

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

(21) **PI0611578-0 A2**

(22) Data de Depósito: 21/06/2006  
(43) Data da Publicação: 22/02/2011  
(RPI 2094)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 405/12  
A61K 31/397  
A61P 25/28  
A61P 9/10

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

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CONDIÇÕES HIPERLIPIDÊMICAS, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE ATEROESCLEROSE, PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE MAL DE ALZHEIMER E PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE TUMORES ASSOCIADOS AO COLESTEROL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. A invenção refere-se a compostos da fórmula (I) e a sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e pró-drogas dos mesmos, e a seu uso como inibidores de absorção de colesterol no tratamento de hiperlipidemia. A invenção refere-se também a processos para a sua manufatura e a composições contendo os mesmos.

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2005 SE 0501469-1

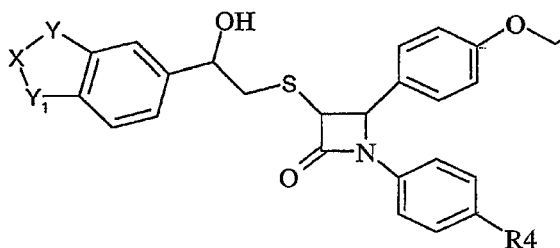
(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Ingemar Starke, Malin Lemurell, Mikael Dahlström, Peter Nordberg, Staffan Karlsson

(74) Procurador(es): MOMSEN, LEONARDOS & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006000761 de 21/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/137792 de 28/12/2006





**PI0611578-0**

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

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

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

Burke G., et al. *Circulation*, 1999, 100, 1134-46).

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

O mecanismo preciso, através do qual o colesterol é absorvido a partir do intestino não está, no entanto, claro. A hipótese original tem sido a de que o colesterol atravessa o intestino através de difusão não-específica. Mas estudos mais recentes sugerem que existem transportadores específicos envolvidos na absorção do colesterol intestinal. (Vide, por exemplo, New molecular targets for cholesterol - lowering therapy, Izzat, N.N., Deshazer, M. E. and Loose-Mitchell D. S. *JPET* 293: 315-320, 2000).

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

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

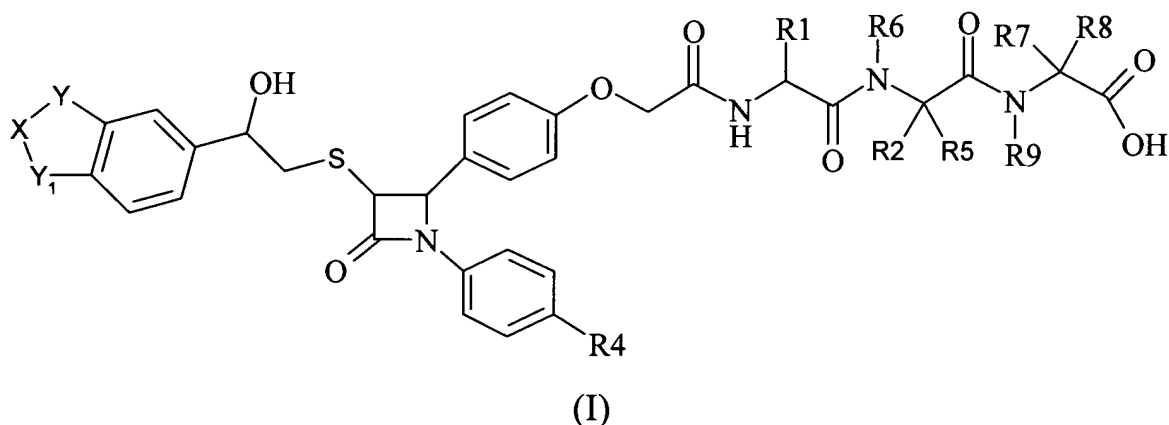
5 Mesmo com a faixa diversa corrente de agentes terapêuticos, uma proporção significativa da população hipercolesterolêmica é incapaz de alcançar os níveis objetivados de colesterol, in interações de droga ou a segurança da droga excluem o uso a longo termo, requerido para que sejam alcançados os níveis objetivados. Portanto, existe ainda uma necessidade quanto ao desenvolvimento de agentes adicionais, que sejam mais eficazes e  
10 melhor tolerados.

Compostos, que possuem uma tal atividade inibitória de absorção de colesterol, foram descritos, vide, por exemplo, os compostos descritos nas WO 93/ 020 48, WO 94/ 17038, WO 95/ 08532, WO 95/ 26 334, WO 95 / 35277, WO 96/ 16037, WO 96/ 19450, WO 97/ 16455, WO 02/ 15 50027, WO 02/ 50060, WO 02/ 50068, WO 02/ 50090, WO 02/ 66464, WO 04/ 000803, WO 04/ 000804, WO 04/000805, WO 04 / 01993, WO 04/ 010948, WO 04/043456, WO 04/ 043457, WO 04/ 081002, WO 05/ 000353, WO 05 / 021495, WO 05/ 021497, WO 05/033100, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US 200 40180861 e US RE37721.

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

compostos da técnica anterior, ao mesmo tempo em que retêm a sua capacidade para inibir a absorção de colesterol.

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



em que:

5 X é  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

Y é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

$Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

em que pelo menos um de Y e  $Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$ ;

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

10  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$  ramificado ou não-ramificado, cicloalquila  $C_{3-6}$  ou arila; em que o referido alquila  $C_{1-6}$  pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi, amino, guanidino, ciano, carbamoíla, carbóxi, alcóxi  $C_{1-6}$ , arilalcóxi  $C_{1-6}$ , (alquila  $C_{1-4}$ ) $_3\text{Si}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$  amino, alquila  $C_{1-6}\text{S(O)}_a$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , arila ou arilalquila  $C_{1-6}\text{S(O)}_a$ , em que a é 0-2; e em que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, ciano, alquila  $C_{1-6}$ , alcóxi  $C_{1-6}$  ou ciano;

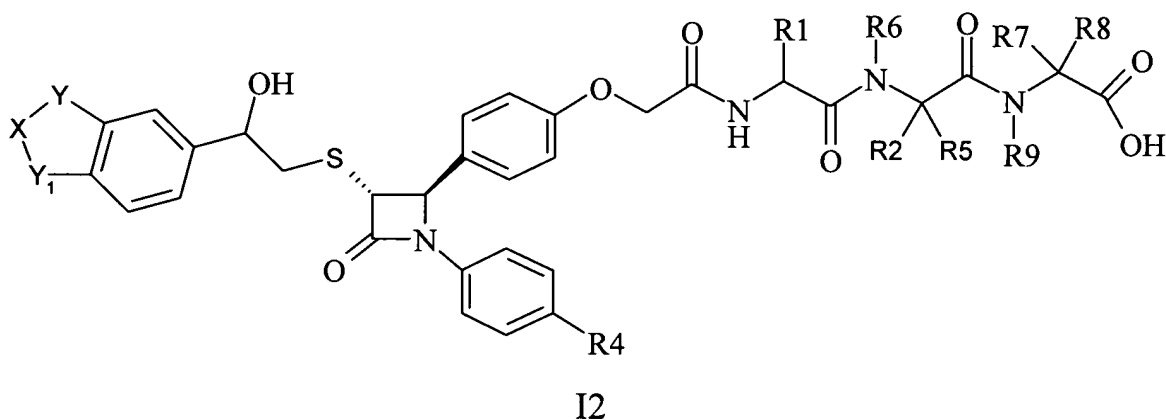
$R^4$  é hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , halo ou alcóxi  $C_{1-6}$ ;

20  $R^6$  e  $R^9$  são hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , ou arilalquila  $C_{1-6}$ ;

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

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

Em um aspecto da invenção, é provido um composto da fórmula I2:



5 em que os grupos variáveis são como acima definidos para a fórmula (I). O que é mencionado adicionalmente para a fórmula (I) irá, à parte dos esquemas de processo abaixo, aplicar-se também à fórmula (I2).

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

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

especificados.

O termo “arila” refere-se a um anel mono- ou bicíclico aromático de 4 a 10 membros contendo 0 a 5 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

5 Exemplos de arila incluem fenila, pirrolila, furanila, imidazolila, triazolila, triazolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, piridila, isoxazolila, oxazolila, 1,2,4-oxadiazolila, isotiazolila, tiazolila, 1,2,4-triazolila, tienila, naftila, benzofuranila, benzimidazolila, benztienila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, 1,3-benzodioxolila, indolila,  
 10 piridoimidazolila, pirimidoimidazolila, quinolila, isoquinolila, quinoxalinila, quinazolinila, ftalazinila, cinolinila, e naftiridinila. De modo particular, “arila” refere-se a fenila, tienila, piridila, imidazolila ou indolila. O termo “arila” inclui tanto anéis aromáticos substituídos como não- substituídos.

Exemplos de “alcóxi C<sub>1-6</sub>” incluem metóxi, etóxi e propóxi.

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

Um sal farmacologicamente aceitável adequado de um composto da invenção, ou de outros compostos aqui expostos é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto da invenção, que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por  
 25 exemplo, um ácido orgânico ou inorgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acetato ou maleico. Em adição, um sal farmacologicamente aceitável adequado de um composto da invenção, que é suficientemente ácido, é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalino terroso, por

exemplo um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com uma base orgânica, que fornece um cátion fisiologicamente aceitável, por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris (2-hidroxietil) amina.

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

10 Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos aqui expostos, contendo um grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável, que é hidrolisado no corpo humano ou animal, de modo a produzir o ácido ou álcool de origem. Ésteres farmacologicamente aceitáveis para carbóxi incluem ésteres de

15 alcóximetila C<sub>1-6</sub>, por exemplo metóximetila, ésteres de alcanoiloximetila C<sub>1-6</sub>, por exemplo pivaloiloximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de cicloalcoxicarboniloxi C<sub>3-8</sub> alquila C<sub>1-6</sub>, por exemplo 1-cicloexilcarboniloxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetila, por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetila; e ésteres de alcóxicarboniloxietila C<sub>1-6</sub>, por

20 exemplo 1-metóxicarboniloxietila, e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I), ou outros compostos aqui expostos, contendo um grupo hidróxi, inclui ésteres inorgânicos, tais que ésteres de fosfato e éteres  $\alpha$ -acilóxi alquila e compostos

25 relacionados, como um resultado da hidrólise *in vivo* da ruptura do éster, de modo a fornecer o grupo hidróxi de origem. Exemplos de éteres  $\alpha$ -acilóxi alquila incluem acetoximétóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção dos grupos formadores de éster hidrolisável *in vivo* para hidróxi incluem alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídos,

alcoxicarbonila (de modo a fornecer ésteres de carbonato), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetila)-N-alkuilcarbamoíla (para fornecer carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados a partir de um átomo de nitrogênio, através de um grupo metileno, à posição 3 ou 4 do anel benzoíla.

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

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

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

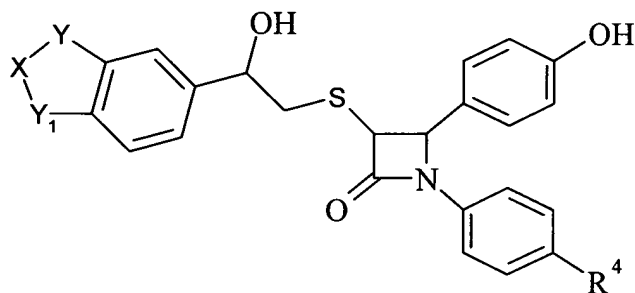
É também entendido que certos compostos da fórmula (I) podem existir tanto em formas solvatadas como não-solvatadas, por exemplo, em formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todas tais formas solvatadas, que possuem atividade inibitória de absorção de colesterol.

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

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

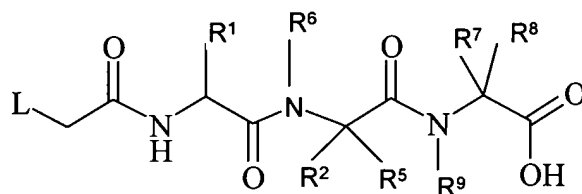
compreende:

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



(II)

com um composto da fórmula (III):

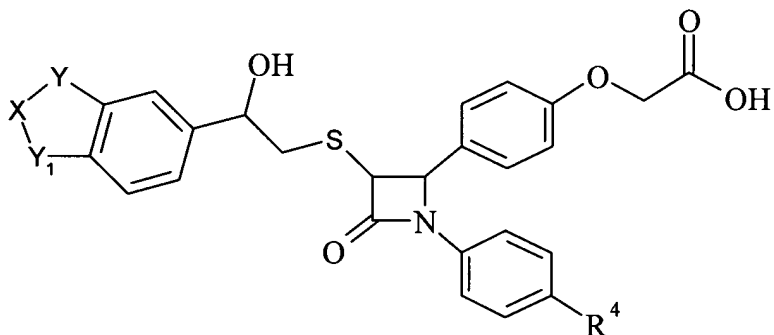


(III).

em que L é um grupo deslocável;

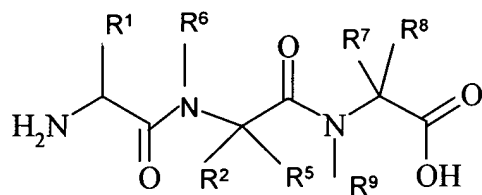
5

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



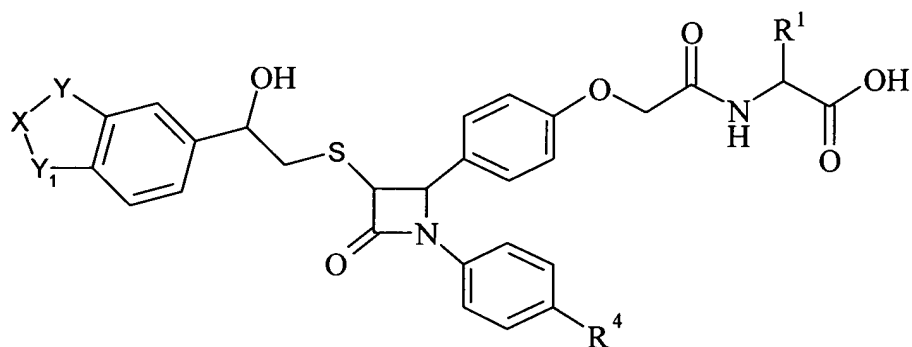
(IV)

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



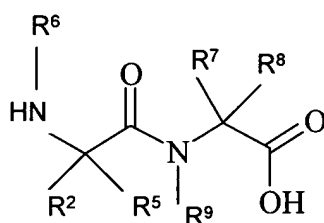
(V).

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



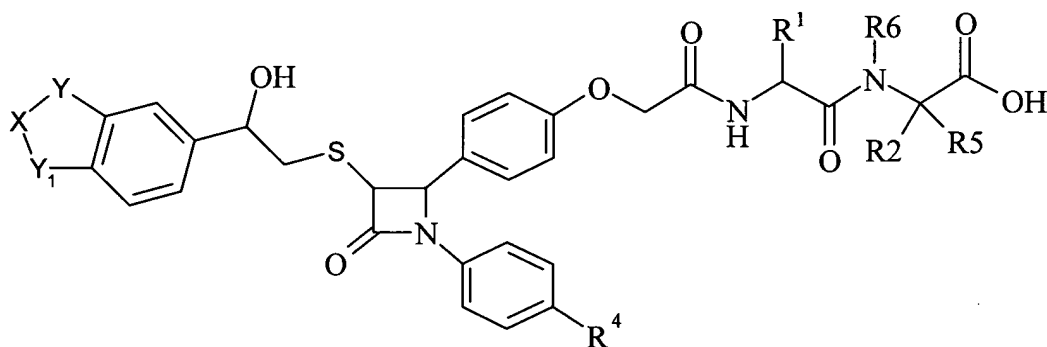
(VI)

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



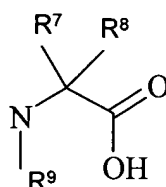
(VII).

*Processo 3a)* reagir m ácido da fórmula (VIa):



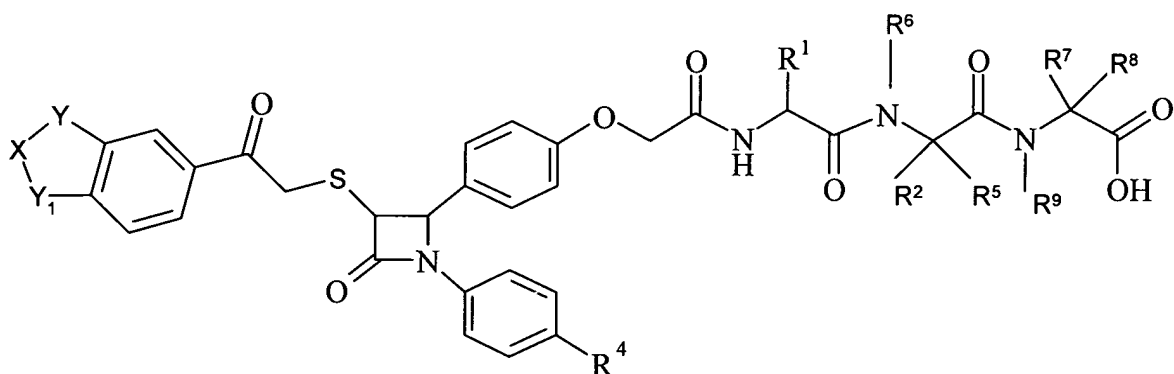
(VIa).

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



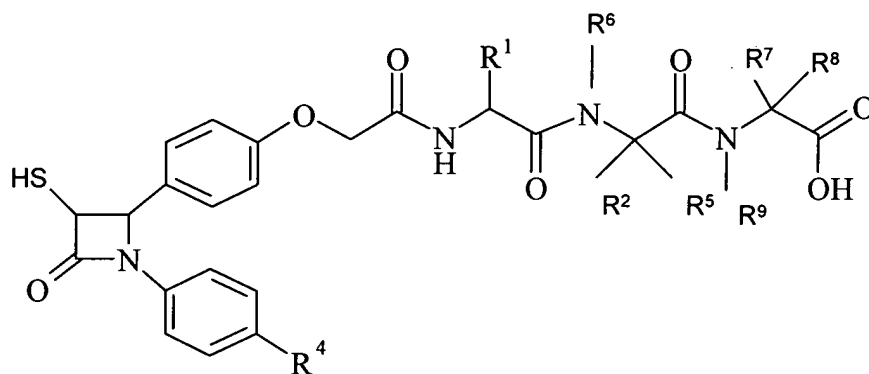
(VIIa).

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



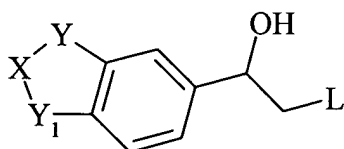
(VIII).

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



(IX).

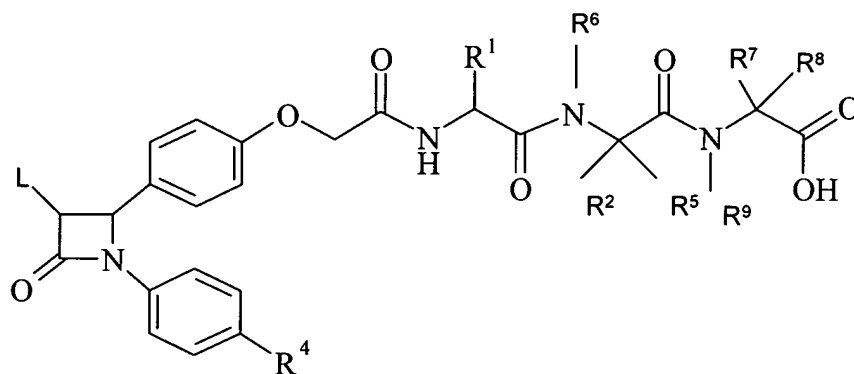
com um composto da fórmula (X):



(X).

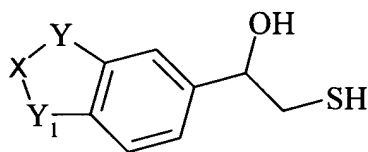
em que L é um grupo deslocável;

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



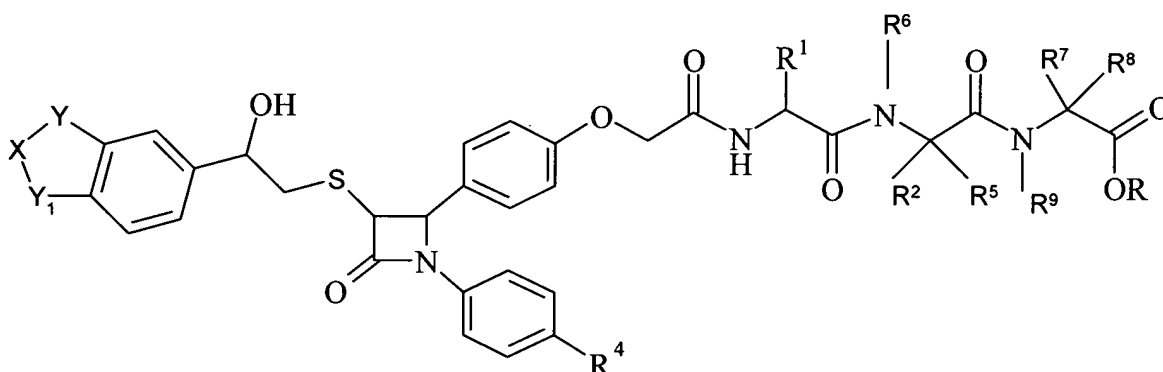
(XI).

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



(XII).

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



(XIII).

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

5

e, depois disso, se necessário ou desejável:

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

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

10

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

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

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

15

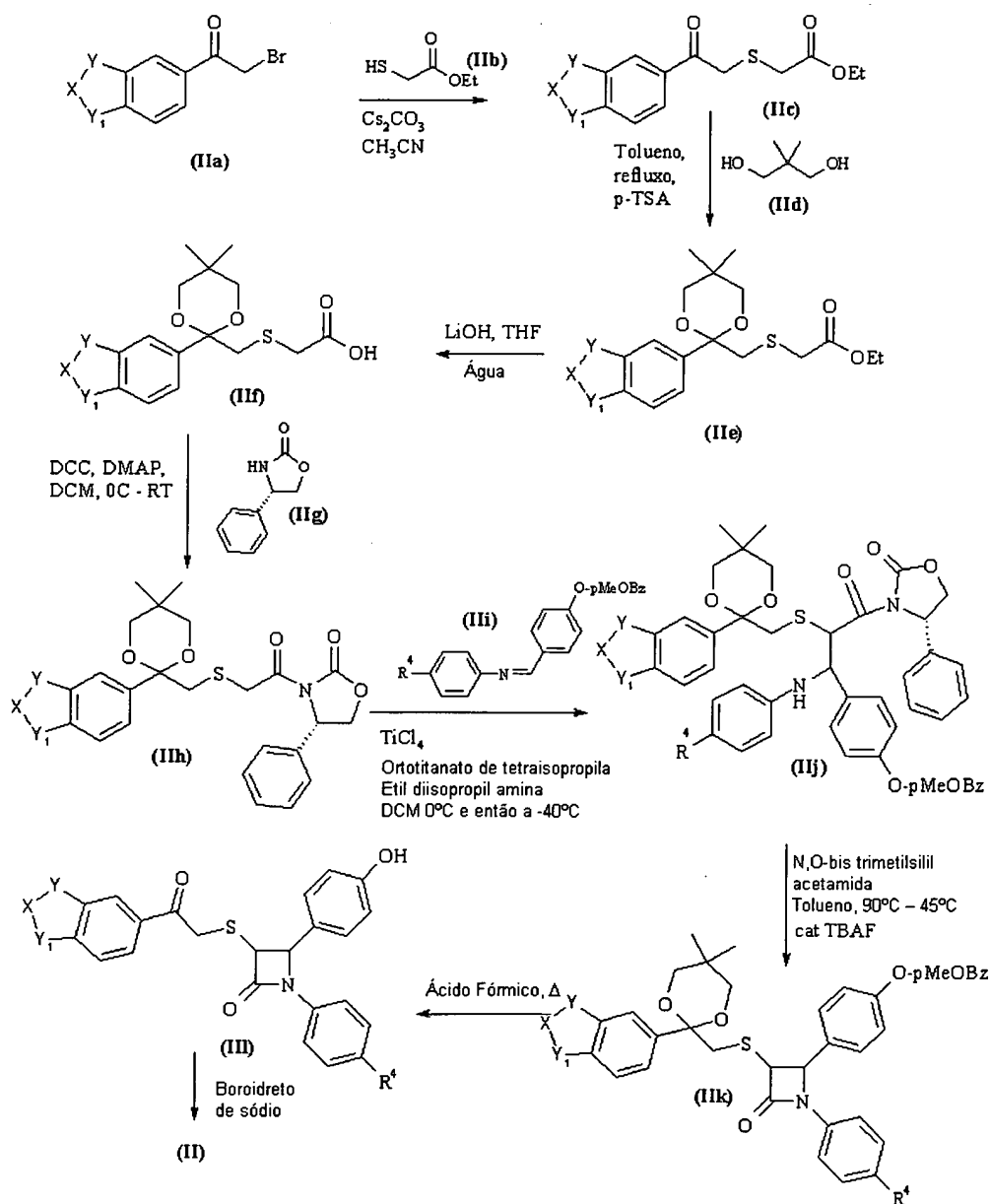
C(O)OR é um grupo éster, valores adequados para C(O)OR são metoxicarbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila e benziloxicarbonila.

Os materiais de partida usados na presente invenção podem ser preparados através de modificações das vias descritas na EP 0 792 264 B1. De

modo alternativo, eles podem ser preparados através das reações que se seguem:

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

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



em que p-MeOBz é para metóxi benzila.

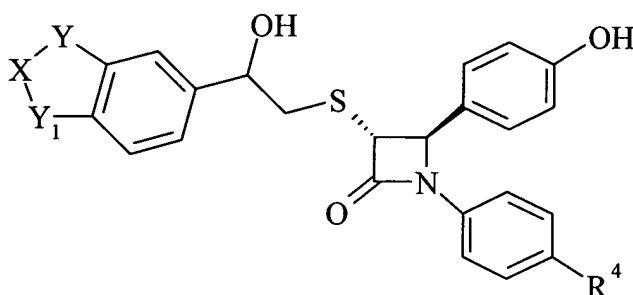
Os compostos das fórmulas (IIb), (IIc), (IIg) e (III) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados através de processos convencionais, conhecidos na técnica.

5

Um outro aspecto, a presente invenção provê um processo para a preparação de um composto da fórmula (I2), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, cujo processo (em que os grupos variáveis são, a não ser que especificados de outro modo, como definidos na fórmula (I), compreende:

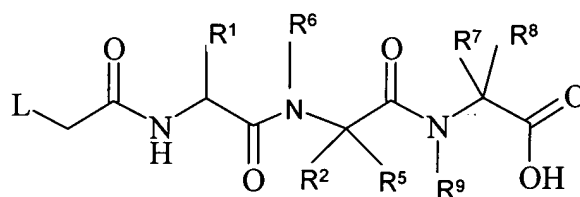
10

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



(II2)

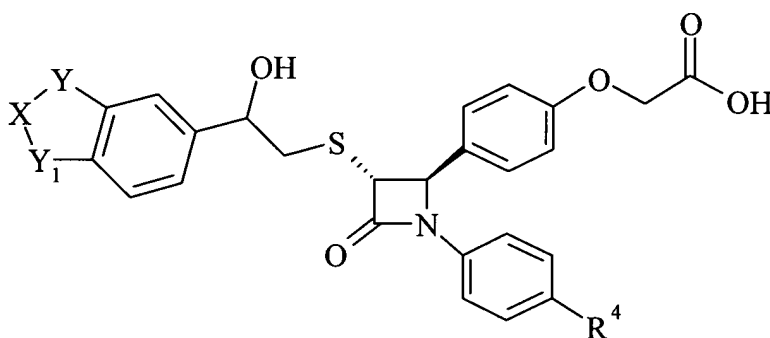
com um composto da fórmula (III):



(III).

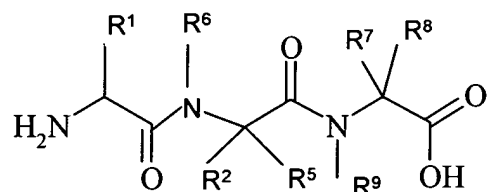
em que L é um grupo deslocável;

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



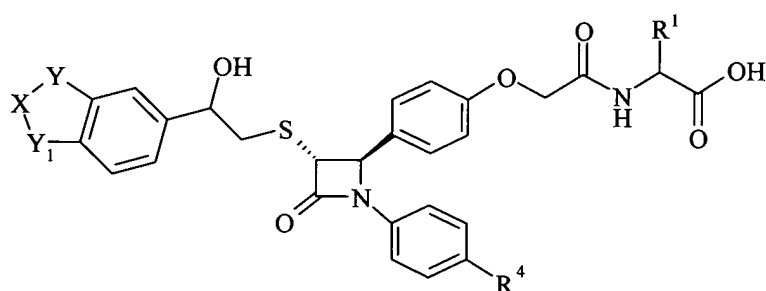
(IV2)

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



(V).

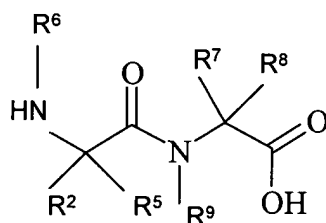
Processo 3): reagir um ácido da fórmula (V12):



(V12).

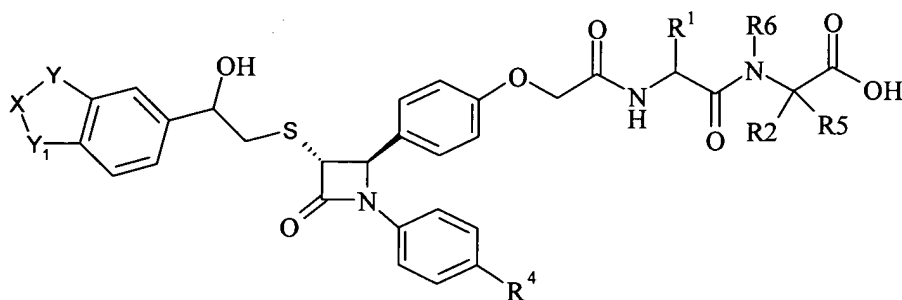
ou um derivado ativado do mesmo, com uma amina da

5 fórmula (VII):



(VII).

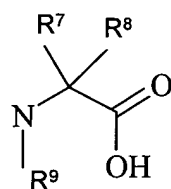
Processo 3 a): reagir um ácido da fórmula (V12a):



(V12a).

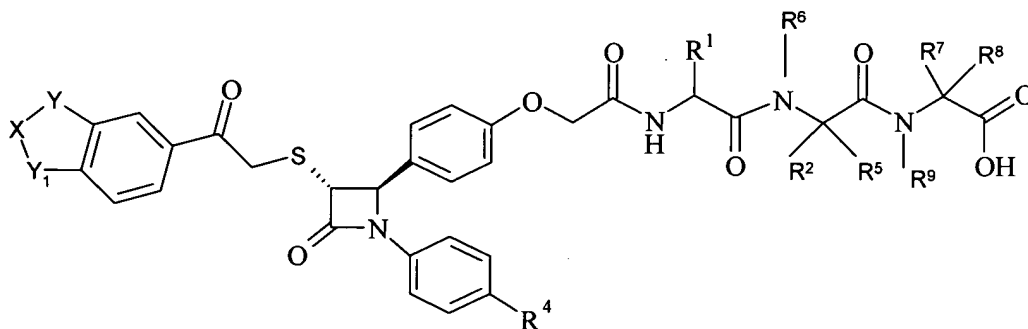
ou um derivado ativado do mesmo, com uma amina da fórmula (VIIa):

16



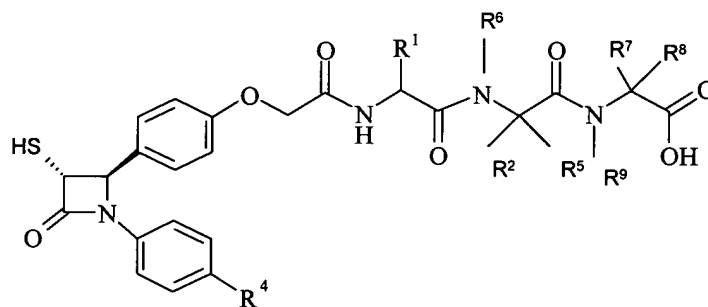
(VIIa).

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



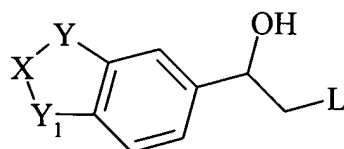
(VIII2).

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



(IX2).

com um composto da fórmula (X):

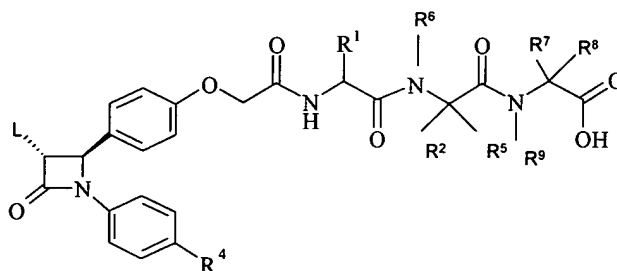


(X).

em que L é um grupo deslocável.

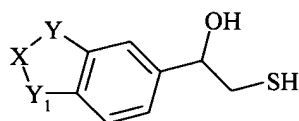
5

Processo 6): reagir um composto da fórmula (X12):



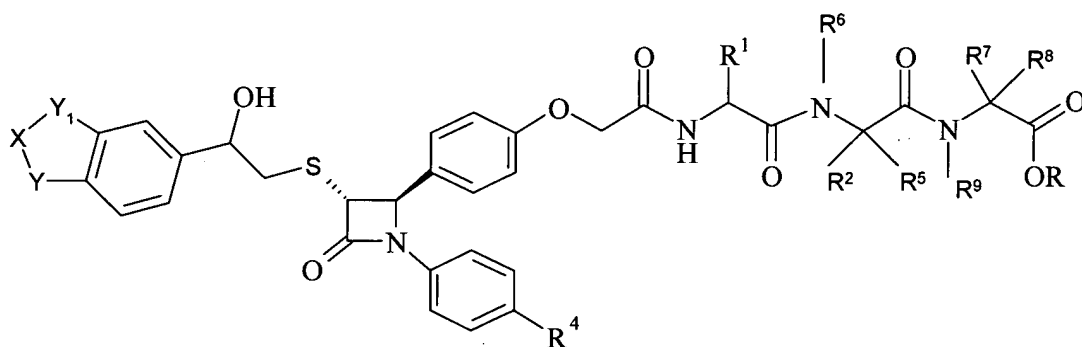
(X12).

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



(XII).

Processo 7) Desesterificar um composto da fórmula (XIII2)



(XIII2)

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

5

e, depois disso, se necessário ou desejável:

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

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

10

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

iv) separar dois ou mais enantiômeros.

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

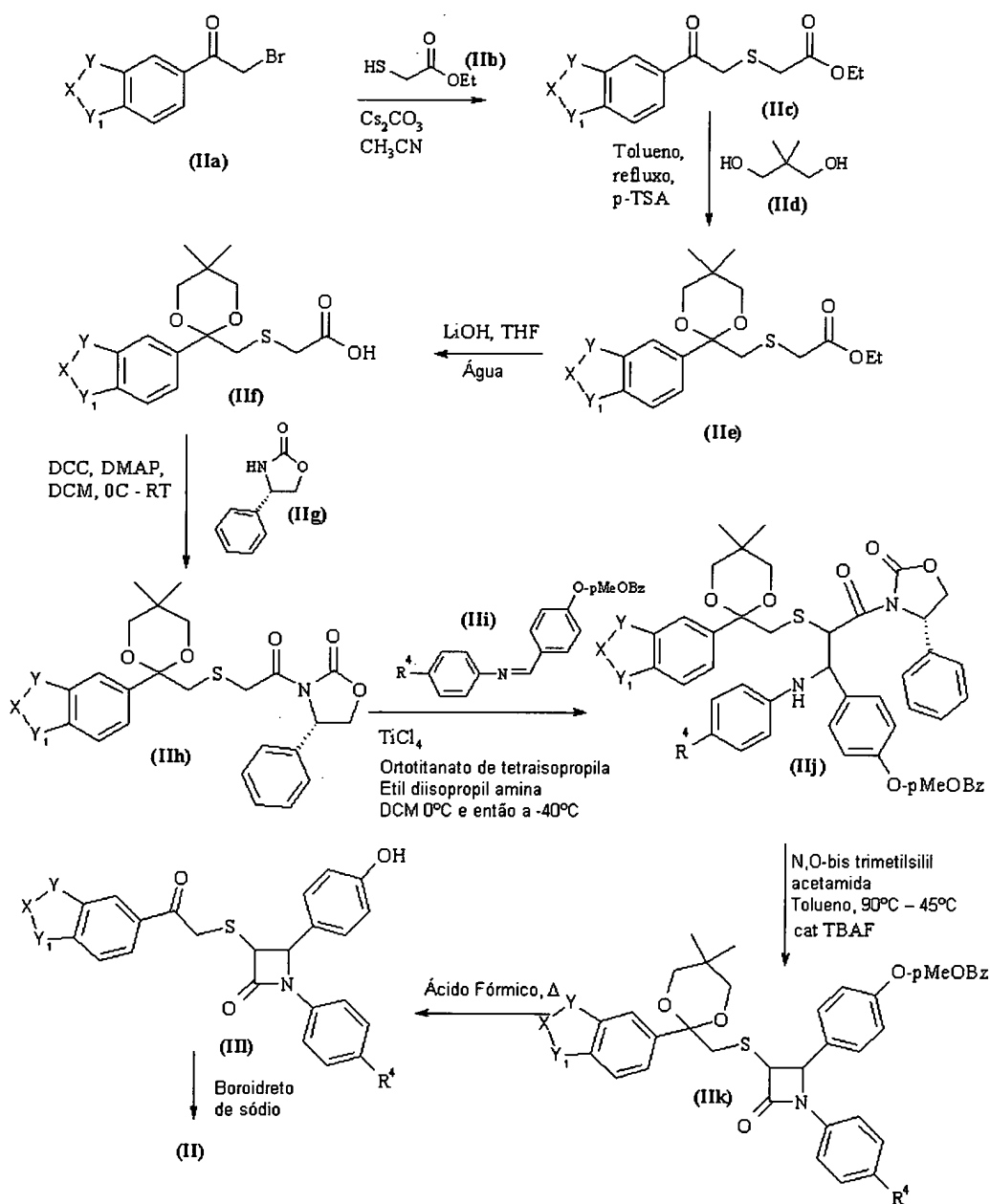
15

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

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

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

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



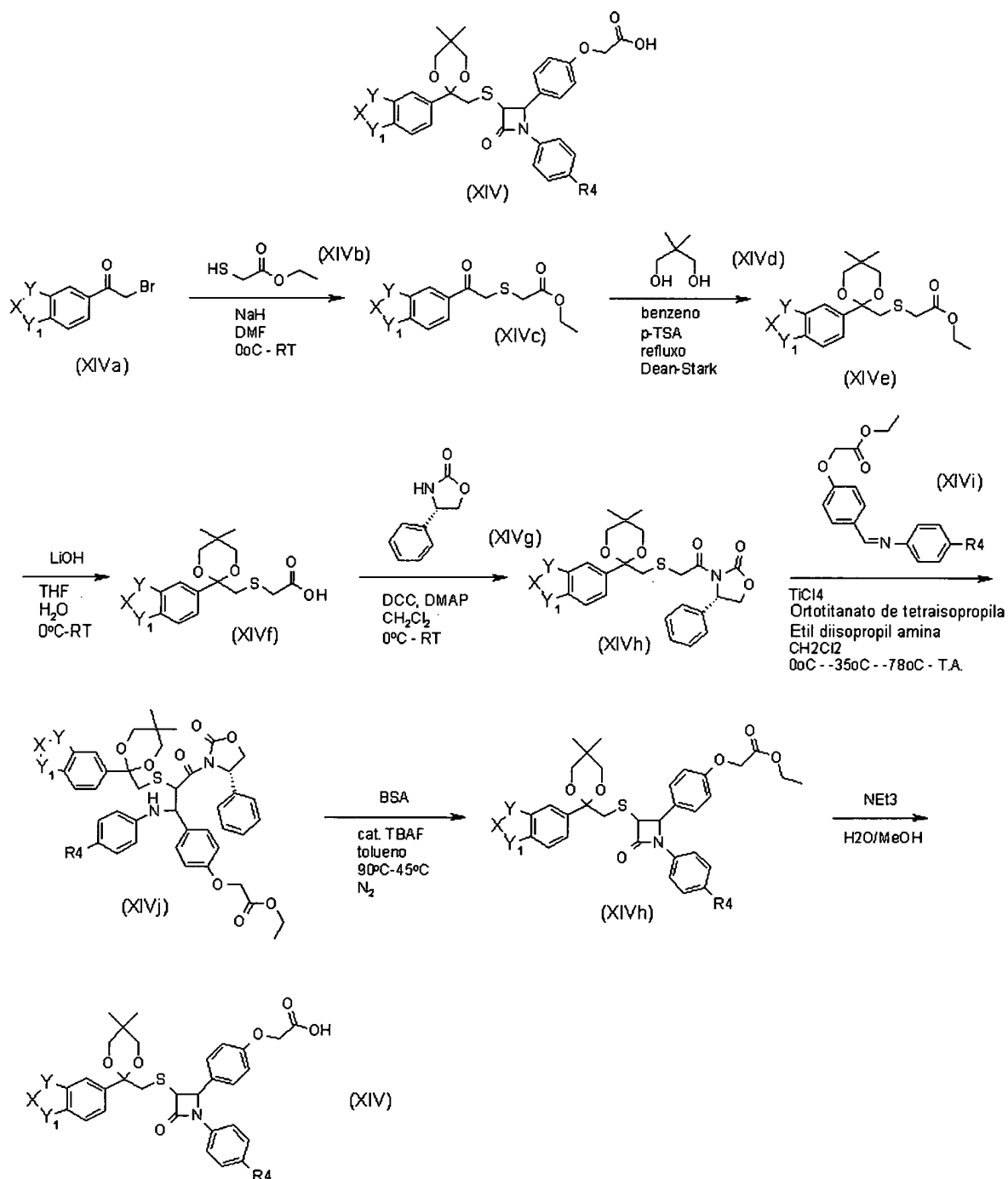
Esquema 1

em que pMeOBz é para metóxi benzila.

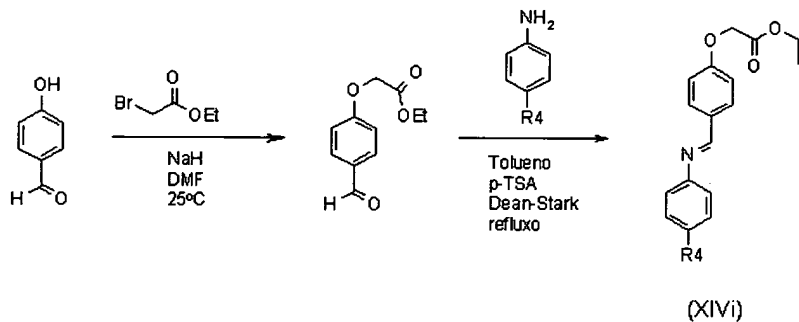
Os compostos das fórmulas (IIIb), (IIId), (IIg2) e (III2) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles são preparados através de processos convencionais, conhecidos na técnica.

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

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

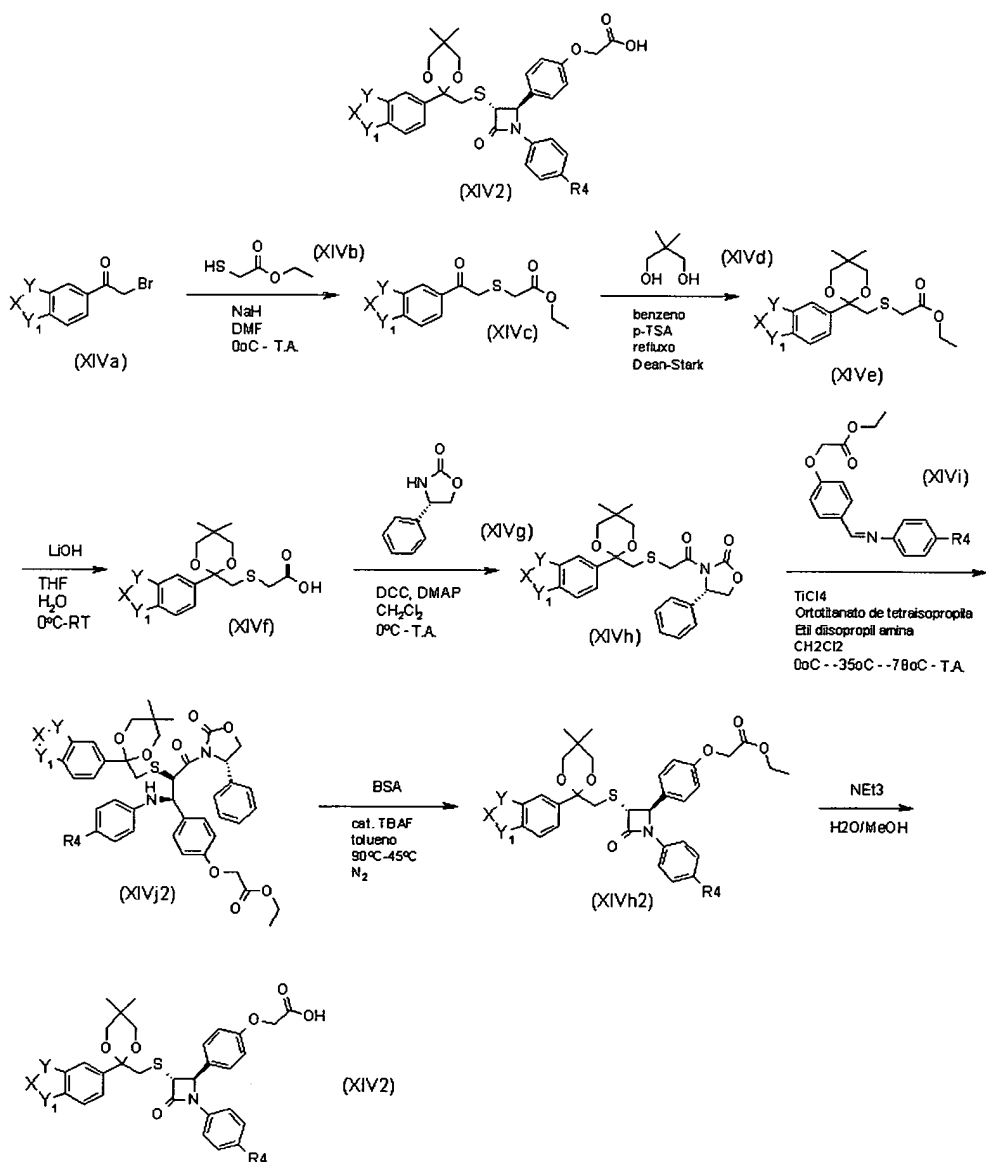


Os compostos da fórmula XIVi podem ser preparados através da via que se segue:

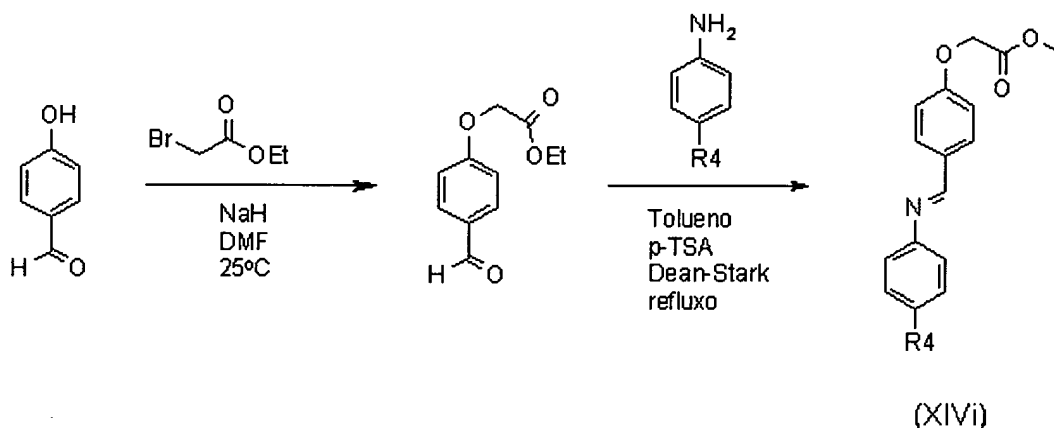


Um composto da fórmula (III) pode ser também reagido com um composto da fórmula (XIV2).

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



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



Para XIV e XIV2, ambos, aplica-se o que se segue:

*Processo 2) e Processo 3):* Ácidos e amins podem ser acoplados juntos, na presença de um reagente de acoplamento adequado. Reagentes de acoplamento de peptídeo convencionais, conhecidos na técnica, podem ser empregados como reagentes de acoplamento adequados, por exemplo carbonildiimidazol e dicitcloexil- carbodiimida, opcionalmente na presença de um catalisador, tal que dimetilaminopiridina ou 4-pirrolidinopiridina, de modo opcional na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, piridina ou 2, 6 - di- alquil- piridinas, tais que 2, 6-lutidina ou 2,6-di-terc-butilpiridina. Solventes adequados incluem dimetilacetamida, diclorometano, benzeno, tetraidrofurano e dimetil formamida. A reação de acoplamento pode, de modo conveniente, ser executada em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

Derivados de ácido ativados adequados incluem halogenetos ácidos, por exemplo cloretos ácidos, e ésteres ativos, por exemplo, ésteres de pentafluorofenila. A reação destes tipos de compostos com amins é bem conhecida na técnica, por exemplo, eles podem ser reagidos na presença de uma base, tal que aquelas acima descritas, e de um solvente adequado, tal que aqueles acima descritos. A reação pode ser executada, de modo conveniente, em uma temperatura na faixa de -40 a 40°C.

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

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

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

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

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

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

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

técnica.

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

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

Será apreciado que certos dos vários substituintes do anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos através de reações de substituição aromáticas convencionais ou gerados através de modificações do grupo funcional convencional, ou antes ou imediatamente a seguir aos processos acima mencionados, e como tais estão incluídos no aspecto do processo da invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituinte através de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica da química. Exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um halogeneto de acila e ácido de Lewis (tal que tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um halogeneto de alquila e ácido de Lewis (tal que tricloreto de alumínio), sob condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro para um grupo amino, tal que por exemplo, a hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou o tratamento com ferro, na presença de ácido clorídrico, com aquecimento; a oxidação de alquila sulfinila ou alquilsulfonila.

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

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanóila, tal que acetila, um grupo alcóxicarbonila, por exemplo um grupo metóxicarbonila, etóxicarbonila ou t-butoxicarbonila, um grupo arilmetóxicarbonila, por exemplo benzilóxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima variam necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Deste modo, por exemplo, um grupo acila, tal que um grupo alcanóila ou alcóxicarbonila, ou um grupo aroíla, pode ser removido, por exemplo, através de hidrólise com uma base adequada, tal que um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou de sódio. De modo alternativo, um grupo acila, tal que um grupo t-butoxicarbonila, pode ser removido, por exemplo, através de tratamento com um ácido adequado, tal que o ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou o ácido trifluoroacético e um grupo alilmetóxicarbonila, tal que um grupo benzilóxicarbonila, pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação com um catalisador, tal que paládio-sobre-carbono, ou através de tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo tris (trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla,

que pode ser removido através de tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

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

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

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

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

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

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

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

Camundongos fêmeas C57BL/6 foram mantidos em dieta de ração regular e alojados em gaiolas individuais para a coleta de fezes. Os camundongos foram mantidos em jejum durante 3 horas e então alimentados através de sonda estomacal com o veículo ou o composto. Uma a dez horas após, os camundongos foram alimentados com sonda estomacal com colesterol radiorrotulado. Seis horas após, a amostra de sangue de alimentação com sonda estomacal de colesterol  $^{14}\text{C}$  foi tomada a partir da cauda e o plasma preparado para determinar quanto colesterol havia sido absorvido.

24 horas após a alimentação com sonda estomacal de colesterol  $^{14}\text{C}$ , os camundongos foram sangrados e o plasma foi analisado quanto à radioatividade. As fezes foram também coletadas durante 24 horas de modo a avaliar a eficiência de absorção.

#### **Referências:**

1. E. A. Kirk, G. L. Moe, M. T. Caldwell, J. Å. Lernmark, D. L. Wilson, R. C. LeBoeuf. Hyper - and hypo- responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes.

J. Lipid Res. 1995 36: 1522 - 1532.

2. C. P. Carter, P. N. Howles, D.Y. Hui. Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. J. Nutr. 1997, 127:1344-1348.

5 3. C. D. Jolley, J. M. Dietschy, S. D. Turley. Genetic differences in cholesterol absorption in 129 /Sv and C57BL/ 6 mice: effect on cholesterol responsiveness. Am. J. Physiol. 1999, 276: G 1117 - G1124.

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

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

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

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

25 O composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, será normalmente administrado a um animal de sangue quente em uma dose única, dentro da faixa de aproximadamente 0,02-100 mg/ kg, de modo preferido de 0,02 - 50 mg/ kg, e este provê normalmente uma dose

terapeuticamente eficaz. De modo preferido, uma dose diária, na faixa de 1-50 mg/ kg, em particular de 0,1 - 10 mg/kg, é empregada. Em um outro aspecto, uma dose diária, na faixa de 0,01 - 20 mg/kgm, é empregada. Em um aspecto da invenção, é empregada uma dose diária de um composto da fórmula (I) inferior a, ou igual a 100 mg. No entanto, a dose diária irá necessariamente variar, dependendo do hospedeiro tratado, em particular da via de administração, e da severidade da doença sendo tratada. Deste modo, a dosagem ótima pode ser determinada por aquele versado na técnica, que está tratando de qualquer paciente particular.

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

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

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

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

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

Neste caso, quando a produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol ou um efeito de redução de colesterol é citado, este refere-se, de modo apropriado, ao tratamento de condições hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal que o homem. Em adição, este refere-se ao tratamento de condições dislipidêmicas e distúrbios, tais que hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (alto LDL), hiperprebetalipoproteinemia (alto VLDL), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, e hipoalfalipoproteinemia (baixo HDL) em um animal de sangue quente, tal que o homem. Além disso, este refere-se ao tratamento de diferentes condições clínicas, tais que aterosclerose, arterioesclerose, arritmia, condições hipertrombóticas, disfunção vascular, disfunção endotelial, falha cardíaca, doenças cardíacas coronarianas, doenças cardiovasculares, enfarte do miocárdio, angina pectoris, doenças vasculares periféricas, inflamação de tecidos cardiovasculares, tais que o coração, válvulas, vascularização, artérias e veias, aneurismas, estenose, restenose, placas vasculares, riscas graxas vasculares, leucócitos, monócitos e/ou infiltração de macrófago, espessamento íntimo, afinamento medial, trauma infeccioso e cirúrgico e trombose vascular, derrame e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal que o homem. Ele refere-se também ao tratamento de aterosclerose, doenças cardíacas coronarianas, enfarte do miocárdio, angina pectoris, doenças vasculares periféricas, derrame e ataques isquêmicos transitórios em um animal de sangue quente, tal que o homem.

A produção de um efeito inibitório de absorção de colesterol

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

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

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

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

25 Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal as, ou uma pró-droga do mesmos podem ser também de valor no tratamento ou na prevenção da inflamação vascular

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

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

A atividade inibitória de absorção do colesterol aqui antes definida pode ser aplicada como a única terapia, ou pode envolver, em adição a um composto da invenção, uma ou mais outras substâncias e/ ou tratamentos. Um tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio da  
15 administração simultânea, seqüencial, ou separada dos componentes individuais do tratamento. De acordo com este aspecto da invenção, é provido um produto farmacêutico, que compreende um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma  
20 pró-droga do mesmo, como aqui antes definido, e um agente hipolipidêmico adicional para o tratamento conjunto de hiperlipidemia.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com inibidores de  
25 biossíntese de colesterol, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas do mesmo. Inibidores de biossíntese de colesterol adequados incluem inibidores de HMG Co- A redutase, inibidores de síntese de esqualeno e inibidores de esqualeno epoxidase. Inibidores de síntese de esqualeno adequados são, por exemplo, estatina 1, TAK 475 e

compostos descritos na WO 200 501 122 84. Um inibidor de esqualeno epoxidase adequado é NB- 598.

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

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

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de redução do colesterol em

um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo em administração simultânea, seqüencial, ou separada, com uma quantidade eficaz de um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de HMG Co-A redutase, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de  
20 colesterol.

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

farmaceuticamente aceitável a um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento terapêutico.

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

10 Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, pode ser administrado em associação com um inibidor do ácido de bile ileal (IBAT) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo. Compostos adequados,  
15 que possuem atividade inibitória de IBAT para o uso em combinação com os compostos da presente invenção foram descritos, vide, por exemplo, os compostos descritos nas WO 93/ 160 55, WO 94/ 18183, WO 84/ 18184, WO 94/ 24087, WO 96 / 05188, WO 96/ 08484, WO 96/ 16051, WO 97/ 33882, WO 98 / 07749, WO 98 / 38182, WO 98/ 40375, WO 98/ 56757, WO 99/  
20 32478, WO 99/ 35135, WO 99/ 64409, WO 99/ 64410, WO 00/ 01687, WO 00/ 20392, WO 00/ 20393, WO 00 / 20410, WO 00/ 20437, WO/ 0035889, WO/ 01/ 34570, WO 00/ 38725, WO 00/ 38726, WO 00/ 38727, WO 00/ 38728, WO 00 / 38729,. WO 00/ 47568, WO 00/ 612568, WO 01/ 66533, WO 01/ 68096, WO 01/ 68637, WO 02/ 08211, WO 02/ 50051, WO 03/  
25 018024, WO 03/ 04127, WO 03/ 04992, WO 03/ 061604, WO 04/020421, WO 04/ 076430, DE 19825804, WO 03/ 040127, WO 03/ 043992, WO 03/ 061604, WO 04/ 020421, WO 04/ 076430, DE 19825804, JP 10072371, US 50700103, EP 231 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 59, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 e EP 1 070

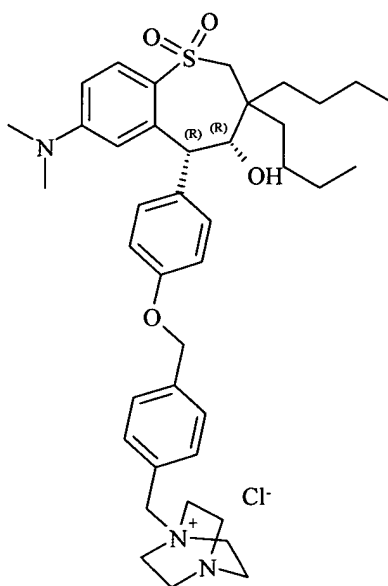
703, WO 03/00020710, WO 03/ 022825, WO 03/ 022830, WO 03/ 022286, WO 03 /091232, WO 03/ 1006482, e EP 597 107 e os conteúdos destes pedidos de patente são incorporados a este a título referencial. Em particular, os exemplos citados destes pedidos de patente são incorporados a este, a título referencial. De modo mais particular, a reivindicação 1 destes pedidos de patente é incorporada a este, a título referencial.

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

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

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

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



(WO 99/ 32478)

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

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

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

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

                         1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-  
20 1'- [N'-(2-sulfoetil) carbamoil] metil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-  
benzotiazepina;

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

25                    1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N' (2-  
sulfoetil)carbamoil]-4-hidroibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-  
benzotiazepina;

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

benzotiazepina;

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

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

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

10 benzotiazepina;

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

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

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

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{{ $\alpha$ -[N'-(etóxi) (metil) fosforil-metil]carbamoil] benzil}carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-25 1,5-benzotiazepina;

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{{(R) - $\alpha$ -[N'(2-

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-

(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentaidroxiexil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3 (R)-3-butil -3-etil - 5 (R) -5-fenil-8-[N-((R)- $\alpha$ -carboxibenzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo -3 (S)-3-butil-3-etil -5-(S) -5-fenil- 8 -[N- ((R) - $\alpha$ -carboxibenzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzotiazepina;

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

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

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

3, 5-trans-1,1-dioxo -3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidróxi -5-(S) - 5-fenil- 7-bromo - 8-(N-{(R) - $\alpha$ - {N-(carboximetil) carbamoil] benzil}

carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro -1, 4-benzotiazepina;

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

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

sal de amônio de 3, 5-trans-1,1-dioxo -3-etil-3-butil-5-fenil- 7-metiltio - 8-(NM - {{(R) - $\alpha$ - [N- (2-sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro -1,4-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

tetraidrobenzotiepina;

sal de amônia de 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidróxi-5-fenil-7-(N-{(R) - $\alpha$ - [N-(20 sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetraidrobenzotiepina;

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

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

10 ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos.

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

20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio -8-(N-{(R) -1-carbóxi-2-metiltio - etil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro -1,2,5-benzodiazepina;

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

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

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

1-carboxibutil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio -8 [N-((R) - $\alpha$ - carbóxi-4-hidroxibenzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro -1,2,5-benzotiadiazepina;  
ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos.

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

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

1,1-dioxo -3,3dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N ((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentaidroxietil) carbamoil]-4-hidroxibenzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

20 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5 fenil-7-metiltio-8 [N-((R/S)- $\alpha$ -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidróxi-1-(3,4-diidroxifenil) prop-2-il] carbamoil} -4-hidroxibenzil) carbamoilmetóxi]-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

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

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio -8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-

(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetraidropiran-2-ilmetil) carbamoil] benzil} carbamoilmetóxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R) - $\alpha$ - [N'-  
 ((S)-1-carboxiopropil) carbamoil]---4-hidroxi-benzil} carbamoilmetóxi)-  
 2,3,4,5-tetraidro-1,5-benzotiazepina; ou

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

benzotiazepina;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga dos mesmos.

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

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

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

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

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

aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

De acordo com ainda uma outra característica da invenção, é

5 provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um inibidor de IBAT, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

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

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

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula (I),

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

Em um aspecto da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I) com um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, por exemplo, o ácido (S)-2-etóxi-3-[4-(2-{4-metanossulfoniloxifenil} etóxi) fenil] propanóico (tesaglitazar) e a sais farmacologicamente aceitáveis do

mesmo.

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

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

De acordo ainda com um outro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica, que compreende um composto da fórmula (I),  
20 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e um agonista PPAR alfa e/ ou gama e/ ou delta, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em associação com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

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

do mesmo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deste modo, em uma característica adicional da invenção, é

provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo e um agonista do receptor HM 74A ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

5                   Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provido um método para a produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem, que esteja em necessidade de um tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, em administração simultânea, seqüencial, ou separada, com uma quantidade eficaz de um agonista do receptor HM 74A, ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

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

25                   Em um outro aspecto da invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de um mediador de transporte de colesterol reverso, isto é, um peptídeo (peptídeos Apo A-1 miméticos) ou de um mediador de molécula pequena de transporte de

colesterol reverso, por exemplo aqueles descritos na Circ.2002; 105: 290, Cir. 2004. 109: 3215, Curr. Opinion in Lipidology 2004, 15: 645 ou na WO 200 4094471.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I,  
5 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um composto antiobesidade, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo um inibidor de lipase pancreática, por exemplo orlistat (EO 129. 748) ou uma substância  
10 controladora do apetite (saciedade), por exemplo sibutramina (GB 2. 184. 122 e US 4.929. 629), um antagonista canabinoide 1 (CB1) ou agonista inverso, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo rimonabante (EP 65354) e descritos na WO 01/ 70700 ou um antagonista de hormônio de concentração de melamina  
15 (MCH), ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas dos mesmos, por exemplo como descrito na WO 04 /004 726.

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

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

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

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

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

De acordo com uma outra característica da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, e de um agente de seqüestrante da bile, ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou de uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de

colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

Em um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com um inibidor de  
5 proteína de transferência de éster colesterílico (CETP), ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas do mesmo, por exemplo, JTT- 705, torcetrapib (CP- 529414), Bay 194789, e aqueles referidos e descritos no WO 05033082 ou no WO 00/ 38725, página 7, linha 22 - página 10, linha 17, que são incorporados a este, a título  
10 referencial.

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

Em ainda um outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, em associação com moduladores, por exemplo GW-4064 e INT-  
20 747 de receptores nucleares, tais que farnesóide ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, podem ser administrados no receptor X (FXR) ou em um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

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

Em outro aspecto da invenção, o composto da fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, ou um solvato de um tal sal, pode ser administrado em associação com outras terapias para o tratamento de síndrome metabólica ou diabetes tipo 2 e suas complicações associadas, estes incluem drogas biguanida, por exemplo metformina, fenformina e buformina, insulina (análogos de insulina sintéticos, amilina) e anti-hiperglicêmicos orais (estes são divididos em reguladores de glicose prandial e inibidores de alfa-glicosidase). Um exemplo de um inibidor de alfa-glicosidase é acarbose ou voglibose ou miglitol. Um exemplo de um regulador da glicose prandial é repaglinida ou nateglinida.

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

De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento combinado, que compreende a

administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, de modo opcional junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, com a administração simultânea,seqüencial ou  
5 separada de um ou mais dos agentes que se seguem, selecionados a partir do Grupo X:

➤ um composto anti-hipertensivo (por exemplo, altiazida, benziazida, captopril, carvediol, clorotiazida sódica, hidrocloreto de clonidina, ciclotiazida, hidrocloreto de delapril, hidrocloreto de dilevazol,  
10 mesilato de doxazosina, fosinopril sódico, hidrocloreto de guanfacine, metidopa, succinato de metoprolol, hidrocloreto de moexiprila, maleato de monatepila, hidrocloreto de pelanserina, hidrocloreto de fenoxibenzamina, hidrocloreto de prazosina, primidolol, hidrocloreto de quinaprila, quinaprilato, ramiprila, hidrocloreto de terazosina, candesartano, candesartano cilexetil,  
15 termisartano, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina, e hidrocloreto de bevantolol);

➤ um inibidor de enzima de conversão de angioensina (por exemplo, alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenina, benazeprila, hidrocloreto de benazeprila, benazeprilato, benzoilcaptopril, captopril,  
20 captopril- cisteína, captopril- glutationa, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilato, delapril, delapril- diácido, enalapril, enalaprilato, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilato, ácido fosinoprílico, glicopril, hermofina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilatol libenzapril,  
25 lisinopril, liciumin A, liciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilato moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilato, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreto de quinaprila, quinaprilato, ramipril, ramiprilato, espirapril, hidrocloreto de espirapila, espiraprilato, espiroprila, hidrocloreto de espiroprila, temocapril,

hidrocloro de temocaprila, teprotida, tradolaprila, trandolaprilato, utibaprila, zabicipril, zabiciprilato, zofenopril e zofenoprilato);

5 > um antagonista de receptor de angiotensina II (por exemplo, candesartano, candesartano cilexetil, losartano, vasartano, irbesartano, tasosartano, telmisartano e eprosartano);

10 > um bloqueador adrenérgico (por exemplo, tosilato de bretílio, mesilato de diidroergotamina, mesilato de entolamina, tartarato de solipertina, hidrocloro de zolertina, carvedilol ou hidrocloro de labelatol); um bloqueador alfa adrenérgico (por exemplo, hidrocloro de fenspirida, hidrocloro de labelatol, proroxano e hidrocloro de alfuzosina); um  
15 bloqueador beta adrenérgico (por exemplo, acebutolol, hidrocloro de acebutolol, hidrocloro de alprenolol, atenolol, hidrocloro de bunolol, hidrocloro de carteolol, hidrocloro de celipropol, hidrocloro de cetamolol, hidrocloro de cicloprolol, hidrocloro de dexpropranolol, hidrocloro de diacetolol, hidrocloro de dilevalol, hidrocloro de esmolol, hidrocloro de exaprolol, sulfato de flestolol, hidrocloro de labetalol, hidrocloro de levobetaxolol, hidrocloro de levobunolol, hidrocloro de metalol, metopropol, tartarato de metopropol, nadolol, sulfato de pamatolol, sulfato de penbutolol, practolol, hidrocloro de propanolol, hidrocloro de  
20 sotalol, timolol, maleato de timolol, hidrocloro de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, fumarato de bisoprolol e nebivolol) ou um bloqueador adrenérgico alfa/ beta misto;

25 > um estimulante adrenérgico (por exemplo um produto combinado de clorotiazida e metildopa, hidrocloro de clonidina, clonidina, o produto combinado de clortalidona e hidrocloro de clonidina e hidrocloro de guanfacina):

> bloqueador de canal, por exemplo um bloqueador de canal de cálcio (por exemplo, maleato de cletiazem, besilato de amlopidina, israpidina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, hidrocloro de

teludipina, hidrocloreto de diltiazem, belfosdil, hidrocloreto de verapamila ou fostedil);

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

10           ➤ agentes antianginais (por exemplo, besilato de amlopídina, maleato de amlopídina, hidrocloreto de betaxolol, hidrocloreto de bevantolol, hidrocloreto de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazt, succinato de metopropol, molsidomina, maleato de monatepila, primidolol, hidrocloreto de ranolazina, tosifeno ou hidrocloreto de verapamila);

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

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

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

          ➤ antagonistas de receptor de fibrinogênio (por exemplo,

acetato de roxifibano, fradafibano, orbofibano, hidrocloreto de lotrafibano, tirofibano, xemilofibano, anticorpo monoclonal 7E3 e sibrafibano);

5 > inibidores de plaqueta (por exemplo, cilostezol, bissufato de clopidogrel, epoprostenol, epoprostenol sódico, hidrocloreto de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometamicina, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona e piroxicam, dipiridamol);

10 > inibidores de agregação de plaqueta (por exemplo, acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprostone cálcico, itezigrel, lifarizina, hidrocloreto de lotrafibano, acetato de orbofibano, oxagrelato, fradafibano, orbofibano, triofibano e xemilofibano);

> agentes hemorreológicos (por exemplo pentoxifilina);

> inibidores de coagulação associados a lipoproteína;

> inibidores de Fator VII a;

> inibidores de Fator Xa;

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

> inibidores de esqualeno sintase;

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

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

> indutor de expressão de ApoA1, por exemplo aqueles

descritos na WO 2005032559,

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

Portanto, em uma característica adicional da invenção, é provida uma combinação de um composto da fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, e um composto a partir do Grupo X, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo.

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

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

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

composto do Grupo X, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, na manufatura de um medicamento para o uso na produção de um efeito de redução de colesterol em um animal de sangue quente, tal que o homem.

5                    Em adição a seu uso em medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal, ou uma pró-droga do mesmo, são também úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores de absorção de  
10                    colesterol em animais de laboratório, tais que gatos, cachorros, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da busca quanto a novos agentes terapêuticos.

                      Nas outras características das composições farmacêuticas, processo, método, uso e manufatura do medicamento, aplicam-se também as  
15                    modalidades alternativas e preferidas dos compostos da invenção.

### **Exemplos**

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

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

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

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

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

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

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

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

LC-MS:

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

As amostras foram injetadas usando um Waters 2700 Sample Manager.

Fases Móveis:

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

acetonitrila.

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

Os espectros de massa foram registrados com um Waters ZQ  
5 2000 ou Waters ZMD, equipado com uma interface de eletropulverização, deslocamento positivo e modo de ionização negativo. Os espectros UV foram coletados através de um Agilent 1100 PDA ou Waters 2996 DAD e um sinal de dispersão luminosa evaporativa (ELS) através de um Sedere Sedex 55 ou 75.

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

Dados de massa acurados foram determinados usando ou um LCT ou QTOF MS (Waters) com leucina encefalina (m/z 556. 2771) como a massa de retenção. A não ser que mencionado de outro modo, o íon em massa  
15 cotado é (MH<sup>+</sup>).

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

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

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

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

DCM diclorometano;

DMF N,N-dimetilformamida;

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

### **Exemplo 1**

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

A uma solução agitada de N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil] tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil - β,β-dimetil- D- fenilalanina, (23, 2 mg, 0,031 mmol), em DCM (2 ml) foram adicionados EDC (8, 5 mg, 0, 044 mmol) e hidrocloreto de glicinato de terc-butílica (7, 7 mg, 0, 046 mmol)). DMAP (3, 8 mg, 0,031 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 3 horas. A análise com LC-MS apresentou o éster terc-butílico do composto do título, M/z: 854, 64 (M-1). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em ácido fórmico (2ml). A mistura da reação resultante foi agitada durante 3 horas. O ácido fórmico foi co-evaporado com tolueno., O resíduo foi dissolvido em metanol (3 ml) e triethylamina (200 μl, 1, 44 mmol) foi adicionada e a mistura da reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo em uma coluna C8. UM gradiente de 20 a 50% de MeCN

em tampão de  $\text{NH}_4\text{Oac}$  0,1 M foi usado como eluente. As frações puras foram coletadas, algum do MeCN foi removido sob pressão reduzida. Após a liofilização, foi obtido o composto do título.

RMN H (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,31 (s, 6H), 2,76 - 2,91 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 3H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 4,21 (b, 1H), 4,39, 4,50 (m, 4H), 4,55 - 4,69 (m, 2H), 5,00 (b, 1H), 6,57 - 6,65 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 3H), 7,02 - 7,25 (m, 8H), 7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,66 (t, 1H), 7,85 (b, 1H), 8,1 (d, 1H). M/z: 797, 22 (M-1).

### Exemplo 2

10 **N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxi]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetil)glicol-3-cicloexil-D-alanina**

A uma solução do ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenóxi} acético (0,020 g, 0,040 mmol em DMF (1 ml) foi adicionada N-metilmorfolina (0,010 g, 0,099 mmol) seguido pela adição de 3,4-diclorofenol (0,008 g, 0,051 mmol) e TBTU (0,013 g, 0,040 mmol). Após 2 horas, o intermediário 3,4-diclorofeniléster (3,4-diclorofenil {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi}acetato) havia sido formado. Glicil-3-cicloexil-D-alanina (0,014 g, 0,047 mmol) e cloreto de lítio (0,025 g, 0,593 mmol) foram adicionados e a mistura foi deixada em agitação, em temperatura ambiente, durante 2 horas. Metanol (1 ml) foi adicionado, seguido pela adição de  $\text{NaBH}_4$  (0,022 g, 0,593 mmol). A conversão completa para o álcool correspondente havia sido obtida dentro de 5 minutos. A mistura foi purificada através de HPLC preparativo usando um eluente de 10-50% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  em tampão  $\text{NH}_4\text{Oac}$  0,1 M. A secagem por congelamento das frações puras forneceu o composto desejado. RMN  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], 400 MHz]  $\delta$  0,73-1,65 (m, 13 H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,70-2,88 (m, 6H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,73 - 3,78 (m, 2H), 4,19 - 4,23 (m, 1H), 4,26 - 4,32 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,95 - 7,33 (m,

15

20

25

11H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8, 20 - 8, 24 (m, 1H).

Os compostos que se seguem poderiam ser preparados através do procedimento do Exemplo 1, mas em que diferentes grupos de proteção podem ser usados. R1, R6, R8 e R9 são hidrogênio nos exemplos que se seguem. R4 é flúor nos exemplos que se seguem.

5

Ex.	X,Y	Y1	R2	R5	R7
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	H
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	Ciclo-hexila	H	H
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
13	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H
14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	Ciclo-hexila	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
18	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
19	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
24	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
26	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
27	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
29	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
30	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
31	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
32	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
33	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
35	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
38	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	CH <sub>2</sub> OH
39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> OH
40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> OH
41	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
43	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH

45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
48	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>
50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	CH <sub>3</sub>
51	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	ciclo-hexila	H	CH <sub>3</sub>
52	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	CH <sub>3</sub>
53	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
54	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
55	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>
56	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
57	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
58	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
59	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
60	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
61	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
62	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-CN	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
63	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
64	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	ciclo-hexila	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
65	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
66	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
67	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
68	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
70	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>
72	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub> SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> C=ONH <sub>2</sub>

### Métodos para a preparação de materiais de partida

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

A uma solução de (4-[(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il) ditio]-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi) acetato de terc-butílica (0, 100 g, 0, 179 mmol) em acetona (2 ml) e água (0, 5 ml) foi adicionada trifenilfosfina (0,047 g, 0, 179 mmol). Após 30 minutos, a mistura foi concentrada. Ao resíduo foi adicionado diclorometano (3 ml), seguido pela adição de trietilamina (0,073 g, 0, 717 mmol) e 2-bromo-1-(2,3-diidro-1H-inden-5-il) etanona (0, 107 g, 0, 448 mmol). Após cerca de 30 minutos, a conversão completa do tiol havia sido alcançada. A mistura foi concentrada e ao resíduo foi adicionado ácido fórmico (2 g) e ácido trifluoroacético (0,2 g). A mistura foi deixada em agitação em temperatura ambiente durante 3 horas.

O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativo, usando um eluente de 10-50% de CH<sub>3</sub>CN em tampão de NH<sub>4</sub>Oac 0,1 M. A secagem por congelamento de frações puras forneceu o composto desejado. RMN H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), 400 MHz] δ 1,96 - 2,04 (m, 2H), 2,83 - 2,89 (m, 4H), 4,23-4,34 (m, 5H), 5,09 (d, 1H), 6,76 - 7,74 (m, 11H).

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

(4-formilfenóxi) acetato de terc-butila (93,7 g, 0,40 mol) foi dissolvido em tolueno seco (200 ml), e foram adicionados 4-fluoroanilina (38,1 ml, 0,40 mol) e ácido p-tolueno sulfônico (cat, ~1 g). A mistura foi refluída em um aparelho Dean Stark durante 2 horas, resfriada em um banho de gelo e um precipitado foi formado. O precipitado foi filtrado, lavado com heptano frio e secado para o composto do título. RMN H [CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz] δ 1,6 (s, 9H), 4,8 (s, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 6H), 7,9 (d, 2H), 8,4 (s, 1H).

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

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

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

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

TiCl<sub>4</sub> (1M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12,6 ml, 12,6 mmol) foi adicionado a

uma solução de ortotitanato de tetraisopropila (1,24 ml, 4, 2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) mantido a 0°C, sob atmosfera inerte. A mistura foi agitada durante 15 minutos, então (4S)-3-[[4-(4-metoxibenzil) tio] acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (6,0 g, 16,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml) foi adicionado durante 30 minutos e a mistura foi então agitada durante dez minutos. Então (4-{(E)-[(4-fluorofenil) imino] metil} fenóxi acetato de terc-butila (11, 1 g, 33,6 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml) foi adicionado, em gotas, durante 30 minutos e a mistura foi levada a - 40°C e agitada durante 20 minutos. Etil diisopropil amina (5,8 ml, 33,6 mmol) em 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) foi adicionado, em gotas, durante 20 minutos, e a mistura foi agitada a - 40°C durante 90 minutos. A mistura foi então levada a -78°C, isopropanol foi adicionado (50 ml) e lentamente levado à temperatura ambiente, durante duas horas. H<sub>2</sub>O (100 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada, durante 20 minutos, em temperatura ambiente, e então extraída, duas vezes, com éter dietílico. A camada orgânica combinada foi lavada com água, secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em metanol e um precipitado foi formado. Filtração e secagem do composto do título.

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

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

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

foi adicionado. A mistura foi agitada a 45°C durante 24 horas. Após o resfriamento, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e foi purificada através de cromatografia de cintilação (Hex: EtOAc a 6:1 e então a 5:1 e então a 4: 1). Isto forneceu o composto do título.

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

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

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

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

20 **N-(terc-butoxicarbonil) glicil-3-cicloexil-D-alaninato de metila**

N-(terc-butoxicarbonil) glicina (45 g, 0, 257 mol) e N-metil morfolina (78 g, 0,77 mol) foram dissolvidos em cloreto de metileno (400 ml). TBTU (90, 7 g, 0, 282 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada, durante 30 minutos, em temperatura ambiente. 3-cicloexil-D- alaninato  
25 hidrocloreto de metila (57 g, 0, 257 mol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora, em temperatura ambiente. A mistura da reação foi extraída com água (400 ml). A fase orgânica foi separada, filtrada e evaporada. N-Heptano (300 ml) foi adicionado ao resíduo. O produto foi cristalizado e a mistura foi deixada durante a noite em temperatura ambiente.

O precipitado foi filtrado e lavado com N-heptano.

RMN H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,8 - 1,8 (m, 22H), 3,72 (s, 3 H), 3,75 - 3,89 (m, 1H), 5,18 (bs, 1H), 6,51 (d, 1H).

**N-(terc-butoxicarbonil)glicil-3-cicloexil-D-alanina**

5 N-(terc-butoxicarbonil)glicil-3-cicloexil-D-alaninato de metila (1,5 g, 4,39 mmol) foi dissolvido em metanol (10 ml). Hidróxido de sódio (0,23 g, 5,75 mmol), dissolvido em água (1 ml), foi adicionado. A mistura foi agitada durante 4 horas, em temperatura ambiente. Ácido acético (0,2 ml, 3,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi evaporada sob pressão reduzida. O  
10 resíduo foi extraído com cloreto de metileno/ água. A fase aquosa foi acidificada através da adição do ácido metanossulfônico (0,65 g, 6,8 mmol). A camada orgânica foi separada e evaporada, O resíduo sólido foi lavado com éter. 1,16 g (80,5%) do composto do título foram obtidos.

RMN H, 300 MHz, DMSO): 0,7 - 1,8 (m, 22 H), 3,50 (d, 2H),  
15 4,1 - 4,2 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,73 (d, 1H).

**Glicil-3-cicloexil- D-alanilglicina**

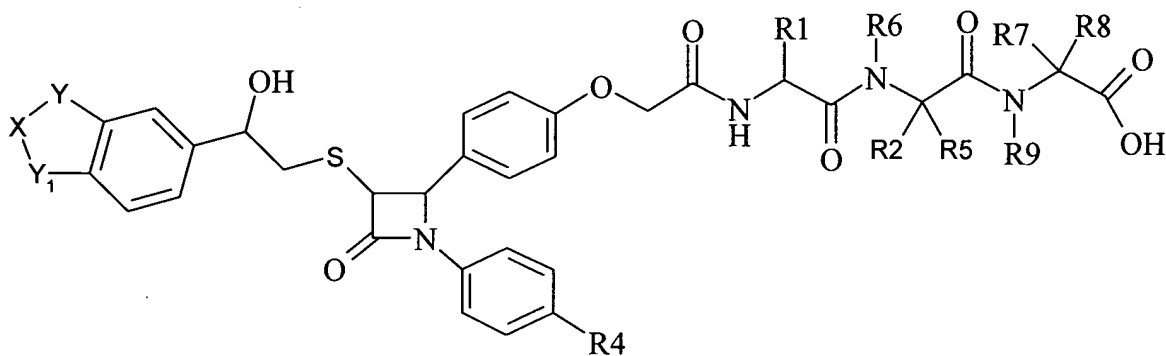
N-(terc-butoxicarbonil) glicil-3-cicloexil- D-alanina (1,1 g, 3,35 mmol), N-metilmorfolina (0,85 g, 8,4 mmol) e glicinato de terc-butila (0,53 g, 4,04 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (15 ml). TBTU (1,3  
20 g, 4,04 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura da reação foi extraída com água. A camada orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido fórmico (10 ml) e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Ácido fórmico foi evaporado sob pressão reduzida.  
25 O resíduo foi dissolvido em água (8 ml) e a solução foi neutralizada (pH 6-7) através da adição de amônia concentrada. A mistura total foi secada por congelamento e o produto bruto foi adicionado a acetona (10 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. O produto foi filtrado e lavado com acetona de modo a que fosse obtido o composto do título.

RMN  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COOD}$ ): 0,8-1,8 (m, 13 H), 3,9 - 4,1 (m, 4H), 4,70 (m, 1H).

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

## REIVINDICAÇÕES

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



5

em que:

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

Y é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

$Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

em que pelo menos um de Y e  $Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$ ;

10

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

$R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$

ramificado ou não-ramificado, cicloalquila  $C_{3-6}$  ou arila; em que o referido

alquila  $C_{1-6}$  pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi,

amino, guanidino, ciano, carbamoila, carbóxi, alcóxi  $C_{1-6}$ , arilalcóxi  $C_{1-6}$ ,

15

(alquila  $C_{1-4}$ ) $_3\text{Si}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ ) amino, N,N-(alquil  $C_{1-6}$ ) $_2$ amino, alquila

$C_{1-6}\text{S}(\text{O})_a$ , cicloalquila  $C_{3-6}$ , arila ou arilalquila  $C_{1-6}\text{S}(\text{O})_a$ , em que a é 0-2; e em

que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois

substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, ciano, alquila  $C_{1-6}$ , alcóxi

$C_{1-6}$  ou ciano;

20

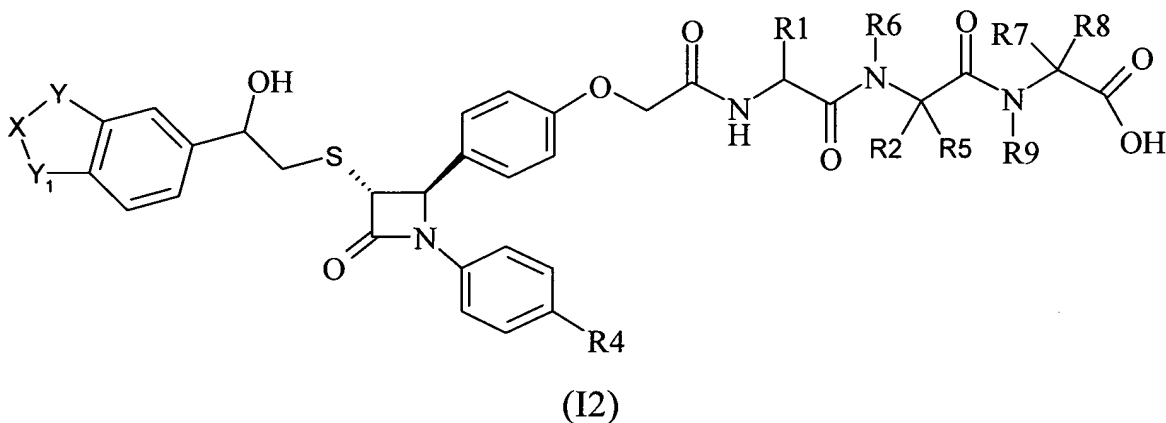
$R^4$  é hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , halo ou alcóxi  $C_{1-6}$ ;

$R^6$  e  $R^9$  são hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , ou arilalquila  $C_{1-6}$ ;

em que  $R^5$  e  $R^2$  podem formar um anel com 2-7 átomos de

carbono e em que  $R^6$  e  $R^2$  podem formar um anel com 3-6 átomos de carbono.

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



5

em que:

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

Y é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

$Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{O}-$ ;

em que pelo menos um de Y e  $Y_1$  é  $-\text{CH}_2-$ ;

10

$R^1$  é hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquila  $\text{C}_{3-6}$  ou arila;

$R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são independentemente hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$

ramificado ou não-ramificado, cicloalquila  $\text{C}_{3-6}$  ou arila; em que o referido

alquila  $\text{C}_{1-6}$  pode ser opcionalmente substituído por um ou mais hidróxi,

amino, guanidino, ciano, carbamoila, carbóxi, alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ , arilalcóxi  $\text{C}_{1-6}$ ,

15

(alquila  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) $_3\text{Si}$ , N-(alquil  $\text{C}_{1-6}$ ) amino, N,N-(alquil  $\text{C}_{1-6}$ ) $_2$  amino, alquila  $\text{C}_{1-6}$

$\text{S}(\text{O})_a$ , cicloalquila  $\text{C}_{3-6}$ , arila ou arilalquila  $\text{C}_{1-6}\text{S}(\text{O})_a$ , em que a é 0-2; e em

que qualquer grupo arila pode ser opcionalmente substituído por um ou dois

substituintes selecionados a partir de halo, hidróxi, ciano, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxi

$\text{C}_{1-6}$  ou ciano;

20

$R^4$  é hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , halo ou alcóxi  $\text{C}_{1-6}$ ;

$R^6$  e  $R^9$  são hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , ou arilalquila  $\text{C}_{1-6}$ ;

em que  $R^5$  e  $R^2$  podem formar um anel com 2-7 átomos de

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

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

X é -CH<sub>2</sub>-.

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

Y é carbono.

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

10 R<sup>1</sup> é hidrogênio.

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

R<sup>2</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub> ou cicloalquila C<sub>3-6</sub>; em que o referido alquila C<sub>1-6</sub> é substituído por arila.

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

R<sup>4</sup> é halo.

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

20 R<sup>6</sup> e R<sup>9</sup> são hidrogênio.

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

R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são hidrogênio.

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

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

N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-diidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxi-  
etil]

tio} -1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il] fenóxi} acetil) glicil-3-cicloexil- D-alanilglicina.

11. Método para tratamento ou prevenção de condições hiperlipidêmicas, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

12. Método para tratamento ou prevenção de aterosclerose, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

13. Método para tratamento ou prevenção de mal de Alzheimer, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

14. Método para tratamento ou prevenção de tumores associados ao colesterol, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 a um mamífero que esteja em necessidade do mesmo.

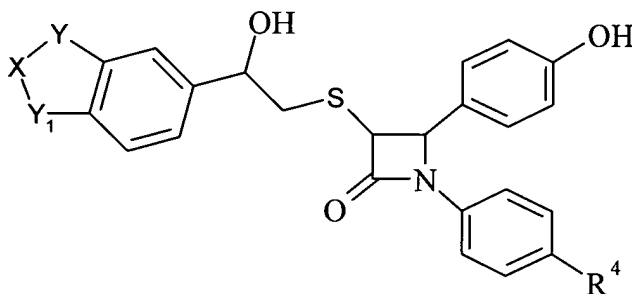
15. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em mistura com adjuvantes, diluentes e/ ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

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

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

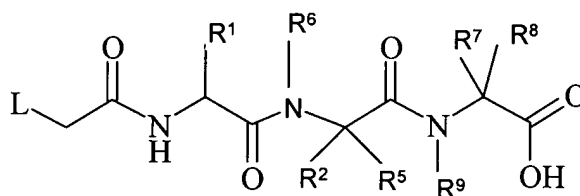
18. Processo para preparar um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, solvato de um tal sal ou uma pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que o processo (em que os grupos variáveis são, a não ser que especificado de outro modo, conforme definidos na fórmula (I),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

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



(II).

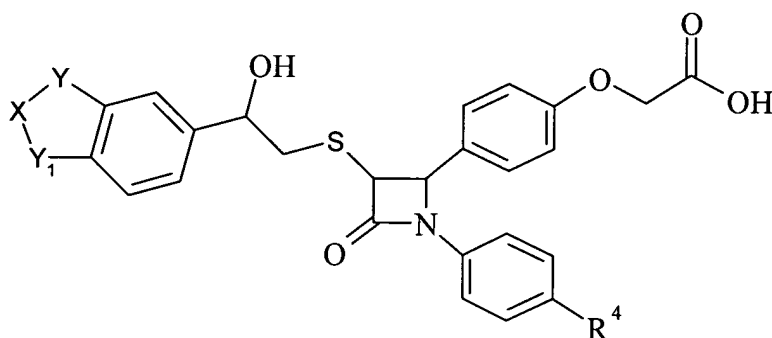
com um composto da fórmula (III):



(III)

em que L é um grupo deslocável;

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

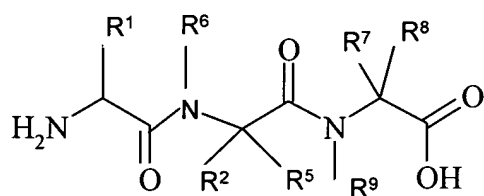


(IV).

10

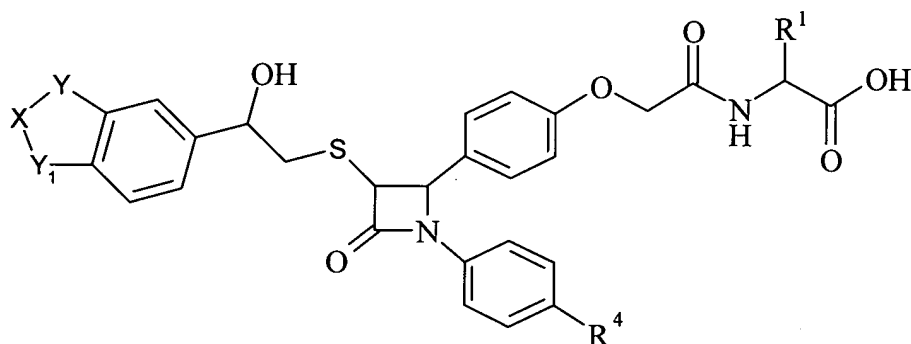
ou um derivado ativado do mesmo; com uma amina da fórmula (V):

6



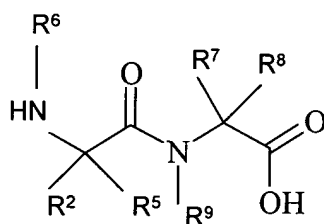
(V).

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



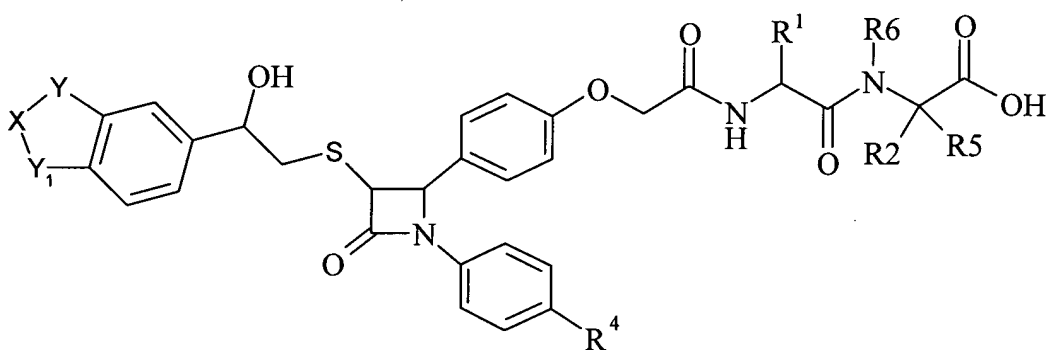
(VI).

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



(VII).

Processo 3a) reagir um ácido da fórmula (Via):

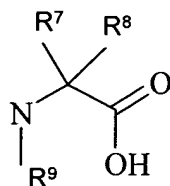


(VI a).

5

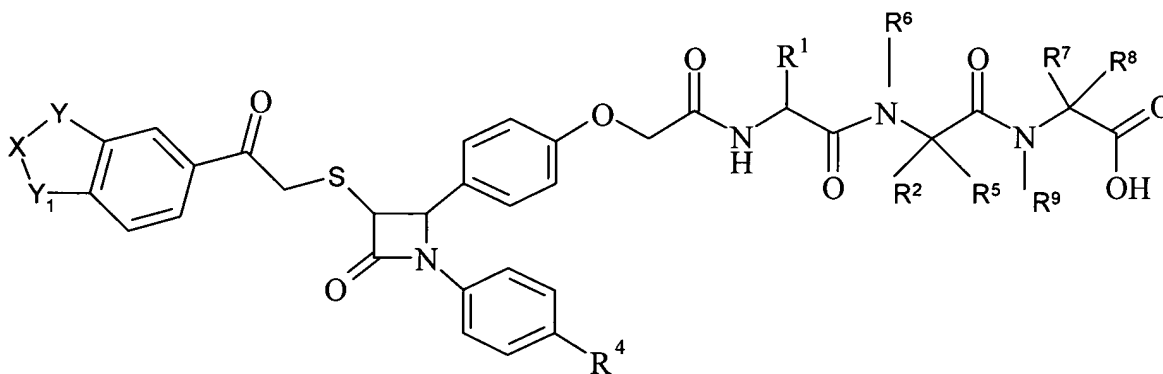
ou um derivado ativado do mesmo, com uma amina da fórmula (VII a):

7



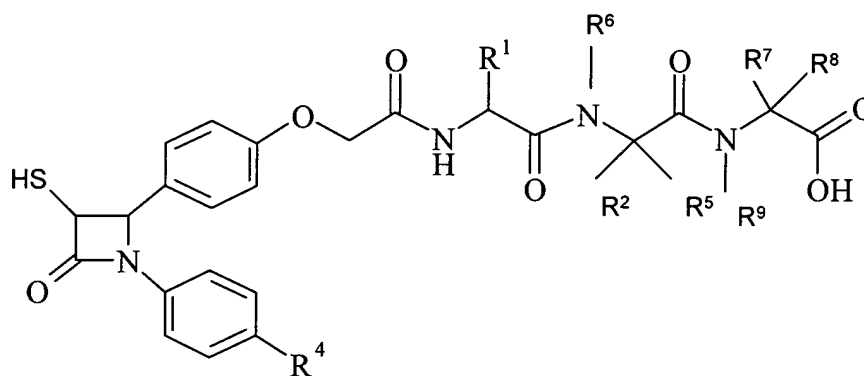
(VIIa).

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



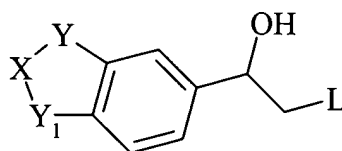
(VIII).

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



(IX).

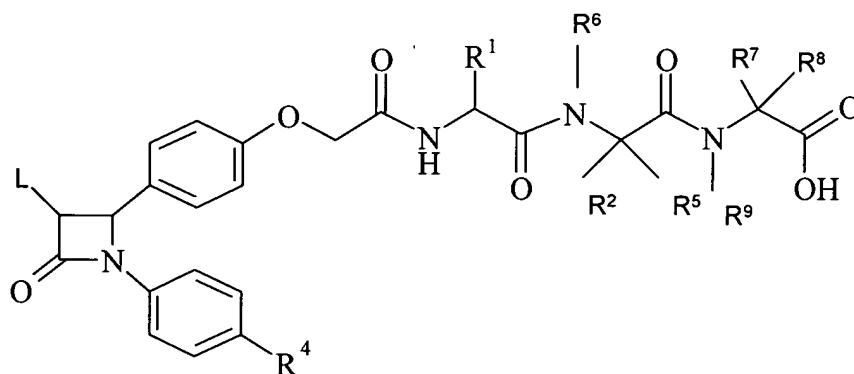
com um composto da fórmula (X):



(X).

e que L é um grupo deslocável.

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



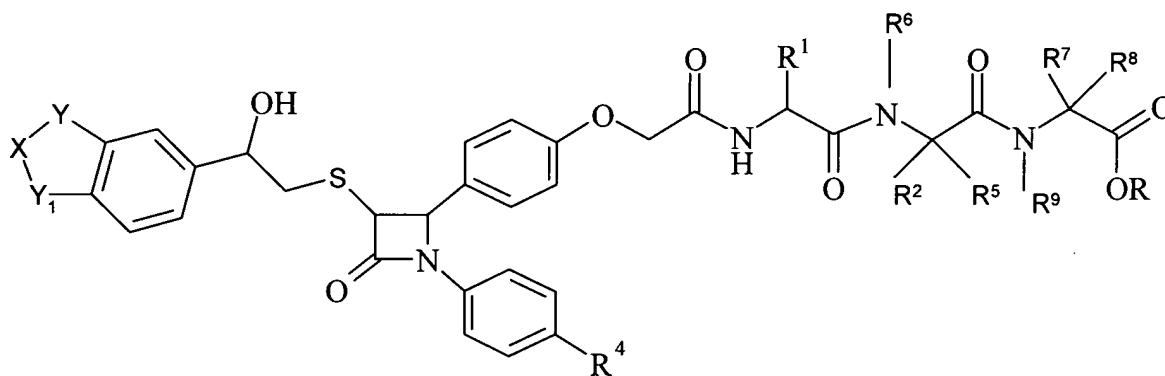
(XI).

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



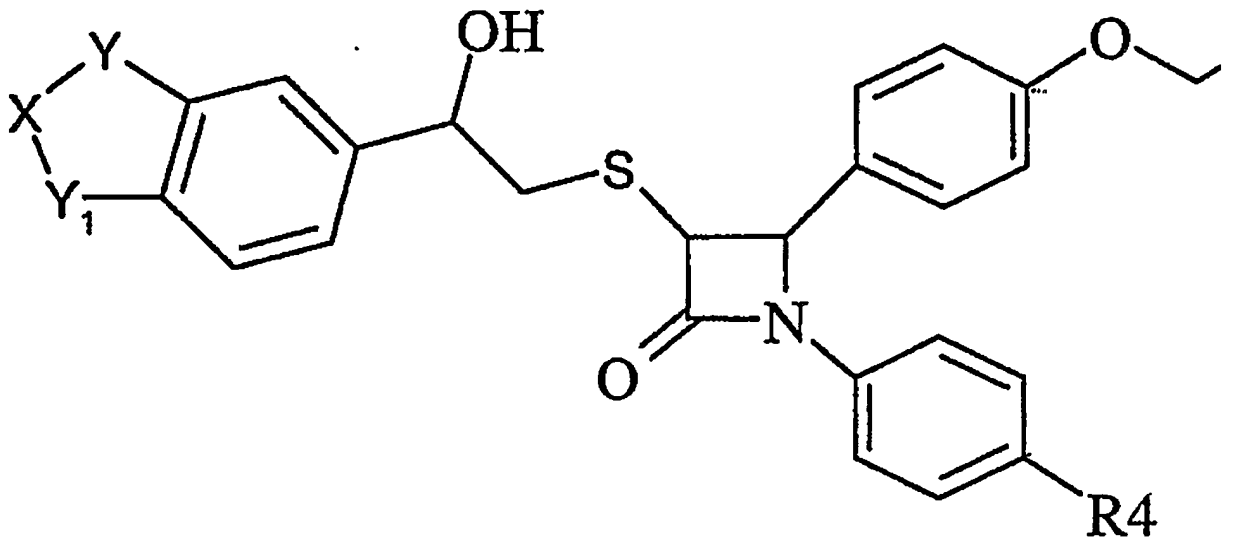
(XII).

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



(XIII)

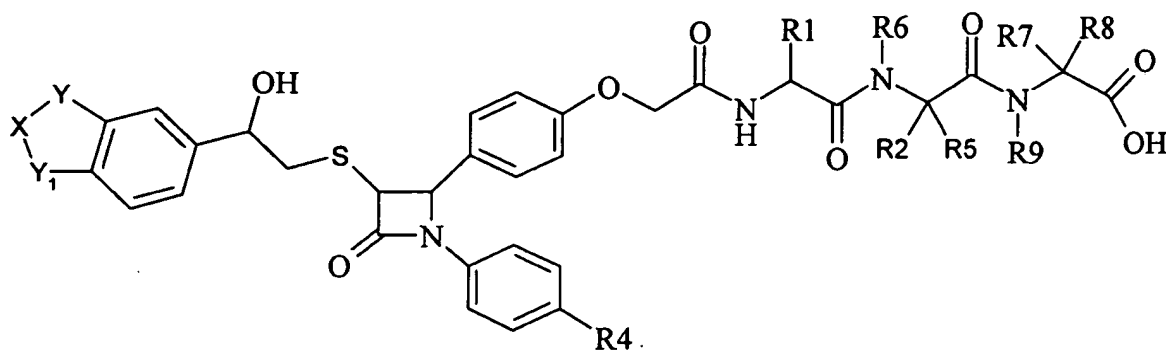
em que o grupo C(O) OR é um grupo éster.



RESUMO

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

A invenção refere-se a compostos da fórmula (I)



(I)

10 e a sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos e pró-drogas dos mesmos, e a seu uso como inibidores de absorção de colesterol no tratamento de hiperlipidemia. A invenção refere-se também a processos para a sua manufatura e a composições contendo os mesmos.