1,58 mmol) em 10 mL de THF adicionou-se n-butil lítio (2,5 M em THF, 1,74 mmol) a -78°C . Esta foi agitada durante 20 min a -78°C após o que se adicionou iodo-2-metilpropano (1,3 M em THF, 6,32 mmol) gota a gota a -78°C . A mistura reaccional foi levada a 0°C e agitada durante 16 h. O excesso de base foi destruído por adição de solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e o produto foi extraído com éter (3 x 20 mL). Os extractos de éter foram secos, concentrados e o resíduo aplicado numa coluna de sílica gel. O produto foi eluído com 10% de acetato de etilo/éter de petróleo) dando um óleo amarelo, (0,48 g, 1,16 mmol, 74%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,89-6,80 (m, 9H); 3,30 (m largo, 2H); 3,09 (s largo, 1H); 1,88-0,63 (m, 23H). MS Da/e = 414 (MH^+), 436 ($\text{M} + \text{Na}$). Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NSO}_2$: C, 72,60; H, 8,53; N, 3,39; S, 7,75. Encontrada: C, 72,39; H, 8,56; N, 3,27; S, 7,88.

Exemplo 6

Preparação de 3,3-Dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) $(\pm)$ -2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil-2-etilbutanol

O composto em epígrafe foi preparado a partir de 2,2-dietil-1,3-propanodiol de acordo com o procedimento do Exemplo 1(a). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 4,20 (t, 1H); 3,29 (s, 2H); 3,14 (d, 2H); 1,13 (q, 4H); 0,84 (s, 9H); 0,73 (t, 6H), 0,73 (t, 3H); -0,01 (s, 6H). MS Da/e = 247 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 63,35; H, 12,26. Encontrada: C, 63,27; H, 12,25.

(b) Ácido 2-etil-2-(hidroximetil)-butírico

O composto em epígrafe foi preparado a partir do produto do Exemplo 6(a) (41,28 g, 189 mmol) utilizando o procedimento do Exemplo 1(b) dando (24,4 g, 167 mmol, 88%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,42 (s, 2H); 1,89 (s, 1H); 1,44 (q, 4H); 0,73 (t, 6H). MS Da/e



= 147 (MH^+). Calcd. para $C_7H_{14}O_3 \times 0,3(AcOH)$: C, 55,39; H, 9,33. Encontrada: C, 55,38; H, 9,17.

(c) Ácido 2-(bromometil)-2-etil-butírico

O composto em epígrafe foi preparado a partir do produto do Exemplo 6(b) (22,2 g, 151 mmol) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1(c). Após remoção do HBr sob vácuo obteve-se 10B (19,8 g, 94,7 mmol, 63%). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 3,60 (s, 2H); 1,58 (q, 4H); 0,75 (t, 3H). MS Da/e = 209 (M), 211 (M + 2). Calcd. para $C_7H_{13}O_2Br$: C, 40,21; H, 6,27; Br, 38,21. Encontrada: C, 40,92; H, 6,38; Br, 37,17.

(d) Ácido 2-(((2-aminofenil)tio)metil)-2-etilbutírico

O composto em epígrafe foi preparado a partir do composto do Exemplo 6(c) (19,7 g, 94 mmol) de acordo com o procedimento para o Exemplo 1(d). Cromatografia em coluna deu o produto (9,77 g, 40 mmol, 43%). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 7,24 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 6,69 (d, 1H); 6,49 (t, 1H); 2,91 (s, 2H); 1,60 (q, 4H); 0,68 (t, 3H). MS Da/e = 254 (MH^+). Calcd. para $C_{13}H_{19}NSO_2$: C, 61,62; H, 7,57; N, 5,52; S, 12,65. Encontrada: C, 61,34; H, 7,62; N, 5,33; S, 12,40.

(e) 3,3-Dietil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4-ona

O composto em epígrafe foi preparado por fecho térmico do anel do produto do Exemplo 6(d) (9,7 g, 38 mmol) tal como descrito no Exemplo 1(e). Cromatografia em coluna (50% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o composto em epígrafe (6,22 g, 26,4 mmol, 70% de rendimento). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,73 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,97 (t, 1H); 2,92 (s, 2H); 1,71-1,48 (m, 4H); 0,76 (m, 6H). MS Da/e = 236 (MH^+). Calcd. para $C_{13}H_{17}NSO$: C, 66,34; H, 7,28; N, 5,95; S, 13,67. Encontrada: C, 66,34; H, 7,37; N, 5,96; S, 13,58.



(f) 3,3-Dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A N-fenilação do composto do Exemplo 6(e) (5,40 g, 23 mmol) foi realizada seguindo o procedimento para o Exemplo 1(f) para dar o composto em epígrafe após cromatografia em coluna (7,04 g, 22,6 mmol, 99% de rendimento). P.F. = 86,4°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,66-6,87 (m, 9H); 3,09 (s, 2H); 1,45 (m, 4H); 0,76 (m, 6H). MS Da/e = 312 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSO}$: C, 73,21; H, 6,79; N, 4,49; S, 10,29. Encontrada: C, 73,36; H, 6,90; N, 4,49; S, 10,42.

Exemplo 7

Preparação de 1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A oxidação do composto do Exemplo 6(f) (2,00 g, 6,4 mmol) à sulfona foi realizado pelo procedimento descrito para o Exemplo 2. Cromatografia em coluna (50% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o produto em epígrafe (1,92 g, 5,59 mmol, 88% de rendimento). P.F. = 163,0-165,6°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,94-7,07 (m, 9H); 3,72 (s, 2H); 1,80-1,22 (m largo, 4H); 0,76 (m, 6H). MS Da/e = 344 (MH^+), 366 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSO}_3$: C, 66,44; H, 6,16; N, 4,07; S, 9,33. Encontrada: C, 66,22; H, 6,21; N, 4,06; S, 9,42.

Exemplo 8

Preparação de 3,3-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A redução do composto do Exemplo 6(f) (2,43 g, 7,80 mmol) foi realizada pelo procedimento descrito para o Exemplo 3. Cromatografia em coluna (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o produto em epígrafe (2,01 g, 6,76 mmol, 87% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,29-6,71 (m, 9H); 3,65 (s



largo, 2H); 2,77 (m, 2H); 1,36-1,15 (m, 4H); 0,67 (m, 6H). MS Da/e = 298 (MH⁺). Calcd. para C₁₉H₂₃NS: C, 76,71; H, 7,79; N, 4,70; S, 10,77. Encontrada: C, 76,64; H, 7,82; N, 4,69; S, 10,72.

Exemplo 9

Preparação de 1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A oxidação do composto do Exemplo 8 (0,53 g, 1,80 mmol) foi realizada pelo procedimento descrito para o Exemplo 4. Cromatografia em coluna (50% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o produto em epígrafe como um sólido amarelo (0,55 g, 1,67 mmol, 93% de rendimento). P.F. = 128,0-130,2°C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,88-6,84 (m, 9H); 3,73 (s largo, 2H); 3,32 (s, 2H); 1,55-1,30 (m, 4H); 0,68 (m, 6H). MS Da/e = 330 (MH⁺), 352 (M + Na⁺). Calcd. para C₁₉H₂₃NSO₂: C, 69,27; H, 7,04; N, 4,25; S, 9,73. Encontrada: C, 69,06; H, 7,16; N, 4,16; S, 9,56.

Exemplo 10

Preparação de 3,3-Dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) Ácido bromopiválico

O composto em epígrafe foi preparado a partir de ácido hidroxipiválico (TCI America, 50,0 g, 423 mmol) utilizando o procedimento do Exemplo 1(c). Após remoção do HBr sob alto vácuo obteve-se o produto (66,42 g, 367 mmol, 87%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,3 (s largo); 3,57 (s, 2H); 1,19 (s, 6H). MS Da/e = 181 (M), 183 (M + 2). Calcd. para C₅H₉O₂Br: C, 33,17; H, 5,01; Br, 44,13. Encontrada: C, 34,07; H, 5,08; Br, 42,45.



(b) Ácido 2-(((2-aminofenil)tio)metil)-2-metilpropiónico

Fez-se reagir ácido bromopiválico (Exemplo 10(a)) (59,4 g, 328 mmol) com 2-aminotiofenol (41 g, 328 mmol, destilado de fresco) de acordo com o procedimento para o Exemplo 1(d). Cromatografia em coluna deu o composto em epígrafe (53,2 g, 232 mmol, 71%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,44 (s largo, 1H); 7,22 (d, 1H); 6,99 (t, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,47 (t, 1H); 5,27 (s largo, 2H); 2,88 (s, 2H); 1,14 (s, 6H). MS Da/e = 226 (MH^+), 208 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 180 ($\text{M} - \text{CO}_2$). Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSO}_2$: C, 58,64; H, 6,71; N, 6,22; S, 14,23. Encontrada: C, 58,41; H, 6,78; N, 6,13; S, 14,29.

(c) 3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

O composto em epígrafe foi preparado por fecho térmico do anel do composto do Exemplo 10(b) (33,4 g, 148 mmol) tal como descrito para o Exemplo 1(e). Cromatografia em coluna (25% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o produto (25,39 g, 122 mmol, 83% de rendimento). P.F. = 112,6°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,96 (t, 1H); 2,95 (s, 2H); 1,18 (s, 6H). MS Da/e = 208 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NSO}$: C, 63,74; H, 6,32; N, 6,76; S, 15,47. Encontrada: C, 63,94; H, 6,37; N, 6,56; S, 15,28.

(d) 3,3-Dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A N-fenilação do composto do Exemplo 10(c) (22,0 g, 106 mmol) foi realizada seguindo o procedimento para o Exemplo 1(f) para dar, após cromatografia, o composto em epígrafe (28,69 g, 101 mmol, 96% de rendimento). P.F. = 103,8°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,68-6,88 (m, 9H); 3,19 (s, 2H); 1,05 (s, 6H). MS Da/e = 284 (MH^+), 306 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NSO}$: C, 72,05; H, 6,05; N, 4,94; S, 11,31. Encontrada: C, 71,85; H, 6,13; N, 4,85; S, 11,26.



Exemplo 11

Preparação de 1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A oxidação do composto do Exemplo 10(d) (8,69 g, 30,7 mmol) foi realizada seguindo o procedimento para o Exemplo 2 para dar, após cromatografia em coluna e secagem em estufa, o produto como um pó branco (8,80 g, 27,9 mmol, 91% de rendimento). P.F. = 140,8°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,95-7,04 (m, 9H); 3,81 (s, 2H); 1,10 (s, 6H). MS Da/e = 316 (MH^+), 338 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NSO}_3 \times (0,5 \text{ H}_2\text{O})$: C, 62,94; H, 5,59; N, 4,32; S, 9,88. Encontrada: C, 62,98; H, 5,28; N, 4,26; S, 9,68.

Exemplo 12

Preparação de 3,3-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A redução do composto do Exemplo 11 (8,88 g, 31,05 mmol) foi realizada seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 3 para dar o produto, após cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo/éter de petróleo), como um óleo amarelo (8,02 g, 29,77 mmol, 96% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,44-6,68 (m, 9H); 3,31 (s largo, 2H); 2,65 (s, 2H); 0,93 (m, 6H). MS Da/e = 270 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NS}$: C, 75,79; H, 7,11; N, 5,20; S, 11,90. Encontrada: C, 75,82; H, 7,06; N, 5,28; S, 11,86.

Exemplo 13

Preparação de 1,1-Dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-3,3-dimetil-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A oxidação do composto do Exemplo 12 (5,66 g, 21,01 mmol) foi realizada seguindo o procedimento para o Exemplo 4 para dar, após cromatografia em coluna (20% de acetato de etilo/éter de



petróleo), um pó branco (5,56 g, 18,45 mmol, 88% de rendimento). P.F. = 168,0-168,6°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,92-6,83 (m, 9H); 3,66 (s largo, 2H); 3,33 (s, 2H); 1,03 (s, 6H). MS Da/e = 302 (MH^+), 324 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NSO}_2$: C, 67,75; H, 6,35; N, 4,65; S, 10,65. Encontrada: C, 67,85; H, 6,44; N, 4,68; S, 10,71.

Exemplo 14

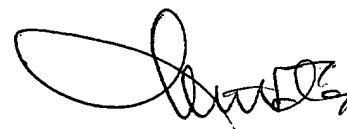
Preparação alternativa de ($\pm$)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) 2-Anilinobenzenotiol

Este foi preparado de acordo com um procedimento de H. Gilman e J. Dietrich, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958), páginas 380-383. A uma solução de fenotiazina (10,0 g, 50,2 mmol) em 50 L de THF adicionou-se tiras de lítio (2,0 g, 288 mmol) ao longo de 45 min. A mistura foi agitada durante 1 h tempo após o qual a solução foi separada por pipetagem do lítio que não reagiu e partilhada entre éter e água numa ampola de separação. O produto foi extraído com NaOH 4 N. A camada de éter deu fenotiazina que não reagiu (4,02 g, 20 mmol, 40%). A camada básica aquosa foi neutralizada até pH 4 e extraída com éter 3 vezes. A camada de éter foi seca, concentrada e o resíduo cromatografado (5% de acetato de etilo/éter de petróleo) dando o composto em epígrafe (5,49 g, 27,3 mmol, 55% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,65-6,74 (m, 9H). MS Da/e = 202 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$: C, 71,61; H, 5,51; N, 6,96; S, 15,93. Encontrada: C, 71,66; H, 5,46; N, 6,92; S, 15,90.

(b) Ácido ($\pm$)-2-(((2-anilino)fenil)tio)metil)-2-etilhexanóico

Este foi preparado fazendo reagir o composto do Exemplo 14(a) (3,06 g, 15,2 mmol) com o composto do Exemplo 1(c) (3,50 g, 15,0 mmol) de acordo com o procedimento utilizado para



preparar no Exemplo 1(d). Cromatografia em coluna (50% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o composto em epígrafe (3,70 g, 10,4 mmol, 70%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,48 (s largo, 1H); 7,46-6,83 (m, 9H); 3,01 (s, 2H); 1,55-1,03 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 358 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_2$: C, 70,55; H, 7,61; N, 3,91; S, 8,96. Encontrada: C, 70,61; H, 7,62; N, 3,85; S, 8,88.

(c) $(\pm)$ -3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

O fecho de anel do composto do Exemplo 14(b) (0,59 g, 1,65 mmol) foi realizado utilizando o procedimento para o Exemplo 1(e) dando o composto em epígrafe (0,17 g, 0,51 mmol, 31% de rendimento). O ^1H RMN (DMSO- d_6) é idêntico ao do produto do Exemplo 1(f) descrito acima.

Exemplo 15

Preparação de $(\pm)$ -3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) 2-Amino-5-metoxitiofenol

Uma solução de 2-amino-6-metoxibenzotiazole (36 g, 200 mmol; Aldrich Chemical Co.) e 400 mL de hidróxido de potássio aquoso 30% foi aquecida a refluxo durante 16 h. A solução escura foi arrefecida a 0°C e neutralizada até pH 6 com ácido acético aquoso 50% e agitada durante 1 h. A suspensão resultante foi filtrada e o produto recolhido no papel de filtro e seco (25,29 g, 81% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 6,91-6,44 (m, 3H), 5,90 (s largo, 2H), 3,52 (s, 3H). MS Da/e = 154 (M-H).



(b) (±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

A uma solução do composto do Exemplo 1(c) (25,1 g, 105,8 mmol) em 150 mL de dimetilformamida adicionou-se o composto do Exemplo 15(a) (13,7 g, 88,2 mmol) e 13 mL de trietilamina. A mistura foi agitada de um dia para o outro e depois transferida para uma ampola de separação com 200 mL de água. O pH foi ajustado para 4 com HCl 0,1 N e o produto foi extraído com 6x50 mL de éter dietílico. Os extractos de éter foram combinados, secos e o solvente foi evaporado para dar um óleo viscoso. A este adicionou-se 200 mL de tetradecano e 825 mg de ácido p-toluenossulfónico e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. A mistura reaccional foi arrefecida e carregada numa coluna de sílica gel e o produto foi eluído com 20% de acetato de etilo/éter de petróleo (15,15 g, 59% de rendimento). P.F. = 100,4°C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H); 7,96-6,81 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 2,94 (s, 2H); 1,71-1,39 (m, 4H); 1,19-1,13 (m, 4H); 0,79 (t, 3H); 0,74 (t, 4H). MS Da/e = 294 (MH⁺). Calcd. para C₁₆H₂₃NSO₂: C, 65,49; H, 7,90; N, 4,77; S, 10,93. Encontrada: C, 65,39; H, 7,94; N, 4,80; S, 10,85.

(c) (±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

Fez-se reagir o composto do Exemplo 15(b) (11,0 g, 37,5 mmol) com iodeto de fenilo utilizando o procedimento descrito para o Exemplo 1(f) para dar o produto (13,07 g, 94% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,54-6,79 (m, 8H); 3,75 (s, 3H); 3,11 (s, 2H); 1,51-1,13 (m, 8H); 0,77 (m, 6H). MS Da/e = 370 (MH⁺). Calcd. para C₂₂H₂₇NSO₂ x 0,75 H₂O: C, 68,99; H, 7,50; N, 3,66; S, 8,35. Encontrada: C, 68,95; H, 7,14; N, 3,63; S, 8,25.



Exemplo 16

Preparação de (±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

Fez-se reagir o composto do Exemplo 15(c) (2,25 g, 6,10 mmol) com AlH_3 utilizando o procedimento descrito para o Exemplo 3 para dar o produto (1,95 g, 90% de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,11-6,65 (m, 8H); 3,70 (s, 3H); 3,51 (s largo, 2H); 2,66 (s, 2H); 1,40-1,10 (m, 8H); 0,72 (m, 6H). MS Da/e = 356 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NSO}$: C, 74,32; H, 8,22; N, 3,94; S, 9,02. Encontrada: C, 74,20; H, 8,16; N, 3,88; S, 8,95.

Exemplo 17

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

O composto do Exemplo 16 (1,52 g, 4,28 mmol) foi oxidado à sulfona em analogia com o procedimento descrito para o Exemplo 4 dando o produto (1,61 g, 97% de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,35-6,79 (m, 8H); 3,80 (s, 3H); 3,65 (s largo, 2H); 3,26 (s, 2H); 1,51-1,02 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 388 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NSO}_3$: C, 68,18; H, 7,54; N, 3,61; S, 8,27. Encontrada: C, 68,13; H, 7,59; N, 3,57; S, 8,21.

Exemplo 18

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A uma mistura de brometo de alumínio (1 M em CH_2Cl_2 , 16 mmol) e etanotiol (7,4 mL, 100 mmol) a 0°C adicionou-se o composto do Exemplo 17 (0,78 g, 2,01 mmol) em 30 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada durante 1 h a 0°C e então adicionou-se 25 mL de água e o produto foi extraído com 3x20 mL de CH_2Cl_2 . A camada



orgânica foi seca e os solventes evaporados. O resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel e o produto eluído com 35% de acetato de etilo/éter de petróleo (0,74 g, 98%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H); 7,28-6,74 (m, 8H); 3,6 (s largo, 2H); 3,21 (s, 2H); 1,55-1,02 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 374 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_3 \times 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,25; H, 7,36; N, 3,68; S, 8,42. Encontrada: C, 66,12; H, 7,37; N, 3,61; S, 8,30.

Exemplo 19

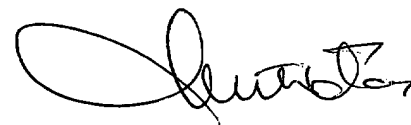
Preparação de ($\pm$)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) ($\pm$)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

A uma solução do composto do Exemplo 15(c) (5,59 g, 19,05 mmol) em cloreto de metileno (120 mL) a 0°C adicionou-se N-bromossuccinimida (6,78 g, 38,10 mmol) e agitou-se durante 30 min. A mistura reaccional foi lavada uma vez com água e a camada orgânica foi seca, concentrada, e o resíduo carregado numa coluna de sílica gel. O produto foi eluído com 10% de acetato de etilo/éter de petróleo (6,60 g, 93% de rendimento). P.F. = $102,0^\circ\text{C}$. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,91 (s, 2H); 1,71-1,39 (m, 4H); 1,19-1,13 (m, 4H); 0,80 (t, 3H); 0,75 (t, 3H). MS Da/e = 372, 374 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNSO}_2$: C, 51,62; H, 5,96; N, 3,76; S, 8,61. Encontrada: C, 51,33; H, 5,87; N, 3,65; S, 8,44.

(b) ($\pm$)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

A uma solução do composto do Exemplo 19(a) (6,60 g, 17,7 mmol) em bromobenzeno ((35 mL) adicionou-se brometo de cobre (500 mg) e carbonato de potássio (2,5 g), e a mistura foi aquecida a refluxo durante 20 h. A mistura reaccional foi



carregada numa coluna de sílica gel e o produto foi eluído com 10% de acetato de etilo/éter de petróleo (5,50 g, 64% de rendimento). P.F. = 131,0-132,8°C. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,40-7,05 (m, 7H); 3,88 (s, 3H); 3,14 (s, 2H); 1,55-1,03 (m, 8H); 0,77 (m, 6H). MS Da/e = 448,450 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNSO}_2 \times 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,23; H, 5,91; N, 3,09; Br, 17,61. Encontrada: C, 58,25; H, 5,96; N, 3,05; Br, 17,56.

Exemplo 20

Preparação de ($\pm$)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

A uma solução de AlH_3 (29 mmol, produzido *in situ* a partir de H_2SO_4 , 15,5 mmol, e LiAlH_4 , 29 mmol) em 29 mL de éter dietílico adicionou-se o composto do Exemplo 19(b) (4,38 g, 9,77 mmol) em 15 mL de THF a 0°C. Deixou-se aquecer a mistura reaccional até à TA ao longo de 2 h e agitou-se à TA durante 15 h tempo após o qual a TCL (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) mostrou reacção completa. O balão reaccional foi arrefecido a 0°C e o excesso de AlH_3 foi destruído por adição de 25 mL de $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:2) gota a gota seguidos por 5 mL de NaOH 1 M. A mistura foi transferida para uma ampola de separação e extraída 3 vezes com éter. Os extractos de éter foram combinados, secos, concentrados e cromatografados em coluna (5% de acetato de etilo/éter de petróleo). As fracções contendo produto foram evaporadas em evaporador rotativo e o óleo resultante foi dissolvido em 50 mL de tetrahidrofurano e t-butanol. A esta solução adicionou-se tetróxido de ósmio (2,5% em 2-metil-2-propanol, 5,1 mL) e N-óxido de N-metilmorfolina (2,7 g, 22,9 mmol), e a mistura foi agitada à TA durante 18 h altura em que se adicionou 50 mL de solução de NaHCO_3 para neutralizar qualquer ácido, a mistura foi transferida para uma ampola de separação e extraída 3 vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e concentradas. Cromatografia em coluna



(10% de acetato de etilo/éter de petróleo) deu o produto (3,41 g, 7,30 mmol, 75% de rendimento). P.F. = 107,5-110,0°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,42-6,81 (m, 7H); 3,90 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,31 (s, 2H); 1,51-0,97 (m, 8H); 0,71 (m, 6H). MS Da/e = 466, 468 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrNSO}_3$: C, 56,65; H, 6,05; N, 3,00; S, 6,87. Encontrada: C, 56,80; H, 6,19; N, 3,01; S, 6,80.

Exemplo 21

Preparação de 1,1-Dióxido de ($\pm$)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol

O composto do Exemplo 20 (3,19 g, 6,84 mmol) foi desmetilado utilizando o procedimento para o Exemplo 18 dando o produto (2,48 g, 77% de rendimento). P.F. = 182,5-183,6°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,87 (s largo, 1H); 7,46-6,82 (m, 7H); 3,62 (s largo, 2H); 3,25 (s, 2H); 1,49-1,02 (m, 8H); 0,71 (m, 6H). MS Da/e = 452, 454 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNSO}_3$: C, 55,75; H, 5,79; N, 3,10; S, 7,09. Encontrada: C, 55,79; H, 5,93; N, 3,15; S, 7,17.

Exemplo 22

Preparação de 1,1-Dióxido de ($\pm$)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol

Ao composto do Exemplo 21 (0,50 g, 1,10 mmol) em acetato de etilo (2,0 mL) e metóxido de sódio (10 mL, 25% p) adicionou-se brometo de cobre(I) (57 mg) e a mistura foi aquecida a refluxo durante 2 h. A mistura reaccional foi neutralizada com HCl 1 N e extraída com éter 3 x 15 mL. Os extractos de éter foram secos e concentrados e o resíduo foi aplicado numa coluna de sílica gel. O produto foi eluído com 20% de acetato de etilo/éter de petróleo (0,44 g, 99% de rendimento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H); 7,26-6,52 (m, 7H); 3,60 (s, 5H); 1,53-1,02 (m, 8H); 0,71 (m, 6H). MS Da/e = 404 (MH^+). Calcd. para



C₂₂H₂₉NSO₄: C, 65,48; H, 7,24; N, 3,47; S, 7,94. Encontrada: C, 65,41; H, 7,26; N, 3,53; S, 8,02.

Exemplo 23

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

O composto do Exemplo 20 (2,62 g, 5,62 mmol) foi tratado com metóxido de sódio utilizando o procedimento para o Exemplo 22 para dar o produto (1,95 g, 83% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,30 (s, 1H); 7,21-6,79 (m, 5H); 6,52 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s largo, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,20 (s, 2H); 1,53-0,98 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 418 (MH⁺). Calcd. para C₂₃H₃₁NSO₄: C, 66,16; H, 7,48; N, 3,35; S, 7,68. Encontrada: C, 66,10; H, 7,50; N, 3,42; S, 7,74.

Exemplo 24

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol

A hidreto de sódio (60%, 0,19 g, 4,79 mmol) em dimetilformamida (20 mL) adicionou-se etanotiol (0,35 mL, 4,79 mmol) e o composto do Exemplo 23 (0,50 g, 1,19 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 3 h, depois adicionou-se 25 mL de acetato de amônio (aq) saturado, o pH foi ajustado para 7, e extraiu-se com acetato de etilo 3 x 10 mL. A camada orgânica foi seca, concentrada e aplicada numa coluna de sílica gel. O produto foi eluído com 50% de acetato de etilo/éter de petróleo (0,40 g, 86% de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,79 (larga, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,19-6,76 (m, 5H); 6,37 (s, 1H); 3,58 (s largo, 2H); 3,11 (s, 2H); 1,50-0,98 (m, 8H); 0,72 (m, 6H). MS Da/e = 390 (MH⁺). Calcd. para C₂₁H₂₇NSO₄ x 0,5 H₂O: C, 63,29; H, 7,08; N, 3,51; S, 8,05. Encontrada: C, 63,47; H, 7,21; N, 3,36; S, 7,92.



Exemplo 25

Preparação de (±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

(a) (±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

A uma solução do composto do Exemplo 1(e) (8,28 g, 31,1 mmol) em ácido acético (30 mL) à TA adicionou-se bromo (1,75 mL, 34,2 mmol) gota a gota e agitou-se durante 18 h. A mistura reaccional foi lavada uma vez com água, extraída com 2x 20 mL de éter, e a camada orgânica foi seca, concentrada, e o resíduo carregado numa coluna de sílica gel. O produto foi eluído com 50% de acetato de etilo/éter de petróleo (9,23 g, 87% de rendimento). P.F. = 104,4°C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 2,96 (s, 2H); 1,73-1,40 (m, 4H); 1,19-1,15 (m, 4H); 0,80 (t, 3H); 0,76 (t, 3H). MS Da/e = 342, 344 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNSO}$: C, 52,63; H, 5,89; N, 4,09; S, 9,37. Encontrada: C, 52,76; H, 5,93; N, 4,17; S, 9,21.

(b) (±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona

Fez-se reagir o composto do Exemplo 25(a) (8,8 g, 23,61 mmol) com iodeto de fenilo de acordo com o procedimento utilizado para o Exemplo 1(f) dando produto (8,96 g, 91% de rendimento) que é uma proporção de 3:1 de 7-brometo para 7-iodeto que pode ser convertida inteiramente no 7-brometo por tratamento com LiBr (10 eq) e brometo de cobre(I) (10% mol) em DMF a refluxo (18 h). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,84 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,37-7,03 (m, 5H); 6,84 (d, 1H); 3,15 (s, 2H); 1,57-1,13 (m, 8H); 0,77 (m, 6H). MS Da/e = 418, 420 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNSO}$: C, 60,29; H, 5,78; N, 3,35; Br, 19,10. Encontrada: C, 60,56; H, 5,83; N, 3,25; Br, 18,83.



Exemplo 26

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina

Fez-se reagir o composto do Exemplo 25(b) (7,71 g, 18,4 mmol) com AlH_3 utilizando o procedimento descrito para o Exemplo 3 dando um óleo que foi directamente tratado com OsO_4 de acordo com o procedimento para o Exemplo 4. A sulfona resultante foi tratada com metóxido de sódio utilizando o procedimento para o Exemplo 22 dando o produto (67% de rendimento global para os três passos). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,35-6,79 (m, 8H); 3,79 (s, 3H); 3,62 (s largo, 2H); 3,26 (s, 2H); 1,53-1,00 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 388 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NSO}_3$: C, 68,18; H, 7,54; N, 3,61; S, 8,27. Encontrada: C, 67,89; H, 7,65; N, 3,42; S, 8,20.

Exemplo 27

Preparação de 1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-7-ol

O composto do Exemplo 26 (1,05 g, 2,71 mmol) foi tratado com brometo de alumínio e etanotiol de acordo com o procedimento para o Exemplo 18 dando o produto em epígrafe (0,90 g, 89%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H); 7,27-6,74 (m, 8H); 3,61 (s largo, 2H); 3,20 (s, 2H); 1,50-1,00 (m, 8H); 0,73 (m, 6H). MS Da/e = 374 (MH^+). Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_3 \times 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 66,73; H, 7,33; N, 3,71; S, 8,48. Encontrada: C, 66,67; H, 7,32; N, 3,67; S, 8,49.



Ensaio Biológico

Inibição *in vivo* da reabsorção de ácidos biliares

Ratos Sprague-Dawley machos (CD, Charles River) pesando 220-260 g foram alojados em gaiolas individuais e alimentados com ração normal. Os ratos foram doseados por cânula oral (1 mL/100 g de peso corporal) com compostos de teste como uma suspensão em 0,5% de metilcelulose às 9:00 da manhã e às 3:30 da tarde durante dois dias. O grupo de controlo recebeu 0,5% de metilcelulose. Duas horas após a dose matinal ao dia dois, deu-se oralmente aos ratos uma quantidade vestigial (1,3 nmoles) de taurina de ácido 23,25-⁷⁵Se-homocólico (⁷⁵SeHCAT) em 1,0 mL de soro fisiológico. ⁷⁵SeHCAT, um análogo de ácido biliar emissor gama sintético que é absorvido pelo sistema de absorção activo de ácidos biliares do íleo semelhante ao ácido taurocólico, foi utilizado clinicamente como uma medida da absorção de ácidos biliares no íleo. As fezes foram recolhidas ao longo das 24 horas após a administração de ⁷⁵SeHCAT. O teor fecal de ⁷⁵SeHCAT foi determinado utilizando um contador gama Packard Auto-Gamma Série 5000. A % de inibição da reabsorção de ácidos biliares é calculada como se segue:

$$1 \text{ menos } \frac{{}^{75}\text{SeHCAT total} - {}^{75}\text{SeHCAT excretado do tratado}}{{}^{75}\text{SeHCAT total} - {}^{75}\text{SeHCAT excretado do controlo}} \times$$

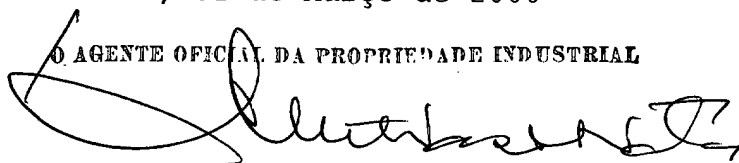
$$100 = \% \text{ de inibição}$$

A percentagem de inibição da reabsorção de ácidos biliares no rato utilizando ⁷⁵SeHCAT, para os compostos dos Exemplos 2, 4, 7 e 9 a uma concentração de 10 mg/kg foi de 7, 36, 20 e 29% respectivamente. No mesmo ensaio, os compostos dos Exemplos 18,

22, 23, e 27 a uma concentração de 1 mg/kg deram entre 50 e 65% de inibição da reabsorção de ácidos biliares.

Lisboa, 31 de Março de 2000

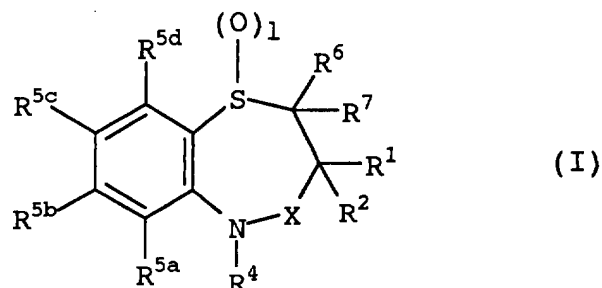
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. M. Costa', written over the printed text of the official's name.

Handwritten signature

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I)



em que R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um é C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, C₃₋₆ cicloalquilo, ou R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo C₃₋₆ espiro-cicloalquilo;

R^4 é um grupo C₆₋₁₄ arilo, ou C₃₋₁₃ heteroarilo cada um opcionalmente substituído com um até oito substituintes que são iguais ou diferentes e que são cada um seleccionados de halogéneo, hidroxilo, nitro, fenil-C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, S(O)_nR⁸, SO₂NR⁸R⁹, CO₂R⁸, O(CH₂CH₂O)_nR⁸, OSO₂R⁸, O(CH₂)_pSO₃R⁸, O(CH₂)_pNR⁹R¹⁰ e O(CH₂)_pN⁺R⁹R¹⁰R¹¹ em que R⁸ a R¹¹ são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente de hidrogénio ou C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, COR¹², nitrilo, CO₂R¹², SO₃R¹², NR¹³R¹⁴ e N⁺R¹³R¹⁴R¹⁵, e em que p é um

número inteiro desde 1-4 e n é um número inteiro desde 0-3;

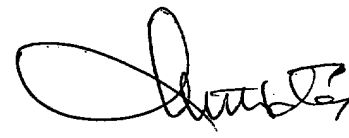
R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , e R^{5d} representam cada um átomos ou grupos que são iguais ou diferentes e cada um é hidrogénio, halogéneo, ciano, R^8 -acetileto, OR^8 , C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, COR^{12} , nitrilo, CO_2R^{12} , SO_3R^{12} , $NR^{13}R^{14}$ e $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$, COR^8 , $CH(OH)R^8$, $S(O)_nR^8$, $SO_2NR^8R^9$, $P(O)(OR^8)_2$, $OCOR^8$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^8 , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^9R^{10}$, $(CH_2)_pCO_2R^8$, $(CH_2)_pNR^9R^{10}$, CO_2R^8 , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^8$, OCH_2OR^8 , $OCH=CHR^8$, $O(CH_2CH_2O)_nR^8$, OSO_2R^8 , $O(CH_2)_pSO_3R^8$, $O(CH_2)_pNR^9R^{10}$ e $O(CH_2)_pN^+R^9R^{10}R^{11}$ em que R^8 a R^{11} , n, e p são como aqui definidos anteriormente; ou R^{5a} e R^{5b} , R^{5b} e R^{5c} , ou R^{5c} e R^{5d} , conjuntamente com o anel ao qual estão ligados formam um grupo cíclico $-O(CR^9R^{10})_mO-$ em que R^9 e R^{10} são como aqui definidos anteriormente e m é 1 ou 2;

R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e cada um é hidrogénio, C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído por um ou mais grupos seleccionados de hidroxilo, halogéneo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, COR^{12} , nitrilo, CO_2R^{12} , SO_3R^{12} , $NR^{13}R^{14}$ e $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$, C_{3-6} cicloalquilo, ou R^6 e R^7 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo C_{3-6} espiro-cicloalquilo;

X é CH_2 , $C=O$, $C=S$, ou $C=NR^8$ em que R^8 é como aqui definido anteriormente;

R^{12} a R^{15} são iguais ou diferentes e cada um é seleccionado de hidrogénio ou C_{1-6} alquilo; e

l é um número inteiro desde 0-2;

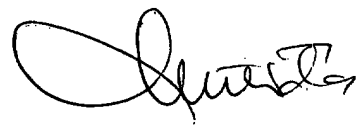


e os seus sais, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 em que:
R¹ é metilo ou etilo;
R² é metilo, etilo ou n-butilo;
R⁴ é fenilo;
R^{5a} e R^{5d} são hidrogénio;
R^{5b} e R^{5c} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo ou halogéneo;
R⁶ e R⁷ são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, metilo, etilo ou i-butilo;
X é CH₂ ou C=O;
l é 2:
ou um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional.
3. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que R¹ é etilo e R² é n-butilo.
4. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 em que R⁴ é fenilo.
5. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 em que R^{5a} e R^{5d} são hidrogénio, e R^{5b} e R^{5c} são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo ou halogéneo.
6. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 em que R⁶ e R⁷ são ambos hidrogénio.
7. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2 seleccionado do grupo que consiste em:



(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-2-isobutil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
3,3-Dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
3,3-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
3,3-Dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
3,3-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;



1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de 7-bromo-3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
1,1-Dióxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
1-Monóxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1-Monóxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1-Monóxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1-Monóxido de 3,3-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
(±)-3-n-Butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
(±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;

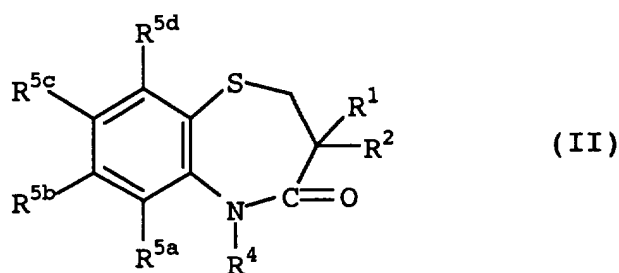


1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepino-7,8-diol;
(±)-7-Bromo-3-n-butil-3-etil-2,3-dihidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-4-ona;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina; e
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,5-benzotiazepin-7-ol.

8. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2 seleccionado de:
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-7-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepin-8-ol;
1,1-Dióxido de (±)-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-hidroxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina;
1,1-Dióxido de (±)-7-bromo-3-n-butil-3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-8-metoxi-5-fenil-1,5-benzotiazepina; e
um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional.
9. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 ou um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável, para utilização em medicina.
10. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 ou um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável para utilização na profilaxia ou no tratamento de um estado hiperlipidémico.
11. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 ou um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacologicamente aceitável para utilização no fabrico de um medicamento para o tratamento de um estado hiperlipidémico.

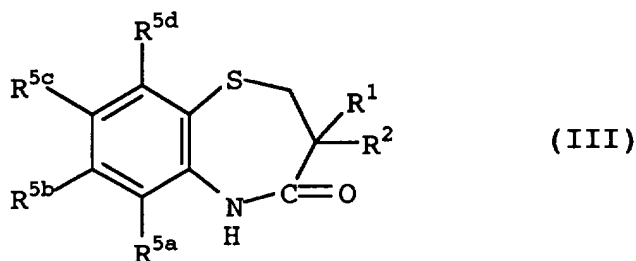
12. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 ou um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional farmacêuticamente aceitável, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais outros agentes fisiologicamente activos.
13. Processo para o fabrico de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8 ou de um seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente funcional que compreende:

(a) onde X é CH₂, por redução do grupo carbonilo de um composto de fórmula (II)



em que R¹, R², R⁴ e R^{5a,b,c,d} são como aqui definidos anteriormente,

(b) reacção de um composto de fórmula (III)

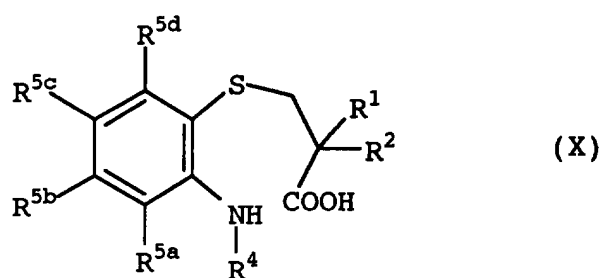


em que R¹, R² e R^{5a,b,c,d} são como aqui definidos anteriormente, com o R⁴-Z apropriado em que R⁴ é como aqui



definido anteriormente e Z é um grupo de saída adequado;
ou

(c) ciclização de compostos de fórmula (X)



em que R¹, R², R⁴ e R^{5a,b,c,d} são como aqui definidos anteriormente,
e então:

- (i) quando l é para ser 1 ou 2, oxidação da unidade tio;
e/ou
- (ii) quando X é para ser C=S, conversão da unidade C=O;
e/ou
- (iii) quando X é para ser CH₂, redução da unidade C=O;
e/ou
- (iii) quando R⁶ e/ou R⁷ são para serem diferentes de hidrogénio, reacção com o composto apropriado de fórmula R⁶-Z e/ou R⁷-Z em que R⁶, R⁷, e Z são como aqui definidos anteriormente, e/ou
- (iv) conversão opcional do composto de fórmula (I) resultante num seu sal, solvato ou derivado fisiologicamente aceitável, e/ou
- (v) resolução opcional de quaisquer isómeros ópticos do composto de fórmula (I).

Lisboa, 31 de Março de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

