

(11) Número de Publicação: **PT 1862455 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 205/08 (2007.10) **A61K 31/397** (2007.10)
A61P 3/06 (2007.10) **C07C 235/74** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.03.16**

(30) Prioridade(s): **2003.04.01 DE 10314610**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.12.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.12**
079/2009

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM
MAIN DE

(72) Inventor(es):

ERIC GALIA DE
GERHARD JAEHNE DE
WENDELIN FRICK DE
ANDREAS LINDENSCHMIDT DE
STEFANIE FLOHR DE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ÁCIDO 11-((4R,6R)-4,5,6-TRI-HIDROXI-3-(R)-HIDROXI-2-(S)- HIDROXI-
HEXILCARBAMOIL)-UNDECANÓICO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"ÁCIDO 11-((4R, 6R)-4, 5, 6-TRI-HIDROXI-3-(R)-HIDROXI-2-(S)- HIDROXI-HEXILCARBAMOIL)-UNDECANÓICO"

A invenção refere-se a uma difenilazetidina substituída, aos seus sais fisiologicamente aceitáveis bem como a derivados fisiologicamente funcionais.

Já tinham sido descritas difenilazetidinas bem como sua utilização para o tratamento de hiperlipidemia bem como arterioesclerose e hipercolesterolemia (documento WO 02/50027).

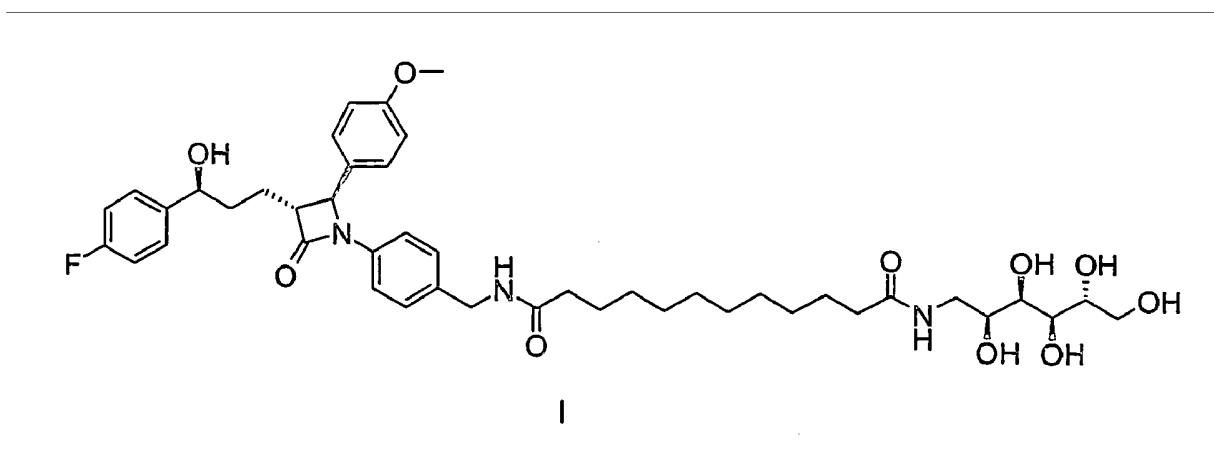
A invenção tinha por objectivo disponibilizar um composto que em contraste com os compostos descritos no documento WO 02/50027 apresenta uma solubilidade significativamente melhorada no intestino delgado superior no estado pré- ou pós-prandial. Através da solubilidade melhorada do composto, é garantida uma disponibilidade superior da substância dissolvida no local de acção e assim uma eficácia melhorada.

De maneira a testar essa solubilidade melhorada, foram utilizados meios de FaSSIF (Fluído Intestinal Simulador de Estado em Jejum) e FeSSIF (Fluído Intestinal Simulador de Estado Alimentado), que reflectem as relações de pH/solubilidade no intestino delgado superior no estado pré- ou pós-prandial.

A invenção tinha, além disso, por objectivo disponibilizar um composto que em contraste com os compostos descritos no documento WO 02/50027 apresenta uma estabilidade superior tanto

em meio ácido (estômago) como também em meio fracamente alcalino (intestino delgado). Esta característica conduz a menos compostos secundários/produtos de cisão que por seu lado podem mostrar efeitos secundários indesejados. A estabilidade superior em meio ácido é porém também de grande vantagem na formulação, uma vez que não é necessário uma cápsula/comprimido resistente a ácidos.

O composto refere-se assim aos compostos da fórmula I



bem como aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são especialmente adequados para aplicações na medicina, relativamente aos compostos de partida ou de base, devido à sua maior solubilidade em água. Estes sais têm de apresentar um anião ou catião farmacologicamente aceitável. Sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis adequados do composto de acordo com a invenção, são sais de ácidos inorgânicos como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico e ácido sulfúrico, bem como de ácidos orgânicos, como por exemplo, ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido

etanossulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanossulfónico, ácido succínico, ácido *p*-toluenossulfónico e ácido tartárico. Sais básicos farmacologicamente aceitáveis adequados são sais de amónio, sais de metais alcalinos (como sais de sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (como sais de magnésio e cálcio), trometamol (2-amino-2-hidroxi-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina, ou etilenodiamina.

Sais com um anião não farmacologicamente aceitável, como por exemplo, trifluoroacetato, pertencem também ao âmbito da invenção, como produtos intermédios úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente aceitáveis e/ou para a utilização em aplicações não terapêuticas, por exemplo, aplicações *in-vitro*.

A designação aqui utilizada de "derivado fisiologicamente funcional" refere-se a todos os derivados fisiologicamente aceitáveis de um composto de acordo com a invenção da fórmula I, por exemplo, um éster, que na administração num mamífero, como por exemplo, o ser humano, se encontra em posição de formar (directa ou indirectamente) um composto da fórmula I ou um metabolito activo deste.

Entre os derivados fisiologicamente funcionais contam-se também profármacos do composto de acordo com a invenção, como por exemplo descrito em H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais profármacos podem ser metabolizados *in vivo* a um composto de acordo com a invenção. Estes profármacos podem ser eles próprios activos ou não.

O composto de acordo com a invenção pode também encontrar-se em diferentes formas polimórficas, por exemplo, como forma amorfa e cristalina polimórfica. Todas as formas polimórficas do composto de acordo com a invenção pertencem ao âmbito da invenção e são um outro aspecto da invenção.

De seguida, todas as referências a "composto(s) de acordo com a fórmula I" referem-se a composto da fórmula I como se descreve anteriormente, bem como aos seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como aqui descrito.

Por um resíduo arilo, entende-se um resíduo fenilo, naftilo, bifenilo, tetra-hidronaftilo, alfa ou beta-tetralona, indanilo ou indan-1-on-ilo.

O(s) composto(s) da formula (I) podem também ser administrados em combinação com outras substâncias activas.

A quantidade que é necessária de um composto de acordo com a fórmula I, de maneira a alcançar o efeito biológico desejado, é dependente de uma série de factores, por exemplo, do composto específico seleccionado, da utilização pretendida, do tipo da administração e do estado clínico do doente. Em geral, a dose diária encontra-se na gama de 0,01 mg até 100 mg (tipicamente de 0,05 mg e 50 mg) por dia por quilograma de peso corporal, por exemplo, 0,1-10 mg/kg/dia.

Formulações de dose individual administráveis por via oral como, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, podem conter, por exemplo, de 1,0 até 1000 mg, tipicamente de 10 até 600 mg. Para a terapia dos estados acima mencionados, os compostos de acordo com a fórmula I podem ser utilizados eles próprios como

composto, de um modo preferido encontram-se porém, com um veículo aceitável, na forma de uma composição farmacêutica. O veículo tem de ser naturalmente aceitável, no sentido que ele tem de ser compatível com os outros componentes da composição e não pode ser prejudicial para a saúde do doente. O veículo pode ser uma substância sólida ou um líquido ou ambos, e é formulado de um modo preferido com o composto, como dose individual, por exemplo, como comprimido, que pode conter de 0,05% até 95% em peso da substância activa. Podem também existir outras substâncias farmacêuticamente activas, inclusivamente outros compostos de acordo com a fórmula I. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de acordo com um dos métodos farmacêuticos conhecidos que consistem no essencial, em que os componentes são misturados com substâncias de veículo e/ou auxiliares farmacologicamente aceitáveis.

Composições farmacêuticas de acordo com a invenção são tais que são adequadas para administração oral e peroral (por exemplo, sublingual), embora a forma de administração mais adequada dependa em cada caso individual do tipo e gravidade do estado a ser tratado e do tipo do composto respectivo utilizado de acordo com a fórmula I. Também pertencem ao âmbito da invenção formulações em drageias e formulações retardadas em drageias. São preferidas formulações resistentes a ácidos e suco gástrico. Revestimentos resistentes ao suco gástrico adequados compreendem acetofalato de celulose, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniónicos de ácido metacrílico e metacrilato de metilo.

Compostos farmacêuticos adequados para a administração oral podem encontrar-se em unidades separadas, como por exemplo,

cápsulas, cápsulas de oblatos, comprimidos para chupar ou comprimidos, que contêm respectivamente uma quantidade determinada do composto de acordo com a fórmula I; como pós ou granulados; como solução ou suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo. Estas composições, como já foi mencionado, podem ser preparadas de acordo com qualquer método farmacêutico adequado, que compreende um passo no qual a substância activa e o veículo (que pode ser constituído por um ou vários componentes adicionais) são colocados em contacto. Em geral as composições são preparadas através da mistura uniforme e homogénea da substância activa com um veículo líquido e/ou sólido finamente dividido, depois da qual o produto, caso seja necessário, é moldado. Assim pode ser preparado, por exemplo, um comprimido, em que um pó ou granulado do composto é comprimido ou moldado, eventualmente com um ou vários componentes adicionais. Os comprimidos prensados podem ser preparados através da compressão do composto na forma livremente fluida, como por exemplo um pó ou granulado, eventualmente misturado com um aglutinante, lubrificante, agente de diluição inerte e/ou um (vários) agentes tensioactivos/dispersantes, numa máquina adequada. Os comprimidos moldados podem ser preparados numa máquina adequada, através de moldagem do composto em pó humidificado com um agente de diluição líquido inerte.

Composições farmacêuticas que são adequadas para uma administração peroral (sublingual), compreendem comprimidos para chupar, que contêm um composto de acordo com a fórmula I com um aromatizante, habitualmente sacarose e goma-arábica ou adraganta, e pastilhas que compreendem o composto numa base inerte como gelatina e glicerina ou sacarose e goma-arábica.

Como outras substâncias activas para os preparados de combinação adequam-se:

Todos os antidiabéticos, que são mencionados, na Roten Liste de 2003, capítulo 12. Eles podem ser combinados com os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em especial para melhorar sinergeticamente a eficácia. A administração da combinação de substância activa pode decorrer através da toma separada das substâncias activas no doente ou na forma de preparados de combinação, em que várias substâncias activas se encontram numa preparação farmacêutica. A maioria das substâncias activas seguidamente indicadas estão publicadas no USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Antidiabéticos compreendem insulina e derivados da insulina, como por exemplo, Lantus® (ver www.lantus.com) ou HMR 1964, insulinas de acção rápida (ver documento US 6221633), derivados de GLP-1, como por exemplo, aqueles que foram publicados no documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, no documento WO 01/04156 de Zealand ou no documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, bem como substâncias activas hipoglicémicas orais. As substâncias activas hipoglicémicas orais compreendem, de um modo preferido, sulfonilureias, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinedionas, inibidores da glucosidase, substâncias inibidoras da fosforilase do glicogénio, antagonistas da glucagona, agonistas da GLP-1, agentes que abrem o canal de potássio, como por exemplo aqueles que foram publicados nos documentos WO 97/26265 e WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inibidores de enzimas hepáticas, que participam na estimulação da gluconeogénese e/ou glicogenólise, moduladores da absorção de glucose, do transporte da glucose e da retro-absorção da glucose, compostos que

modificam o metabolismo das gorduras, como substâncias activas anti-hiperlipidémicas e substâncias activas antilipidémicas, compostos que diminuem a absorção de nutrientes, agonistas de PPAR e PXR e substâncias activas que actuam sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da redutase da HMGCoA como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da absorção de colesterol, como por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um agonista gama de PPAR, como por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com agonista alfa de PPAR, como por exemplo, GW 9578, GW 7647.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma mistura de agonistas alfa/gama de PPAR, como por exemplo GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ou como é descrito nos documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um fibrato, como por exemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de MTP, como por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com inibidor da absorção de ácido biliar (ver, por exemplo, documentos US 6245744 ou US 6221897) como, por exemplo, HMR 1741.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de CETP, como por exemplo, JTT-705.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um adsorvente polimérico de ácido biliar como, por exemplo, colestiramina, colesevelam.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um indutor do receptor de LDL (ver documento US 6342512), como por exemplo, HMR1171, HMR1586.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de ACAT, como por exemplo, avasimibe.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um antioxidante, como por exemplo, OPC-14117.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da lipase de lipoproteína, como por exemplo, NO-1886.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da liase de citrato de ATP, como por exemplo, SB-204990.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da sintetase de esqualeno, como por exemplo, BMS-188494.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um antagonista da lipoproteína(a), como por exemplo, Cl-1027 ou ácido nicotínico.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da lipase, como por exemplo, orlistato.

Numa forma de realização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com insulina.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma sulfonilureia, como por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma biguanida, como por exemplo, metformina.

Ainda numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma meglitinida, como por exemplo, repaglinida.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma tiazolidinediona, como por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos publicados no documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, em especial, 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinil-metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinediona.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor da α -glucosidase, como por exemplo, miglitol ou acarbose.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma substância activa que actua sobre o canal de potássio dependente do ATP das células beta, como por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

Numa forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com mais que um dos compostos acima mencionados, por exemplo, em combinação com uma sulfonilureia e metformina, uma sulfonilureia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfonilureia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

Numa outra forma de realização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com moduladores de CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, *et al.*, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por exemplo, cloridrato de naftalen-1-sulfon-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclo-hexil-metil}-amida (CGP 71683A)), antagonistas de receptor 1 de canabinoíde (ver, por exemplo, documentos EP 0656354, WO 00/15609 ou WO 02/076949), agonistas de MC4 (por exemplo, 1-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-carbox[2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexa-hidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amida; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por exemplo, cloridrato de 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-ureia (SB-334867-A)), agonistas de H3 sal de ácido oxálico de (3-ciclo-hexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetra-hidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por exemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas BP de CRF (por exemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanócito), antagonistas de receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (ver, por exemplo, documento WO 03/15769), agonistas de CCK-A (por exemplo, sal de ácido trifluoroacético do ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclo-hexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525) ou SR-146131 (documento

WO 0244150) ou SSR-125180), inibidores da reabsorção de serotonina (por exemplo, dexfenfluramina), mistura de serotonina e compostos noradrenérgicos (por exemplo, documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por exemplo, sal de ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crescimento, (por exemplo, hormona de crescimento humano), compostos libertadores de hormona de crescimento (6-benziloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de butilo terciário (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (ver, por exemplo, documento EP 0462884) 2 ou 3 moduladores de desacoplamento de proteína, agonistas de leptina (ver, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase (por exemplo, documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por exemplo, documento WO 00/78312), substâncias inibidoras de 11 β -HSD1 (de-hidrogenase de 11-beta-hidroxiesteróides tipo 1) (ver, por exemplo, documento WO 01/90094 ou T.Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), substâncias inibidoras da carboxilase da acetil-CoA (ACC; ver, por exemplo, documento WO 99/46262), substâncias inibidoras da peptidase IV de dipeptidilo (DPP-IV; ver, por exemplo, documento EP 1259246), moduladores de RXR ou agonistas de TR- β .

Numa forma de realização da invenção a outra substância activa é leptina; ver, por exemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Numa forma de realização a outra substância activa é dexanfetamina ou anfetamina.

Numa forma de realização a outra substância activa é fenfluramina ou dexfenfluramina. Ainda numa forma de realização a outra substância activa é sibutramina.

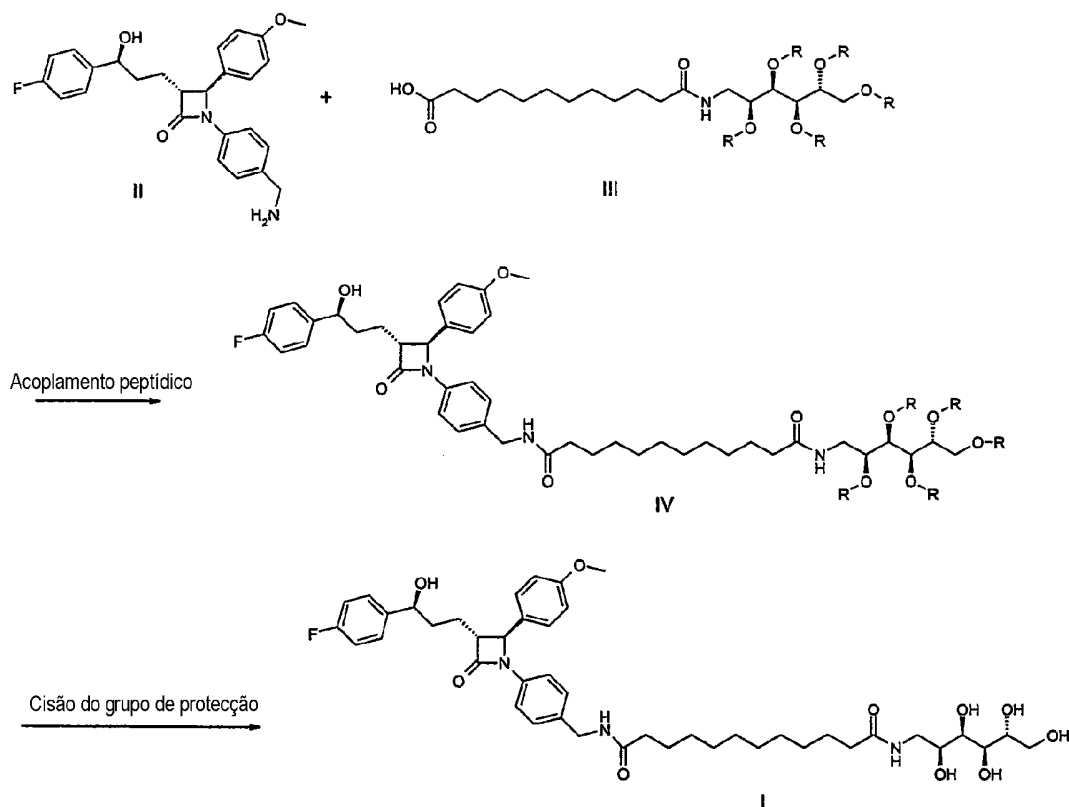
Numa forma de realização a outra substância activa é orlistato.

Numa forma de realização a outra substância activa é mazindol ou fentermina.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são administrados em combinação com fibras, de um modo preferido, fibras insolúveis, (ver, por exemplo, Carob/Caromax[®] (Zunft H J; *et al.*, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax[®] é um produto contendo alfarroba da firma Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). A combinação com Caromax[®] pode decorrer numa preparação, ou através de toma separada de compostos da fórmula I e Caromax[®]. Caromax[®] pode aqui também ser administrado na forma de alimentos como, por exemplo, em produtos de panificação ou barras de cereais.

Entende-se que cada combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção, com um ou vários dos compostos acima mencionados e opcionalmente uma ou várias outras substâncias farmacologicamente activas, está considerada como se encontrando no âmbito de protecção da presente invenção.

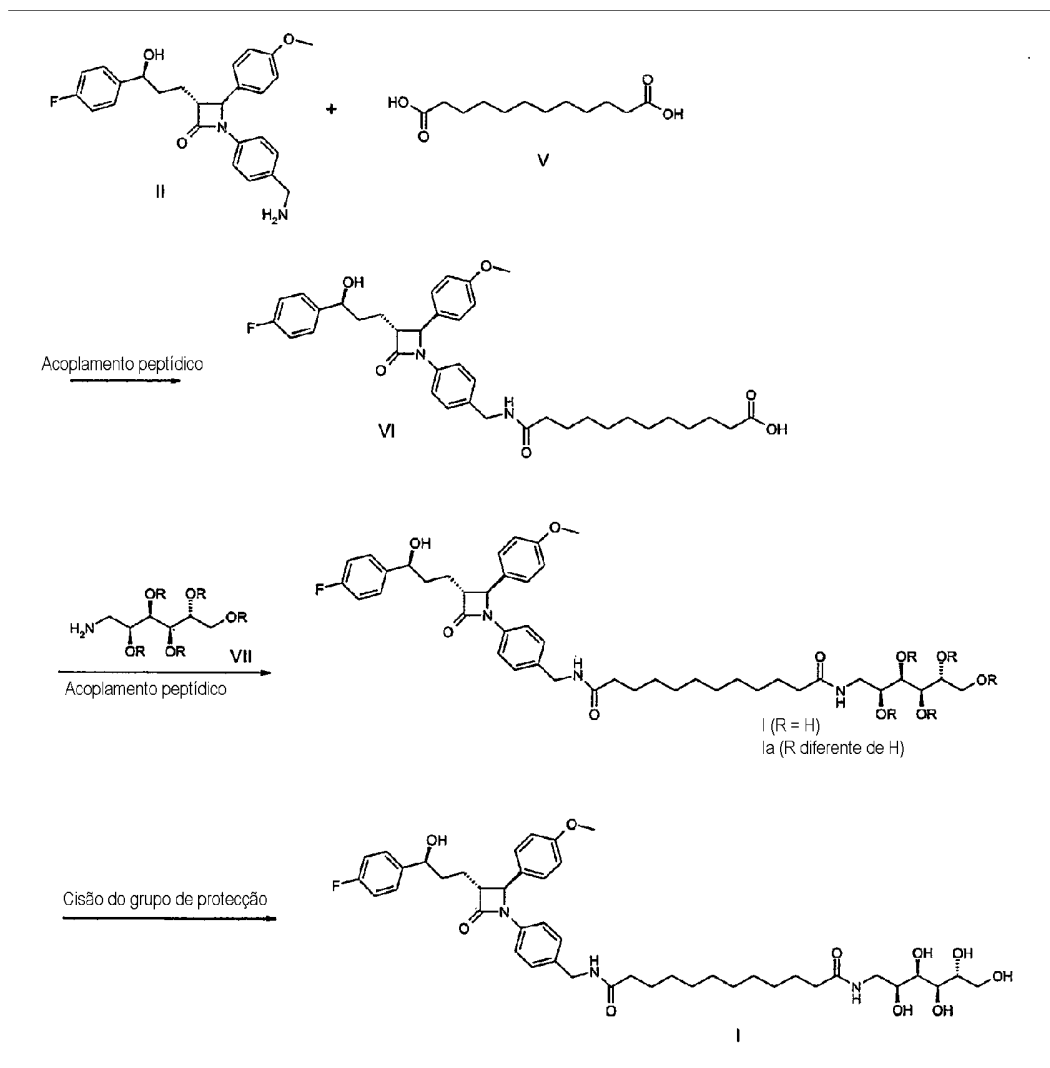
Processo A:



O processo A para a preparação do composto da fórmula I é caracterizado por se converter a amina da fórmula II (ver documento WO 02/50027) no contexto de um acoplamento peptídico, com a monoglucamida do ácido 1,12-dodecanodicarboxílico (fórmula III), em que as funções hidroxilo da parte da glucamina podem estar protegidas com, por exemplo, grupos acilo, como por exemplo, grupos acetilo ou com grupos éter como, por exemplo, grupos éter benzílicos, a um composto da fórmula IV. Para esta conversão pode-se trabalhar, por exemplo, com N-hidroxibenzotriazole (HOBT) e N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) à temperatura ambiente em, por exemplo, dimetilformamida (DMF) como solvente. Também podem ser utilizados outros reagentes de acoplamento peptídico e

solventes ou misturas de solventes (ver, por exemplo, A. Speicher *et al.* Em *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* (1998), 340, 581-583; Y. S. Klausner e M. Bodansky, *Synthesis*, (1972), 453 e seguintes; K. Ishihara *et al.*, *J. Org. Chem.*, 61, 4196 (1996); M. Kunishima *et al.*, *Tetrahedron* 55, 13159-13170 (1999) ou também R. C. Larock: *Comprehensive Organic Transformations*; VCH, New York, 1989, página 981 e seguintes).

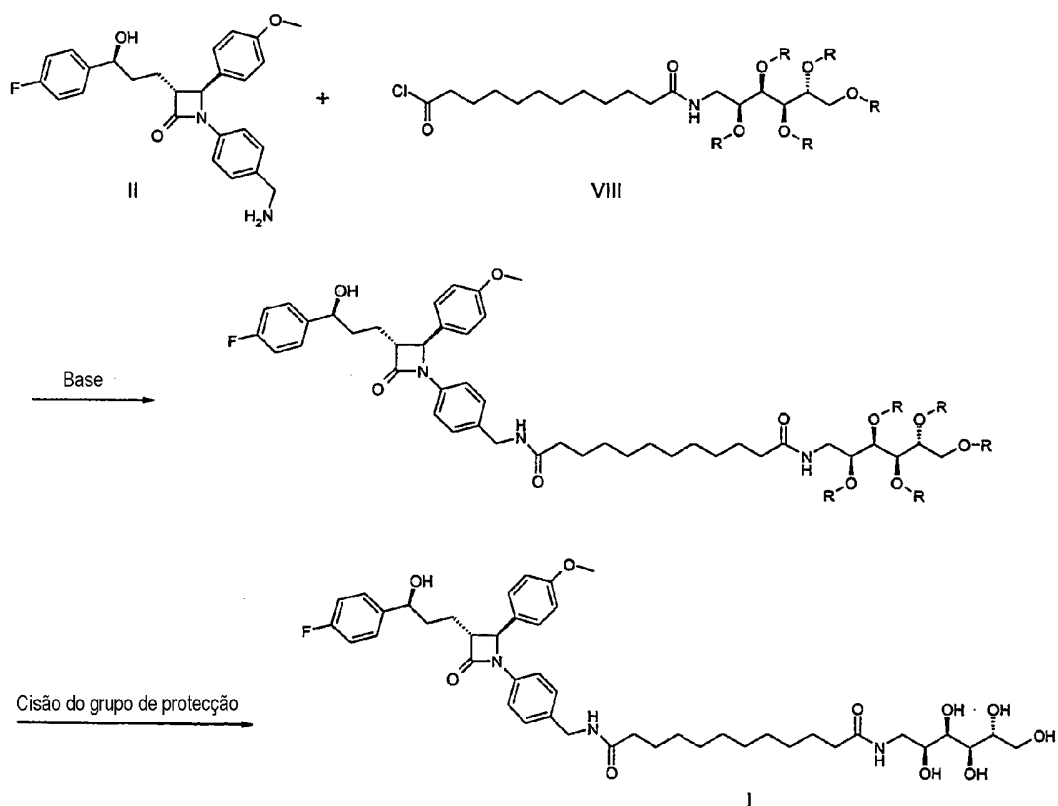
Processo B:



Um outro processo (B) de acordo com a invenção, contém a conversão da amina da fórmula II com ácido

1,12-dodecanodicarboxílico V sob condições de acoplamento peptídico e a posterior conversão do produto da fórmula VI com glucamina VII, cujas funções hidroxilo podem estar providas com grupos de protecção (por exemplo, grupos de protecção acetilo ou grupos de protecção benzilo), de novo sob condições de acoplamento peptídico, ao composto da fórmula I ou ao composto Ia provido correspondentemente com grupos de protecção. Num outro passo, os grupos de protecção podem ser hidrolizados sob condições fracamente básicas, por exemplo, amoníaco aquoso diluído, ou hidrogenoliticamente (por introdução de grupos de protecção de éter benzílico) de maneira a originarem o composto da fórmula I.

Processo C:



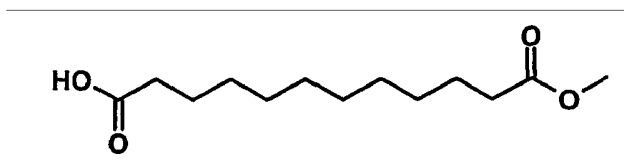
Num outro processo C de acordo com a invenção, a amina da fórmula II é colocada em reacção com um halogeneto ácido, por exemplo, o cloreto do ácido 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanóico VIII em, por exemplo, piridina ou em diclorometano com ou sem adição de base amina à temperatura ambiente. As funções hidroxilo da parte glucamina estão aqui, de maneira vantajosa, providas com os grupos de protecção acima mencionados e podem ser hidrolizados depois do acoplamento à amina da fórmula Ia.

Além disso, a invenção refere-se aos produtos intermédios das fórmulas III, IV e VIII, em que R é igual a acilo, por exemplo, acetilo ou benzoílo, ou em que R é igual a aralquilo, alquilo ou arilo, por exemplo, benzilo.

Exemplo I

Processo A1:

1.) Éster monometílico do ácido dodecanodióico

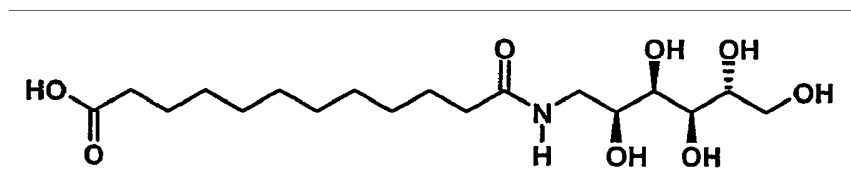


4,6 g (20 mmole) de ácido dodecanodióico são dissolvidos sob aquecimento em 40 mL de THF seco, misturados lentamente com 0,73 mL (10 mmole) de cloreto de tionilo e agita-se 30 minutos à temperatura ambiente. De seguida são adicionados lentamente

0,8 mL (20 mmole) de metanol seco e agita-se 4 horas à temperatura ambiente; a mistura é depois deixada em repouso 4 dias à temperatura ambiente. A TLC mostra que de seguida não há posterior conversão; a mistura reaccional é concentrada em vácuo, o resíduo é agitado em água (banho de ultrassons). O precipitado é filtrado por sucção, lava-se com água e filtra-se de novo por sucção. O resíduo húmido é agitado com diclorometano (banho de ultrassons), filtra-se através de um filtro de pregas, lava-se com diclorometano e o filtrado é concentrado em vácuo. Obtém-se o éster monometílico do ácido dodecanodióico (3,09 g) num rendimento de 63%. Peso molecular: 244,34; espectro de massa: 245,4 (M+H⁺).

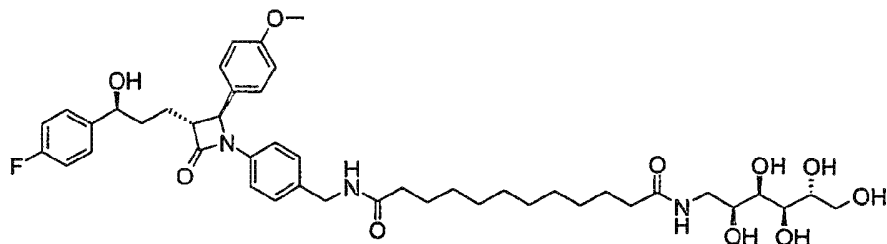
2.) Síntese de 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoato de metilo: 3,07 g (12,6 mmole) de éster monometílico do ácido dodecanodióico são dissolvidos à temperatura ambiente em 30 mL de DMF seco, mistura-se com 2,2 g (12,1 mmole) de glucamina, 1,9 g (12,4 mmole) de HOBt e 2,4 g (12,5 mmole) de EDC e agita-se à temperatura ambiente durante 6 horas. Deixa-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. No dia seguinte a TLC mostra conversão completa. A mistura reaccional é concentrada em vácuo e seca-se em alto vácuo. O resíduo é agitado em água (banho de ultrassons), filtra-se por sucção, lava-se com água e filtra-se por sucção. O produto bruto húmido é agitado em diclorometano, filtra-se por sucção, lava-se com diclorometano e seca-se. Obtém-se 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoato de metilo. 4,45 g (90% de rendimento). Peso molecular: 407,51; espectro de massa: 408,20 (M+H⁺).

3.) Síntese de ácido 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanóico (III; R = H):



4,45 g (10,9 mmole) de 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoato de metilo são suspensos à temperatura ambiente em 75 mL de etanol seco, mistura-se com 25 mL de água e 2,2 g de KOH (a 85%) (33 mmole). Depois de 2 horas de agitação a 80 °C, a TLC mostra conversão completa. A mistura reaccional é concentrada em vácuo; o resíduo é dissolvido em água e acidifica-se com ácido clorídrico concentrado. O produto bruto que precipita é filtrado por sucção, lava-se com água e filtra-se por sucção. O produto bruto húmido é recristalizado de aproximadamente 100 mL de etanol, filtra-se a quente e precipita-se em banho de gelo. Filtra-se o precipitado por sucção, lava-se com etanol e seca-se. Obtém-se 2,2 g (51%) de ácido 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanóico. Peso molecular: 393,48; espectro de massa: 394,28 (M+H⁺).

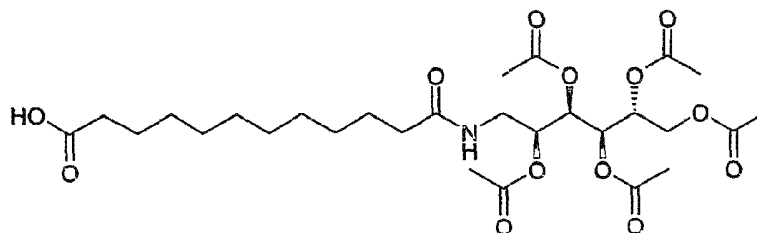
4.) Síntese de 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilamida((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)-amida do ácido dodecanodióico (I):



0,63 g (1,45 mmole) da benzilamina II (preparação ver documento DE 10064398) e 0,65 g (1,65 mmole) da monoamida de diácido (ver acima) são dissolvidos sob ligeiro aquecimento em 15 mL de DMF seco, mistura-se com 0,25 g (1,63 mmole) de HOBT e 0,31 g (1,67 mmole) de EDC e agita-se 4 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional é deixada em repouso durante a noite à temperatura ambiente. Na manhã seguinte a TLC mostra conversão completa. A mistura reaccional é concentrada em vácuo e o resíduo é seco em alto vácuo. O resíduo é agitado em água (banho de ultrassons), filtra-se por sucção, lava-se com água e filtra-se por sucção. O produto bruto é recristalizado de isopropanol. O cristalizado é ainda agitado com água, filtra-se por sucção e seca-se. Obtém-se 0,38 g (32%) de 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilamida((2S;3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)-amida do ácido dodecanodióico (I). Peso molecular: 809,97; espectro de massa: 810,49 (M+H⁺).

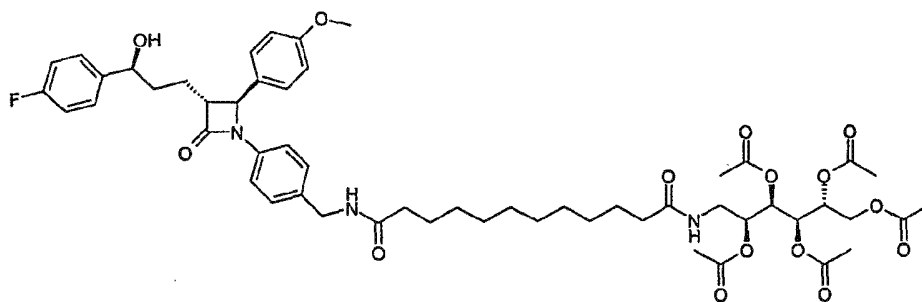
Processo A2:

1.) Ácido 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentacetoxi-hexilcarbamoil)-undecanóico (III; R = acetilo):



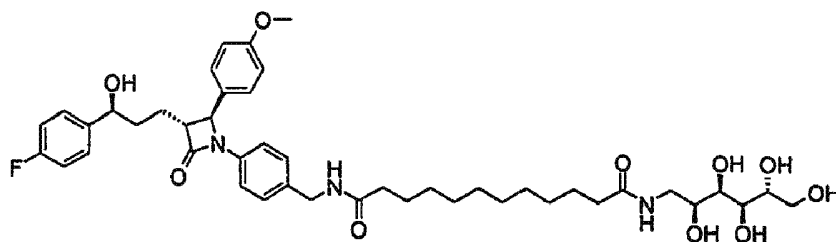
0,4 g de ácido 11-((4R,6R)-4,5,6-tri-hidroxi-3-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanóico (III; R = H) são misturados à temperatura ambiente com 3 mL de piridina seca e 3 mL de anidrido acético e agita-se 4 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a reação a mistura reaccional é misturada com água e concentrada em vácuo. O resíduo é agitado com um pouco de água e filtra-se. O resíduo do filtro é lavado com água e de seguida seca-se em vácuo. Obtém-se 0,56 g de ácido 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentacetoxi-hexilcarbamoil)-undecanóico. Peso molecular: 603,66; espectro de massa: 604,22 ($M+H^+$).

2.) Acetato de (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetracetoxi-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilcarbamoil}-undecanoilamino)-hexilo (IV; R = acetilo):



87 mg da amina II são dissolvidos à temperatura ambiente em 3 mL de dimetilformamida seca e mistura-se com 120 mg do ácido carboxílico acima descrito, 31 mg de N-hidroxi-benzotriazole e 39 mg de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida. A mistura reaccional é agitada durante a noite à temperatura ambiente e depois concentrada em vácuo. O resíduo é retomado em acetato de etilo, a fase orgânica é lavada com água e seca-se sobre sulfato de magnésio. De seguida filtra-se e o filtrado é concentrado em vácuo. Obtém-se 90 mg de acetato de (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetracetoxi-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilcarbamoil}-undecanoilamino)-hexilo. Peso molecular: 1020,16.

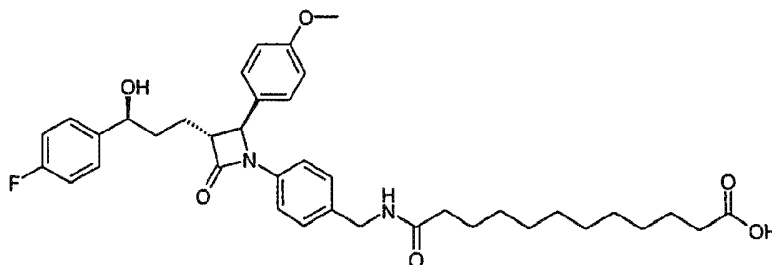
3.) 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilamida ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)-amida do ácido dodecanodióico (I):



90 mg do composto acima descrito são tratados com guanidina numa mistura de etanol e diclorometano. Obtém-se o derivado de glucamina I com o peso molecular de 809,97.

Processo B:

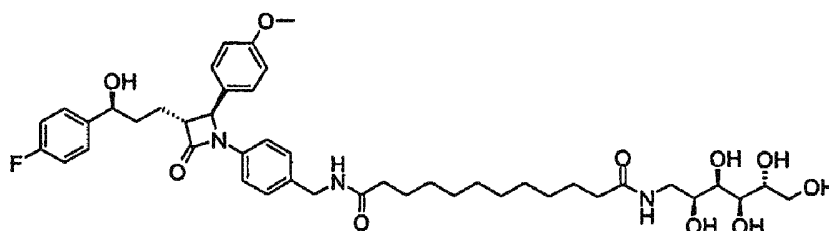
1.) Ácido 11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilcarbamoil}-undecanóico (VI):



A uma solução de 371 mg de ácido dodecanodióico, 63 µL de diisopropilcarbodiimida, 55 mg de hidroxibenzotriazole em 2 mL

de dimetilformamida, adiciona-se uma solução de 70 mg da amina I, 23 µL de trietilamina em 1 mL de dimetilformamida e agita-se 12 horas à temperatura ambiente. A solução reaccional é concentrada e separada através de HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, água (0,1% de ácido trifluoroacético)/acetonitrilo (0,1% de ácido trifluoroacético) = 80/20 -> 10/90). Obtém-se o produto com um peso molecular de 646,81 (C₃₈H₄₇F₁N₂O₆); espectro de massa (ESI) 647,35 (M + H⁺)

2.) 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilamida((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexil)-amida do ácido dodecanodióico (I):

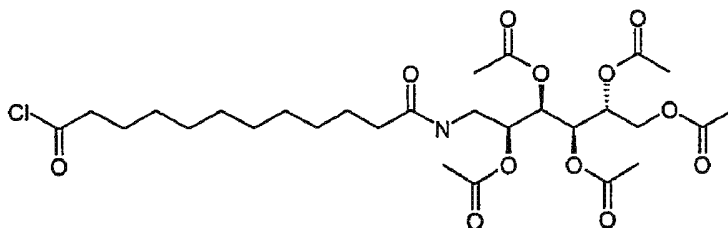


Como foi anteriormente descrito para outras reacções de acoplamento, a conversão do ácido VI com glucamina (VII; R = H) e HOBT/EDC em DMF origina o composto I (R = H).

Se em lugar da glucamina for utilizado um derivado de glucamina protegido, por exemplo, VII (R = acetilo) obtém-se o composto Ia com R = acetilo.

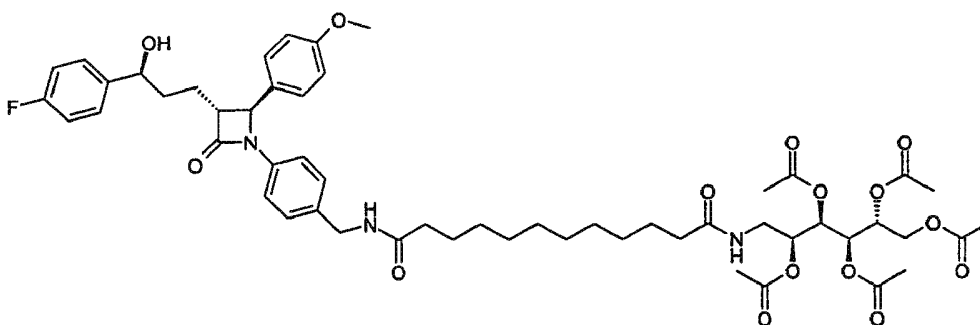
Processo C:

1.) Acetato de (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetracetoxi-6-(11-clorocarbonil-undecanoilamino)-hexilo (VIII; R = acetilo):



O composto da fórmula III (R = acetilo) é dissolvido em tetra-hidrofurano e mistura-se lentamente com cloreto de tionilo; agita-se 1 hora à temperatura ambiente. Depois a solução reaccional é concentrada em vácuo e o produto bruto utilizado no passo seguinte.

2.) Acetato de (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetracetoxi-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-azetidín-1-il]-benzilcarbamoil}-undecanoilamino)-hexilo (IV; R = acetilo):



O cloreto de ácido acima representado é misturado numa mistura de piridina e diclorometano à temperatura ambiente com a amina I e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. O tratamento origina a amida IV com R = acetilo.

O composto da fórmula I de acordo com a invenção foi testado relativamente à sua eficácia com o método de seguida descrito:

Influência da absorção de colesterol + excreção de ácido ³H-taurocólico com base na excreção fecal no murganho, rato ou criceto

Murganhos NMRI, ratos Wistar ou cricetos Golden Syrian (em grupos de N=4-6) são mantidos sob dieta convencional (altromina, local (válvula)) em metabolismo fixo. Na tarde antes da toma do marcador radioactivo (¹⁴C-colesterol) os animais são colocados em jejum e adaptados a grelhas.

24 horas antes da aplicação peroral da refeição teste (¹⁴C-colesterol em Intralipid[®] 20, Pharmacia-Upjohn) os animais são marcados adicionalmente de forma subcutânea com ³H-TCA (ácido taurocólico) (por exemplo, 1 µCi/murganho até 5 µCi/rato)

Teste de absorção de colesterol: 0,25 mL/murganho de Intralipid[®] 20 (Pharmacia- Upjohn) ((fortificação com 0,25 µCi de ¹⁴C-colesterol em 0,1 mg de colesterol) são administrados de forma peroral com a sonda de garganta.

As substâncias teste são utilizadas de forma separada em 0,5%/(metilcelulose (Sigma)/5% solutol (BASF, Ludwigshafen) ou em veículo adequado.

O volume de aplicação da substância teste consiste em 0,5 mL/murganho. A substância teste é aplicada imediatamente antes da refeição teste (Intralipid com marcador ^{14}C -colesterol) (teste de absorção de colesterol).

As fezes são recolhidas durante 24 horas: a eliminação fecal de ^{14}C -colesterol e ^3H -ácido taurocólico (TCA) é determinada depois de 24 horas.

Os fígados são retirados, homogeneizados e queimam-se aliqotas no oximato (modelo 307, Packard) para a determinação da quantidade de ^{14}C -colesterol absorvida/reabsorvida.

Avaliação:

Amostras de fezes:

Determinar o peso total, encher até volume conhecido com água, depois homogeneizar, secar aliqota e queimar no oximato (modelo 307, Packard para queima das amostras marcadas radioactivamente): A quantidade de ^3H - H_2O e ^{14}C - CO_2 radioactivo é extrapolada sobre a quantidade excretada de ^3H -ácido taurocólico ou ^{14}C -colesterol (técnica de isótopos duplos). Os valores de ED_{200} são interpolados como dose, a partir de uma curva de eficácia de dose, como aquelas doses que duplicam a excreção de TCA ou colesterol, relativamente a um grupo de controlo tratado no mesmo período de tempo.

Amostras de fígado:

A quantidade de ^{14}C -colesterol absorvida no fígado é relativa à dose aplicada. Os valores de ED_{50} são interpolados a partir de uma curva de eficácia de dose, como aquela dose que diminui para metade (50%) a absorção de ^{14}C -colesterol no fígado, relativamente a um grupo de controlo

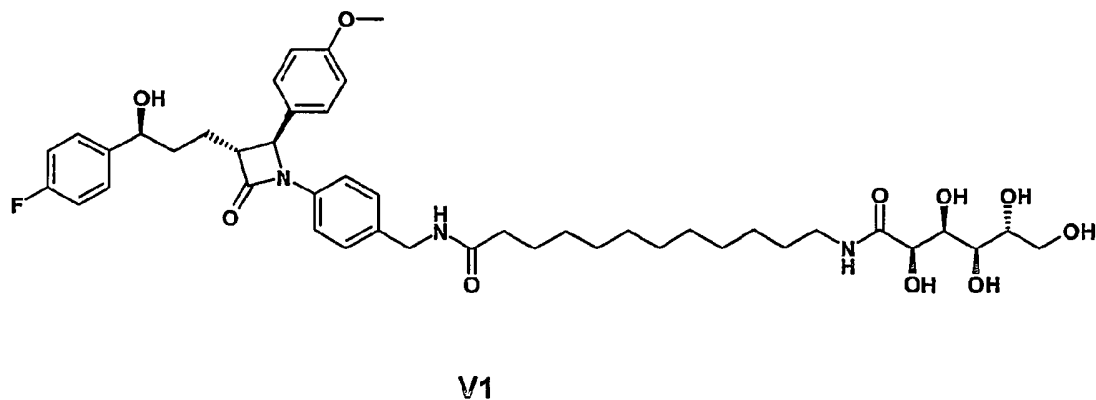
O seguinte valor de ED_{50} documenta a actividade do composto da fórmula I de acordo com a invenção

Exemplo N°	ED_{50} (fígado) [mg/murganho]
I	0,005

A partir da tabela é passível de se fazer a leitura que o composto da fórmula I possui uma muito boa actividade de diminuição do colesterol.

A solubilidade do composto I bem como a do composto de comparação V1 foi testada como se segue:

Como composto de comparação foi seleccionado o composto estruturalmente mais semelhante do documento W002/50027:



0,5 mg do composto a ser testado foram pesados de forma exacta num Eppendorf-Cap e misturados com 0,5 mL do solvente respectivo (tampão aquoso). O Eppendorf-Cap foi então colocado num termomisturador e agitado a 25 °C durante 4 horas com 1400 rpm/min.

Depois colocou-se o Eppendorf-Cap numa centrífuga. Depois da centrifugação utilizou-se uma aliquota do sobrenadante para determinar a quantidade dissolvida através de análise de HPLC/UV. A tabela seguinte mostra os resultados aqui alcançados:

	Exemplo 1	V1
Relações de pH	Solubilidade em µg/mL	Solubilidade em µg/mL
Água (pH)	3 (6,8)	< 1
pH 1,2	3	< 1
pH 4,5	4	< 1
pH 6,8	2	< 1
pH 8,0	2	< 1
FaSSIF	28	5
FeSSIF	454	18

Nos solventes fisiológicos FaSSiF e FeSSiF (composição e processo de preparação ver (*Physiologically based dissolution tests - Experiences with poorly soluble drugs*) Testes de dissolução sobre base fisiológica - Experiências com medicamentos fracamente solúveis), Janeiro de 2000, Shaker-Verlag, ISBN:3-8265-6962-8) foi determinada a solubilidade do exemplo 1 com 28 e 454 µg/mL, enquanto os valores correspondentes para V1 foram 5 ou 18 µg/mL. Esta solubilidade significativamente diferente pôde também ser confirmada numa repetição dos testes (43/290 µg/mL relativamente a 6/20 µg/mL).

O composto da fórmula I de acordo com a invenção é assim 6 até 16 vezes melhor solúvel que o composto de comparação da fórmula V1. O composto da fórmula I de acordo com a invenção apresenta assim uma disponibilidade superior na forma dissolvida no local activo. Doses eventualmente superiores podem aqui, também, ao contrário das substâncias pouco solúveis, estar ainda disponíveis para interacção completa com o sistema de transporte correspondente. Partindo de um volume disponível de 250 mL (Biopharmaceutical Classification System) são solúveis doses de até ~100 mg, enquanto que em V1, no melhor dos casos, apenas seriam solúveis doses na gama de 5 mg (no pior dos casos apenas mesmo: 1,25 mg).

A estabilidade do composto I bem como a do composto de comparação V1 em solução foi testada como se segue:

A estabilidade do composto I dissolvido bem como de V1 dissolvido foi determinada em tampões aquosos na gama de pH de 1,2 - 8,0. 1 mg do composto respectivo foi pesado num balão de medida de 5 mL. Para a solubilização da substância foi utilizada

uma pequena quantidade de acetonitrilo. Depois perpez-se com o tampão aquoso até à marca. Depois da centrifugação do composto precipitado foi testado o sobrenadante límpido durante 24 horas a 37 °C relativamente à estabilidade em solução. A avaliação das amostras decorreu por meio de HPLC/UV. Os resultados obtidos com o exemplo I e V1 são de retirar da tabela seguinte:

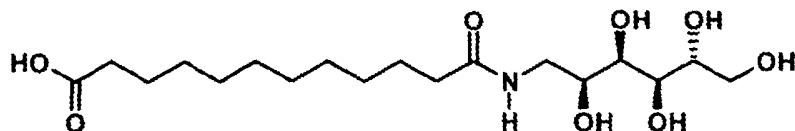
	Exemplo I	V1
relações de pH	Crescimento percentual da área das impurezas	Crescimento percentual da área das impurezas
pH 1,2	4,9	13,3
pH 6,8	0	0,5
pH 8,0	0,2	4,6

O composto da fórmula I de acordo com a invenção é assim, em função do valor de pH, pelo menos 2,7 vezes mais estável que V1 e forma assim menos produtos secundários que V1. Quantidades mais pequenas em produtos secundários com efeito sistémico significa um potencial mais pequeno para efeitos secundários indesejados.

Lisboa, 15 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Produto intermediário da fórmula I,



Lisboa, 15 de Abril de 2009

RESUMO

"ÁCIDO 11-((4R,6R)-4,5,6-TRI-HIDROXI-3-(R)-HIDROXI-2-(S)-
HIDROXI-HEXILCARBAMOIL)-UNDECANÓICO"

A invenção refere-se ao produto intermediário da fórmula

