

MODULADORES DEL RECEPTOR X FARNESOIDE**Antecedentes**

El receptor X farnesoide (FXR) es un receptor nuclear que funciona como sensor de los ácidos biliares, controlando la homeostasia de los ácidos biliares. El FXR se expresa en diversos órganos y ha demostrado estar implicado en muchas enfermedades y afecciones, tales como enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, enfermedades intestinales y enfermedades cardíacas, y en procesos biológicos, incluyendo el metabolismo de la glucosa, el metabolismo de la insulina y el metabolismo de los lípidos. Un número de ácidos biliares naturales son moduladores de FXR y son capaces de regular enfermedades y afecciones mediadas por FXR (Gioiello, et al., 2014 Curr. Top. Med. Chem. 14, 2159). Por ejemplo, los ácidos biliares naturales, tales como el ácido quenodesoxicólico (CDCA), el ácido desoxicólico (DCA), el ácido litocólico (LCA) y los conjugados con taurina y glicina de los mismos sirven como ligandos de FXR.

También se han descrito como moduladores de FXR los derivados de los ácidos biliares naturales. La Patente Europea n.º 0312867 describe derivados de 6-metilo de los ácidos biliares naturales, tales como el ácido ursodesoxicólico, el ácido ursocólico, el ácido quenodesoxicólico y el ácido cólico. El documento WO 2002/75298 divulga el ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (en lo sucesivo también citado como ácido as 6-etil-quenodesoxicólico o 6-ECDCA), sales, solvatos y conjugados con aminoácidos del mismo como moduladores de FXR, que pueden

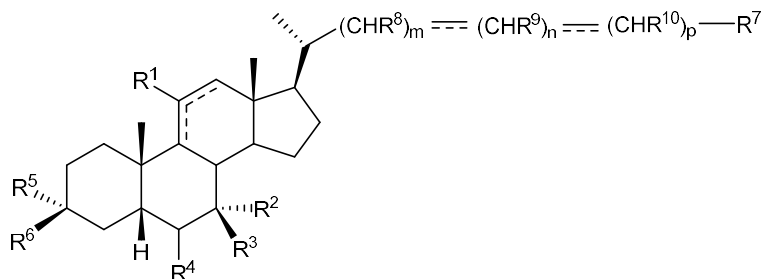
usarse para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por FXR.

Sin embargo, es de sobra conocido que los ácidos biliares naturales y los derivados de ácidos biliares modulan no solo otros receptores de hormonas nucleares, sino que también son moduladores para el receptor acoplado a proteína G (GPCR), TGR5. La selectividad por el receptor es un problema relacionado con el desarrollo de un compuesto terapéutico dirigido a modular un receptor de hormona nuclear, tal como FXR. Un compuesto terapéutico no selectivo puede comportar un riesgo aumentado de efectos secundarios. Otros obstáculos a superar en el desarrollo de un compuesto terapéutico incluyen un perfil farmacéutico no adecuado, problemas de seguridad, tales como toxicidad (por ejemplo, hepática) e interacciones fármaco-fármaco no deseadas.

Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de moduladores de FXR selectivos adicionales adecuados para el desarrollo de fármacos, por ejemplo, un compuesto que sea selectivo frente a otros receptores nucleares y/o que no active de manera significativa el GPCR de ácidos biliares, TGR5.

Sumario

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que modulen a FXR. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



(I),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

5 R² y R³ son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH o R² y R³ tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

10 R⁴ es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ o halógeno o R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

15 R⁷ es OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

20 R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH o R⁸ y R⁹ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S o R⁹ y R¹⁰

tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

5 m es 0, 1 o 2;

 n es 0 o 1;

 p es 0 o 1; y

 == es un enlace sencillo o doble, a condición de que cuando cada == es un enlace sencillo, la suma de m, n y p es
10 2, R¹ es OH y R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H, por lo que R⁷ no es CO₂H.

 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente
15 aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

 La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por FXR, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una
20 cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

 La presente invención también posibilita la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por FXR, en donde el medicamento comprende
25 un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

 La presente invención proporciona además composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, para su uso en el

tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por FXR, en donde la composición comprende un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido normalmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o ensayo de la presente
10 invención pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

15 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

Definiciones

A continuación se recogen ciertos términos usados en la
20 memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "un compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, Id o cualquier compuesto divulgado
25 explícitamente en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un resto de hidrocarburo de cadena lineal o

ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁-C₄" se refiere a un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

El término "alquenilo" se refiere a un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquenilo" abarca los isómeros tanto *trans* como *cis* del doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de restos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 2-hexenilo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de restos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo, 5-but-1-en-3-inilo y 3-hexinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, isopropiloxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi y pentoxi.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el resto indicado puede estar o no sustituido y cuando está sustituido, está mono, di o trisustituido, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes. En algunos casos, el sustituyente es halógeno u OH.

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbocíclico" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable que tenga el número de carbonos especificados, pudiendo estar cualquiera de estos saturado, insaturado o ser aromático. El anillo carbocíclico incluye cicloalquilo y arilo. Por ejemplo, se pretende que un anillo carbocíclico C₃-C₈ incluya un anillo monocíclico o bicíclico que tenga 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y fenilo.

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclo", "heterocíclico" o "grupo heterocíclico" incluye cualquier estructura de anillo (saturada, insaturada o aromática) que contenga al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O o S). Heterociclo incluye heterocicloalquilo y heteroarilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen pero sin limitación, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetrahidropirano, azetidina y tetrahidrofurano. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo,

metilendioxfenilo, morfolinilo, piridinilo, piridilo y pirimidinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de uno solo o de
5 múltiples anillos (por ejemplo, anillos condensados, puenteados o espiro) no aromático saturado o insaturado que tenga de 3 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₆). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
10 cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un monociclo o bicíclico (anillos condensados, puenteados o espiro) no aromático saturado o insaturado de 3-8 miembros
15 que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N o S), a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo,
20 imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo y tetrahidrotiopiranilo y similares.

25 Tal como se usa en el presente documento, cualquier resto citado que incluya, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, etc. puede estar opcionalmente sustituido.

La expresión "modulador de FXR" se refiere a cualquier compuesto que interactúe con el receptor FXR. La interacción no está limitada a un compuesto que actúe como antagonista, agonista, agonista parcial o agonista inverso del receptor FXR. En una realización, el compuesto de la invención actúa como antagonista del receptor FXR. En otro aspecto, el compuesto de la invención actúa como agonista del receptor FXR. En otro aspecto, el compuesto de la invención actúa como agonista parcial del receptor FXR. En otro aspecto, el compuesto de la invención actúa como agonista inverso del receptor FXR.

"Solvato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una forma de adición de disolvente de un compuesto de la invención que contiene cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. En caso de que el disolvente sea agua, el solvato formado es un hidrato y cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "conjugados con aminoácidos" se refiere a conjugados de un compuesto con cualquier aminoácido adecuado. La taurina (-NH(CH₂)₂SO₃H), la glicina (-NHCH₂CO₂H) y la sarcosina (-N(CH₃)CH₂CO₂H) son ejemplos de conjugados de aminoácidos. Los

conjugados con aminoácidos adecuados de los compuestos tienen la ventaja añadida de una integridad potenciada en la bilis o en los fluidos intestinales. Los aminoácidos adecuados no se limitan a taurina, glicina y sarcosina.

5 Tal como se define en el presente documento, el término "metabolito" se refiere a derivados glucuronidados y sulfatados de los compuestos descritos en el presente documento, en donde se unen uno o más restos de ácido glucurónico o de sulfato al compuesto de la invención. Los
10 restos de ácido glucurónico pueden unirse a los compuestos a través de enlaces glucosídicos con los grupos hidroxilo de los compuestos (por ejemplo, 3-hidroxilo, 7-hidroxilo, 11-hidroxilo y/o el hidroxilo del grupo R⁷). Los derivados sulfatados de los compuestos pueden formarse mediante
15 sulfatación de los grupos hidroxilo (por ejemplo, 3-hidroxilo, 7-hidroxilo, 11-hidroxilo y/o el hidroxilo del grupo R⁷). Los ejemplos de metabolitos incluyen, pero sin limitación, 3-O-glucurónido, 7-O-glucurónido, 11-O-glucurónido, 3-O-7-O-diglucurónido, 3-O-11-O-triglucurónido, 7-O-11-O-
20 triglucurónido y 3-O-7-O-11-O-triglucurónido de los compuestos descritos en el presente documento y 3-sulfato, 7-sulfato, 11-sulfato, 3,7-bisulfato, 3,11-bisulfato, 7,11-bisulfato y 3,7,11-trisulfato de los compuestos descritos en el presente documento.

25 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de un compuesto de la invención, en donde el compuesto parental se modifica formando sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero

sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos, tales como aminas; sales de álcalis u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen
5 las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, las derivadas de ácidos inorgánicos y
10 orgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano-sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glocoliarsanílico, hexilresorcínico,
15 hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico,
20 propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico y toluenosulfónico.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se conoce en la técnica e incluye, por ejemplo, materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales
25 como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en portar o transportar cualquier composición concreta de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador es "aceptable" en el sentido de ser compatible con

los demás ingredientes de una composición concreta y no lesivo para el paciente. En determinadas realizaciones, un portador farmacéuticamente aceptable es no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como

5 portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y fécula de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil-celulosa

10 en polvo; (4) tragacantos; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10)

15 glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua

20 apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una "composición" o "composición farmacéutica" es una

25 formulación que contiene un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos del mismo. En una realización, la composición farmacéutica se encuentra en una forma farmacéutica a granel o unitaria. La forma farmacéutica unitaria es cualquiera de una serie de formas que incluyen,

por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba simple en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación de un compuesto de la invención o sales del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía según el tratamiento concreto implicado. Un experto en la materia apreciará que puede ser necesario efectuar variaciones rutinarias de la dosis, dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosis también dependerá de la vía de administración. Se contempla una diversidad de vías, incluyendo oral, ocular, oftálmica, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para una administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta solicitud incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En otra realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que sean necesarios.

El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aliviar, disminuir, reducir, eliminar, modular o mejorar, es decir, provocar la regresión de la patología o afección.

El término "prevenir", tal como se usa en el presente documento, se refiere a detener por completo o prácticamente por completo la aparición de una patología o afección en un paciente o sujeto, especialmente cuando el paciente o sujeto tiene predisposición o se encuentra en riesgo de contraer una

patología o afección. Prevenir también puede incluir inhibir, es decir, detener el desarrollo de una patología o afección y aliviar o mejorar, es decir, provocar la regresión de la patología o afección, por ejemplo, cuando pueda estar ya
5 presenta la patología o la afección.

La expresión "reducir el riesgo de", tal como se usa en el presente documento, se refiere a reducir la posibilidad o probabilidad de que se produzca una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad inflamatoria y/o una
10 enfermedad metabólica en un paciente, especialmente cuando el sujeto tiene predisposición a que esto se produzca.

"Terapia combinada" (o "co-terapia") se refiere a la administración de un compuesto de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento
15 específico previsto para proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos (es decir, el compuesto de la invención y al menos un segundo agente). El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, la acción farmacocinética o farmacodinámica
20 conjunta resultante de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente a lo largo de un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada).
25 Se pretende que, aunque generalmente no sea el caso, la "terapia combinada" pueda abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que de manera incidental y arbitraria dan como resultado las combinaciones de la presente solicitud.

Se pretende que la "terapia combinada" abarque la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la

5 administración de estos agentes terapéuticos o de al menos dos de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede conseguir, por ejemplo, administrando al sujeto una cápsula individual que tenga una proporción fija

10 de cada uno de los agentes terapéuticos o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada uno de los agentes terapéuticos se puede efectuar por cualquier vía adecuada incluyendo, pero sin

15 limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana de la mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, puede administrarse un primer agente terapéutico de

20 la combinación seleccionada por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, pueden administrarse todos los agentes terapéuticos por vía oral o pueden administrarse todos los agentes por

25 inyección intravenosa. La secuencia de administración de los agentes terapéuticos no es estrechamente crítica.

La "terapia combinada" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se han descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes

biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamientos mecánicos). En los casos donde la terapia combinada comprenda además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado, en tanto que se consiga el efecto beneficioso de la acción conjunta de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos adecuados, se sigue logrando el efecto beneficioso cuando el tratamiento no farmacológico se separa de la administración de los agentes terapéuticos quizá durante días o incluso semanas.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención o una combinación de compuestos es una cantidad (cantidad o concentración) del compuesto o los compuestos. En una realización, cuando se administra a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, los síntomas causados por la enfermedad se alivian inmediatamente o después de la administración del compuesto una o más veces. La cantidad del compuesto que se administra a un sujeto dependerá del trastorno concreto, del modo de administración, de los compuestos administrados conjuntamente, en caso de haberlos y de las características del sujeto, tales como la salud general, otras enfermedades, la edad, el sexo, el genotipo, el peso corporal y la tolerancia a fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar las dosis adecuadas, dependiendo de estos y otros factores.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" significa una cantidad (cantidad o concentración) de un compuesto de la presente invención o una combinación de

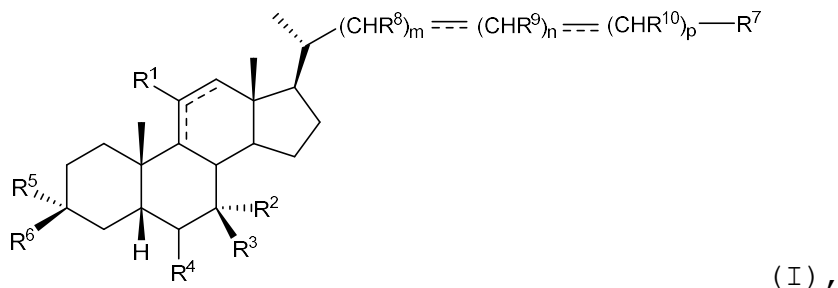
compuestos que se administra para prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad; en otras palabras, una cantidad necesaria para proporcionar un efecto preventivo o profiláctico. La cantidad del presente compuesto que se
5 administrará a un sujeto dependerá del trastorno concreto, del modo de administración, de los compuestos administrados conjuntamente, en caso de haberlos y de las características del sujeto, tales como la salud general, otras enfermedades, la edad, el sexo, el genotipo, el peso corporal y la
10 tolerancia a fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar las dosis adecuadas, dependiendo de estos y otros factores.

Un "sujeto" incluye mamíferos, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos,
15 aves y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Típicamente, el sujeto es humano.

Tal como se usa en el presente documento, el receptor X farnesoide o FXR se refiere a todas las formas de mamífero de
20 dicho receptor, incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativo e isoformas de origen natural (véase, por ejemplo, Huber et al., Gene 290:35-43 (2002)). Las especies de FXR representativas incluyen, sin limitación, FXR de rata
25 (n.º de referencia de GenBank NM 021745), FXR de ratón (n.º de referencia de GenBank NM 009108) y FXR humano (n.º de referencia de GenBank NM 005123).

Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 o halógeno, o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo

carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

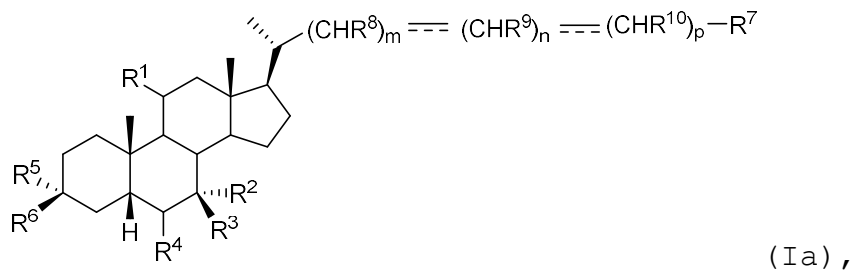
m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

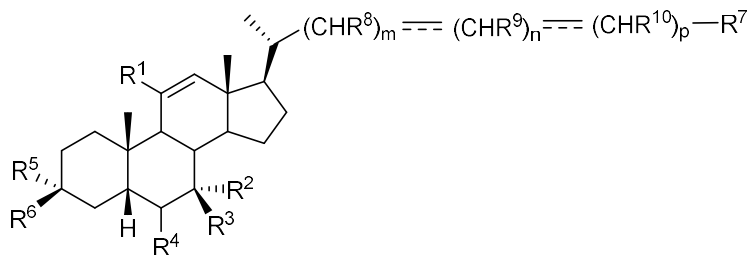
10 $\equiv$ es un enlace sencillo o doble, a condición de que cuando cada $\equiv$ es un enlace sencillo, la suma de m, n y p es 2, R^1 es OH y R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno H, por lo que R^7 no es CO_2H .

En una de las realizaciones, la presente divulgación
15 proporciona un compuesto de fórmula Ia:

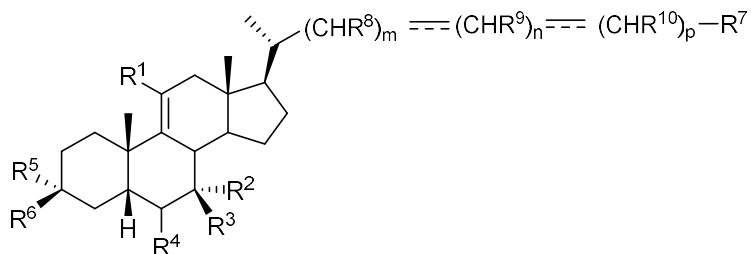


o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación
20 proporciona un compuesto de fórmula Ib o Ic:



(Ib) o



(Ic),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R¹ es OH, alcoxi u oxo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en
10 donde R¹ es OH o alcoxi.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R¹ es halógeno.

En una de las realizaciones, la presente divulgación
15 proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R¹ es OH.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R¹ es alcoxi.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R^3 es H.

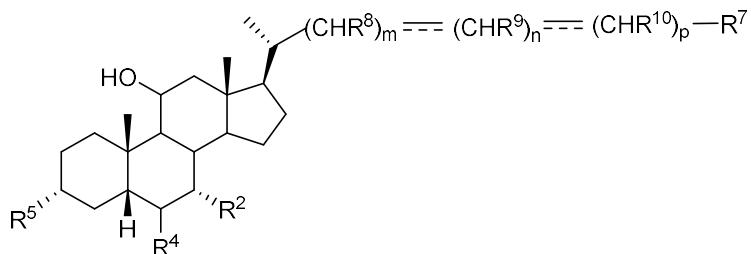
En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R^3 es OH o halógeno.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R^3 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R^6 es OH o H.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Ic, en donde R^6 es OSO_3H , $OCOCH_3$ u OPO_3H_2 .

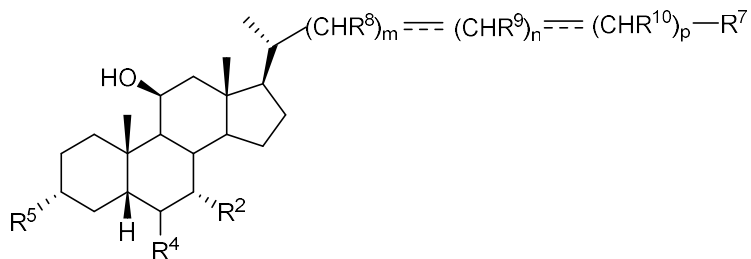
En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula Id:



(Id),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una de las realizaciones, un compuesto de la presente divulgación es de fórmula Ie:



(Ie),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación
5 proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H o $C(O)NHOH$.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 o CO_2H .

10 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OH.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es
15 CO_2H .

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OSO_3H .

En una de las realizaciones, la presente divulgación
20 proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es SO_3H .

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OSO_2NH_2 o SO_2NH_2 .

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OPO_3H_2 , PO_3H_2 o $C(O)NHOH$.

En una de las realizaciones, la presente divulgación
5 proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo.

10 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^7 es OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , CO_2H , tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-
15 hidroxiiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^2 es OH.

20 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^2 es H o halógeno.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^2 es
25 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^5 es OH o H.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^5 es OSO_3H , $OCOCH_3$ u OPO_3H_2 .

En una de las realizaciones, la presente divulgación
5 proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^4 es H
10 o halógeno.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

15 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^4 es alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 .

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R^4 es
20 metilo, etilo o propilo.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde m es 0.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde m es 1.

25 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde m es 2.

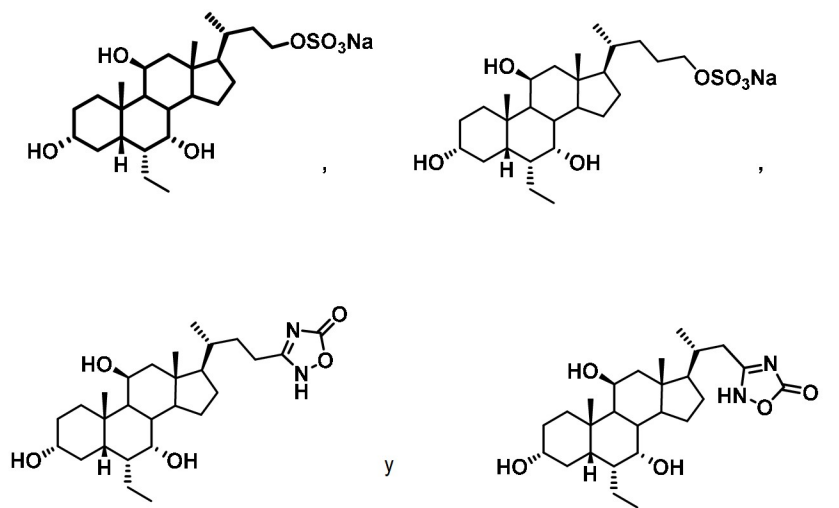
En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde n es 1.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde p es 0.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R⁴ se encuentra en la posición α.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R¹ se encuentra en la posición β.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I, en donde el compuesto se selecciona entre:

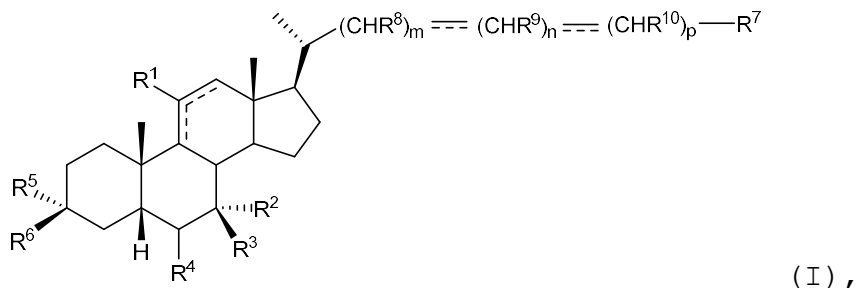


En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona sales de compuestos de fórmula I e Ia-Id.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R⁷ es OSO₃⁻.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I e Ia-Id, en donde R⁷ es OSO₃⁻Na⁺.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I



o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alcoxi u oxo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 o halógeno, o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , C(O)NHOH , tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo

carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

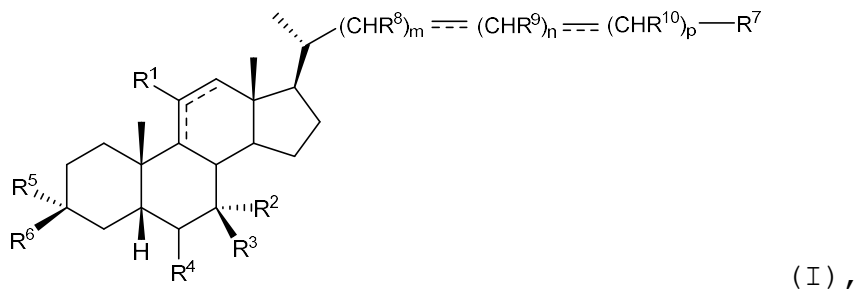
m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

10 $\equiv$ es un enlace sencillo o doble.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 o halógeno, o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , $C(O)NHOH$, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

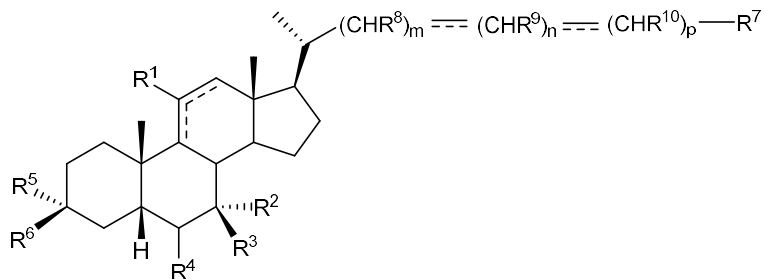
m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1;

20 p es 0 o 1; y

== es un enlace sencillo o doble.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



(I),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

R^2 es H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido
5 con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^3 es OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados
10 conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, OH, OSO_3H ,
15 $OCOCH_3$, OPO_3H_2 o halógeno o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-
20 dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos
25 de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de

3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

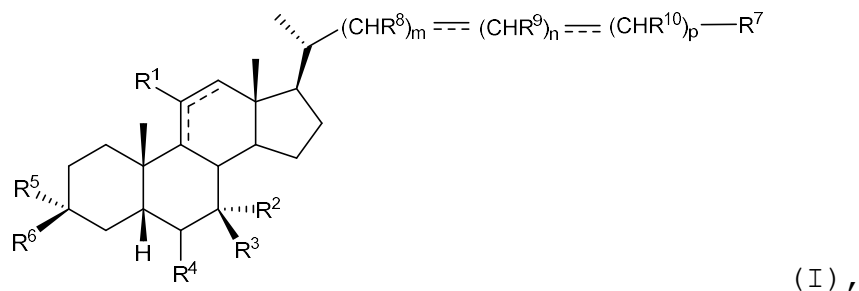
m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1;

5 p es 0 o 1; y

== es un enlace sencillo o doble.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



10 o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 es OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 o halógeno;

20 R^6 es H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 o halógeno,

o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-

1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-
dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-
hidroxiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH,
5 halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de
halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos
de carbono a los que están unidos forman un anillo
carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende
1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10}
10 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que
están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de
3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados
entre N, O y S;

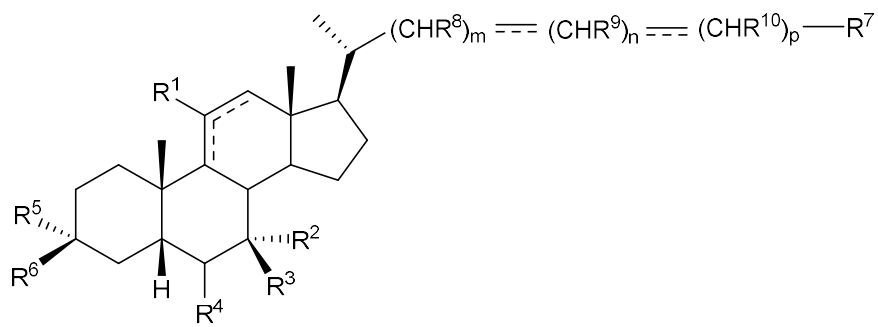
m es 0, 1 o 2;

15 n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

== es un enlace sencillo o doble.

En una de las realizaciones, la presente divulgación
proporciona un compuesto de fórmula I:



20

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es OH, alcoxi, halógeno u oxo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo;

5 R^4 es H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, alquenilo o alquinilo;

R^5 es H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 o halógeno;

R^6 es OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 o halógeno,

o R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono
10 al que están unidos forman un carbonilo;

R^7 es OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , C(O)NHOH , tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidin-dionilo, tiazolidin-dionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-
15 hidroxiiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, OH, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH, o R^8 y R^9 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo
20 carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados
25 entre N, O y S;

m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1;

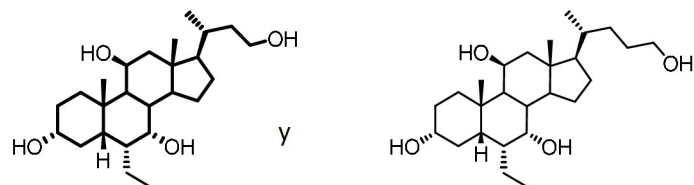
p es 0 o 1; y

== es un enlace sencillo o doble.

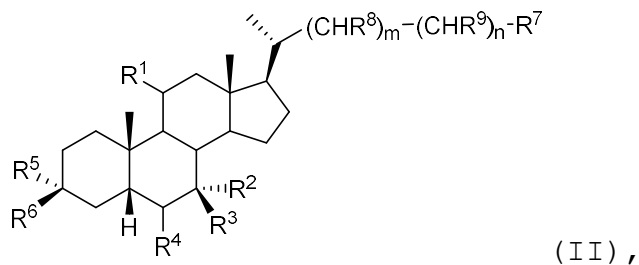
En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R_7 es OH.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I,

5 en donde el compuesto se selecciona entre:

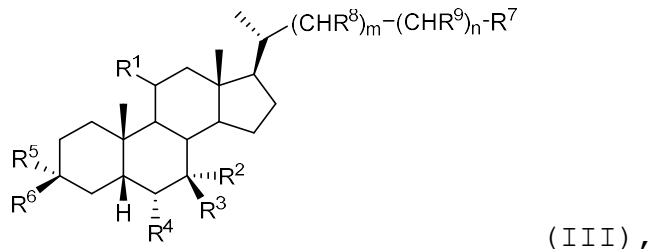


En una realización, el compuesto es de fórmula II:



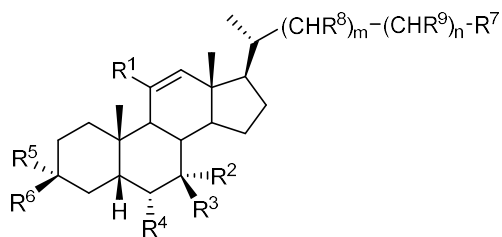
10 o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es de fórmula III:



15 o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

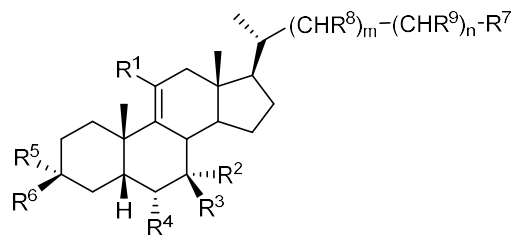
En otra realización más, el compuesto es de fórmula IV:



(IV),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

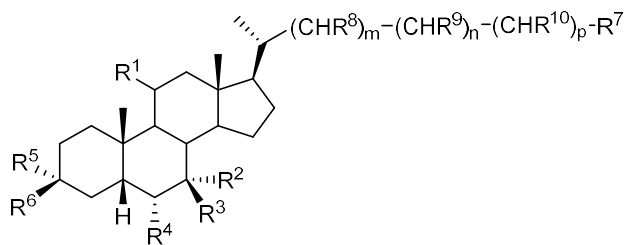
En una realización, el compuesto es de fórmula V:



(V),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

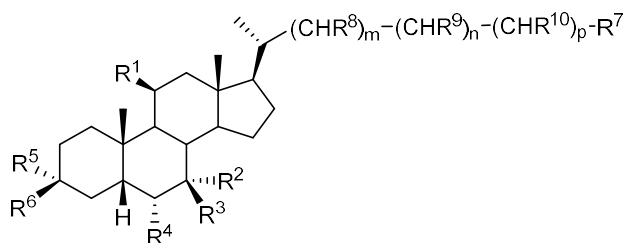
En otra realización, el compuesto es de fórmula VI:



(VI),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es de fórmula VII:



(VII),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde
5 R^1 es OH. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es flúor. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1
10 es alcoxi C_1-C_6 . En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II o III, en donde R^1 es oxo.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^2 es OH. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^2 es H o halógeno. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^2 es alquilo C_1-C_6
15 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.
20

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH y R^2 es OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde
25 R^1 es OH y R^2 es H o halógeno.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde

R^1 es OH y R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^3 es H. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII en donde R^3 es OH o halógeno. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH y R^3 es H.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH y R^3 es OH o halógeno.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH y R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^4 es H o halógeno. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido con uno o más de halógeno u OH. En una realización, R^4 alquenilo o alquinilo C_2-C_6 . En una realización, R^4 es metilo, etilo o propilo. En una realización, R^4 es etilo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
5 un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH, R^3 es H y R^4 es metilo, etilo o propilo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH, R^3 es H y R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente
10 sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH, R^3 es H y R^4 es alquenilo o alquinilo C_2-C_6 .

En una realización, la presente divulgación se refiere a
15 un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^5 es OH o H. En otra realización, R^5 es OSO_3H , $OCOCH_3$ u OPO_3H_2 . En otra realización, R^5 es halógeno.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde
20 R^1 es OH, R^2 es OH, R^3 es H, R^4 es metilo, etilo o propilo y R^5 es OH o H.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^1 es OH, R^2 es OH, R^3 es H, R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente
25 sustituido con uno o más de halógeno u OH y R^5 es OH o H.

En una realización, la presente divulgación se refiere a
un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^6 es OH o H. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII,

en donde R^6 es OSO_3H , $OCOCH_3$ u OPO_3H_2 . En otra realización, R^6 es halógeno.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde
5 R^5 y R^6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbonilo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es OH. En una realización, R^7 es CO_2H . En una realización,
10 la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es OSO_3H . En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es SO_3H . En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII,
15 en donde R^7 es OSO_2NH_2 o SO_2NH_2 . En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es OPO_3H_2 , PO_3H_2 o $C(O)NHOH$.

En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, oxazolidindionilo, tiazolidindionilo, 3-hidroxiisoxazolilo, 3-
25 hidroxiiisotiazolilo o 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo. En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es tetrazolilo. En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III,

IV, V, VI o VII, en donde R^7 es oxadiazolilo. En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es tiadiazolilo. En una realización separada, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es oxazolidin-dionilo. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^7 es 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^8 es H. En una realización, R^8 es independientemente H u OH. En una realización, R^8 es independientemente H o halógeno. En una realización, R^8 es independientemente H o alquilo. En una realización, R^8 es independientemente H o alquilo sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde R^9 es H. En una realización, R^9 es H u OH. En una realización, R^9 es H o halógeno. En una realización, R^9 es H o alquilo. En una realización, R^9 es H o alquilo sustituido con uno o más de halógeno u OH.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde

R^8 y R^9 son alquilo y cuando se toman conjuntamente con los carbonos a los que están unidos forman un anillo con un tamaño de 3, 4, 5 o 6 átomos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, VI o VII, en donde R^{10} es H. En una realización, R^{10} es H u OH. En una realización, R^{10} es H o halógeno. En una realización, R^{10} es H o alquilo. En una realización, R^{10} es H o alquilo sustituido con uno o más de halógeno u OH.

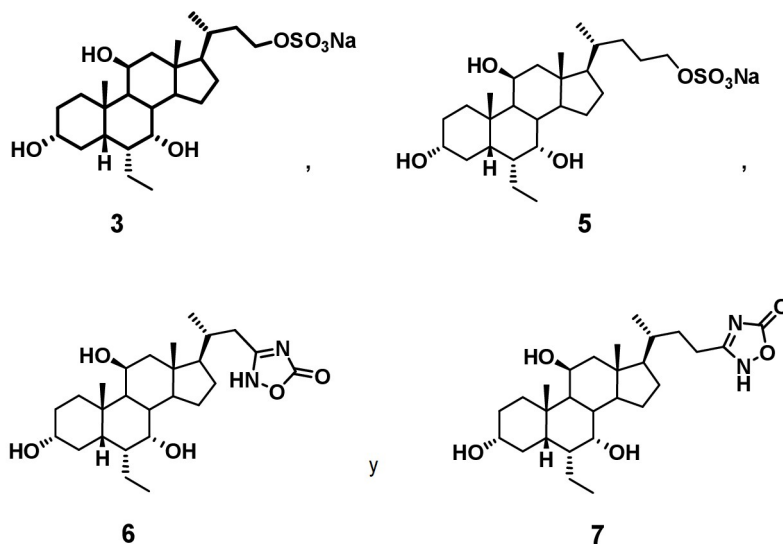
En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, VI o VII, en donde R^9 and R^{10} son alquilo y cuando se toman conjuntamente con los carbonos a los que están unidos forman un anillo con un tamaño de 3, 4, 5 o 6 átomos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde m es 0. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde m es 1. En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde m es 2.

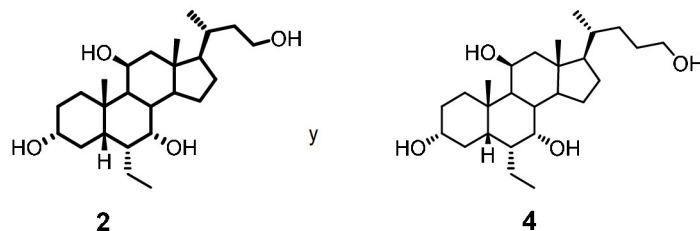
En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, en donde n es 0. En una realización, n es 1.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, VI o VII, en donde p es 0. En una realización, p es 1.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, en donde el compuesto se selecciona entre:



5 En una de las realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, en donde el compuesto se selecciona entre:



Los compuestos de la invención tienen centros
10 asimétricos y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es de sobra conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden encontrarse
15 presentes muchos isómeros geométricos de olefinas y similares

en los compuestos descritos en el presente documento y en la presente invención se contemplan todos estos isómeros estables. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de una
5 mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se prevén todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura, a menos que se indique de manera específica la estereoquímica específica o la forma isomérica. Todos los procesos usados para preparar
10 compuestos de la presente invención y los intermedios producidos en los mismos se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención. Además, la invención también incluye metabolitos
15 de los compuestos descritos en el presente documento.

La invención también comprende compuestos marcados isotópicamente de la invención o sales, solvatos o conjugados con aminoácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los citados en las fórmulas de la
20 solicitud y los siguientes, salvo por el hecho de que se reemplazan uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico encontrado con más frecuencia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los
25 compuestos de la invención o las sales, solvatos o conjugados con aminoácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno o flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

Pueden usarse isótopos de tritio, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, a la mayor semivida *in vivo* o a la necesidad de una dosis menor y, por lo tanto, puede usarse en algunas circunstancias. Normalmente, pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de la invención o sales, solvatos o conjugados con aminoácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible. Sin embargo, un experto en la materia reconocerá que no pueden incluirse todos los isótopos mediante sustitución del reactivo no marcado isotópicamente. En una realización, los compuestos de la invención o las sales, solvatos o conjugados con aminoácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos no están marcados isotópicamente. En una realización, los compuestos deuterados de la invención son útiles para ensayos bioanalíticos. En otra realización, los compuestos de la invención o las sales, solvatos o conjugados con aminoácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos están radiomarcados.

Composiciones farmacéuticas

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene uno o más compuestos de la invención en una forma adecuada para su administración a un sujeto. En una

realización, la composición farmacéutica se encuentra en una forma farmacéutica a granel o unitaria. Puede ser ventajoso formular las composiciones en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y conseguir uniformidad en la dosificación. Una forma farmacéutica unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de reactivo activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico necesario. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias se rigen por y dependen directamente de las características únicas del reactivo activo y del efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr y de las limitaciones inherentes en la técnica de formular dicho agente activo para el tratamiento de individuos.

Las formulaciones posibles incluyen aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa), rectal, tópica, incluyendo transdérmica, intranasal y por inhalación. La mayoría de medios de administración adecuados para un paciente concreto dependerán de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando o de la naturaleza de la terapia que se esté usando y de la naturaleza del compuesto activo, pero siempre que sea posible, puede emplearse administración oral para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por FXR. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden proporcionarse como unidades discretas, tales como

comprimidos, cápsulas, obleas, pastillas para chupar, conteniendo, cada una, una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de polvos o gránulos; en forma de soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; o
5 en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Las formulaciones adecuadas para administración sublingual o bucal incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo y, normalmente, una base aromatizada, tal como azúcar y acacia o tragacanto y pastillas que comprenden
10 el compuesto activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa acacia.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden normalmente soluciones acuosas estériles que contienen una concentración predeterminada del
15 compuesto activo; la solución puede ser isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones adicionales adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones que contienen co-disolventes fisiológicamente adecuados y/o agentes de complejación, tales como
20 tensioactivos y ciclodextrinas. Las emulsiones de aceite en agua también son formulaciones adecuadas para formulaciones parenterales. Aunque pueden administrarse dichas soluciones por vía intravenosa, también pueden administrarse por inyección subcutánea o intramuscular.

25 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden proporcionarse como supositorios de dosis unitaria que comprenden el principio activo en uno o más portadores sólidos que forman la base de supositorio, por ejemplo, manteca de cacao.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica o intranasal incluyen pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles y aceites. Los portadores adecuados para dichas formulaciones incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse por cualquier método adecuado, normalmente mezclando de manera íntima y uniforme el compuesto activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos o ambos, en las proporciones requeridas y después, en caso necesario, dando una forma deseada a la mezcla resultante.

Por ejemplo, puede prepararse un comprimido prensando una mezcla íntima que comprende un polvo o gránulos del principio activo y uno o más ingredientes opcionales, tales como un aglutinante, lubricante, diluyente inerte o agente dispersante tensioactivo o moldeando una mezcla íntima de principio activo en polvo y diluyente líquido inerte. Las formulaciones adecuadas para administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores a presión de dosis medida.

Para administración pulmonar a través de la boca, el tamaño de partícula del polvo o de las microgotas se encuentra normalmente en el intervalo de 0.5-10 μm o puede ser de aproximadamente 1-5 μm , para asegurar el suministro al árbol bronquial. Para administración nasal, puede usarse un tamaño de partícula en el intervalo de 10-500 μm para asegurar su retención en la cavidad nasal.

Los inhaladores de dosis medida son dispensadores de aerosol a presión, que contienen típicamente una formulación en suspensión o solución del principio activo en un propulsor licuado. Durante su uso, estos dispositivos descargan la formulación a través de una válvula adaptada para suministrar un volumen medido, típicamente de 10 a 150 μm , para producir una pulverización de partículas finas que contienen el principio activo. Los propulsores adecuados incluyen determinados compuestos de clorofluorocarbono, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y mezclas de los mismos. La formulación puede contener además uno o más codisolventes, por ejemplo, tensioactivos de etanol, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, antioxidantes y agentes aromatizantes adecuados.

Los nebulizadores son dispositivos disponibles comercialmente que transforman soluciones o suspensiones del principio activo en una nebulización de aerosol terapéutica, ya sea mediante la aceleración de un gas comprimido, que normalmente es aire u oxígeno, a través de un orificio Venturi estrecho o mediante agitación por ultrasonidos. Las formulaciones adecuadas para su uso en nebulizadores constan del principio activo en un portador líquido y comprenden hasta un 40% p/p de la formulación, preferentemente, menos del 20% p/p. El portador normalmente es agua o una solución alcohólica acuosa diluida, que preferentemente se hace isotónica con los fluidos corporales mediante la adición de, por ejemplo, cloruro de sodio. Los aditivos opcionales incluyen conservantes, en caso de que la formulación no se

prepare estéril, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, antioxidantes, agentes aromatizantes, aceites volátiles, agentes tamponadores y tensioactivos.

Las formulaciones adecuadas para administración por
5 insuflación incluyen polvos finamente molidos que pueden suministrarse mediante un insuflador o introducirse en la cavidad nasal como si fuese rapé. En el insuflador, el polvo está contenido en cápsulas o cartuchos, hechos normalmente de gelatina o plástico, que se perforan o abren *in situ* y el
10 polvo se suministra mediante el aire que pasa a través del dispositivo al inhalar o mediante una bomba accionada manualmente. El polvo empleado en el insuflador consiste únicamente en el principio activo o en una mezcla de polvo que comprende el principio activo, un diluyente de polvo
15 adecuado, tal como lactosa y un tensioactivo opcional. El principio activo comprende normalmente del 0.1 al 100 % p/p de la formulación.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como
20 principio activo, un compuesto de la invención junto con y/o mezclado con al menos un portador o diluyente farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas pueden usarse para prevenir o tratar las enfermedades o afecciones anteriores.

El portador es farmacéuticamente aceptable y ha de ser
25 compatible con, es decir, no tener un efecto perjudicial sobre, los demás ingredientes en la composición. El portador puede ser un sólido o un líquido y se formula preferentemente en como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido que puede contener del 0.05 al 95% en peso del

principio activo. Si se desea, también pueden incorporarse otros ingredientes fisiológicamente activos en las composiciones farmacéuticas de la invención.

Además de los ingredientes mencionados anteriormente de manera específica, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes conocidos por los expertos en el campo de la farmacia, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes y las formulaciones adecuadas para administración intranasal pueden incluir perfumes.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula I e Ia-Id y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención son útiles para terapia en sujetos, tales como mamíferos, incluyendo seres humanos. En particular, los compuestos de la invención son útiles en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad o afección está mediada por FXR (por ejemplo, FXR desempeña un papel en el inicio o la progresión de la enfermedad o afección). En una realización, la enfermedad o afección está mediada por una actividad de FXR reducida. En una realización, la enfermedad o afección se selecciona entre enfermedad

cardiovascular, enfermedad hepática crónica, trastorno lipídico, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad metabólica, cáncer y enfermedad neurológica.

En una realización, la invención se refiere a un método
5 para tratar o prevenir enfermedades cardiovasculares en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se
10 refiere a un método para tratar enfermedades cardiovasculares. En una realización, la enfermedad cardiovascular se selecciona entre aterosclerosis, arterioesclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

15 El término "hiperlipidemia" se refiere a la presencia de un nivel anormalmente elevado de lípidos en la sangre. La hiperlipidemia puede aparecer en al menos tres formas: (1) hipercolesterolemia, es decir, un nivel de colesterol elevado; (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel elevado de
20 triglicéridos; y (3) hiperlipidemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

El término "dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, incluyendo niveles reducidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles
25 elevados de LDL, VLDL y niveles reducidos de HDL).

En una realización, la invención se refiere a un método seleccionado entre reducir los niveles de colesterol o modular el metabolismo o catabolismo del colesterol, la absorción de colesterol de la dieta y el transporte inverso

del colesterol en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad que afecta a los niveles de colesterol, triglicéridos o ácidos biliares en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal,
10 solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En una realización, la invención se refiere a un método para reducir los triglicéridos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de
15 un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una patología asociada con un nivel elevado de colesterol en un sujeto, que comprende administrar
20 al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar una patología asociada con un nivel elevado de colesterol en
25 un sujeto. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir una patología asociada con un nivel elevado de colesterol en un sujeto. En una realización, la patología se selecciona entre arteriopatía coronaria, angina

de pecho, arteriopatía carotídea, ictus, arterioesclerosis cerebral y xantoma.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno lipídico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar un trastorno lipídico. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir un trastorno lipídico.

Trastornos lipídicos es el término para las anomalías del colesterol y los triglicéridos. Las anomalías lipídicas se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad vascular y especialmente, de infarto de miocardio e ictus. Las anomalías en los trastornos lipídicos son una combinación de predisposición genética así como la naturaleza de la ingesta dietética. Muchos trastornos lipídicos están asociados con el sobrepeso. Los trastornos lipídicos también pueden estar asociados con otras enfermedades, incluyendo la diabetes, el síndrome metabólico (en ocasiones citado con síndrome de resistencia a la insulina), hipotiroidismo o el resultado de ciertas medicaciones (tales como aquellas usadas para los tratamientos contra el rechazo en personas que se han sometido a trasplantes).

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir uno o más síntomas de una enfermedad que afecta al metabolismo de los lípidos (es decir, lipodistrofia), que comprende administrar al sujeto que lo

necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar uno o más
5 síntomas de una enfermedad que afecta al metabolismo de los lípidos. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir uno o más síntomas de una enfermedad que afecta al metabolismo de los lípidos.

En una realización, la invención se refiere a un método
10 para reducir la acumulación de lípidos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir la enfermedad hepática crónica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente
20 aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar la enfermedad hepática crónica. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir la enfermedad hepática crónica. En una realización, la enfermedad hepática crónica se selecciona
25 entre cirrosis biliar primaria (PBC), xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada con la nutrición parenteral (PNAC), colestasis asociada con el

sobrecrecimiento de bacterias o septicemia, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis vírica crónica, enfermedad del hígado alcohólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de
5 injerto contra hospedador asociada a trasplantes hepáticos, regeneración hepática de trasplante de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, neoplasia maligna intra o extrahepática, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Wilson,
10 enfermedad de Gaucher, hemocromatosis y deficiencia de alfa 1-antitripsina.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir uno o más síntomas de la colestasis, incluyendo las complicaciones de la colestasis en un sujeto,
15 que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar uno o más síntomas de la
20 colestasis. En una realización, la invención se refiere a la prevención de uno o más síntomas de la colestasis.

La colestasis está causada normalmente por factores dentro del hígado (intrahepáticos) o fuera del hígado (extrahepáticos) y da lugar a la acumulación de sales
25 biliares, el pigmento biliar, bilirrubina y lípidos en el torrente sanguíneo en lugar de eliminarse normalmente. La colestasis intrahepática se caracteriza por un bloqueo diseminado de los conductos pequeños o por trastornos, tales como hepatitis, que deterioran la capacidad del organismo

para eliminar la bilis. La colestasis intrahepática también puede estar causada por enfermedad hepática alcohólica, cirrosis biliar primaria, cáncer que se ha diseminado (metastatizado) desde otra parte del organismo, colangitis
5 esclerosante primaria, cálculos de vesícula biliar, cólico biliar y colecistitis aguda. También puede producirse como una complicación quirúrgica, lesión grave, fibrosis quística, infección o alimentación intravenosa o estar inducida por fármacos. La colestasis también puede producirse como una
10 complicación del embarazo y normalmente se desarrolla durante el segundo y el tercer trimestre.

La colestasis extrahepática está causada normalmente por coledocolitiasis (cálculos en el conducto biliar), estenosis biliar benigna (estrechamiento no canceroso del conducto
15 común), colangiocarcinoma (carcinoma ductal) y carcinoma pancreático. La colestasis extrahepática puede producirse como un efecto secundario de muchas medicaciones.

Puede usarse un compuesto de la invención para tratar o prevenir uno o más síntomas de la colestasis intrahepática o
20 extrahepática, incluyendo, pero sin limitación, atresia biliar, colestasis obstétrica, colestasis neonatal, colestasis inducida por fármacos, colestasis causada por infección por hepatitis C, enfermedad hepática colestásica crónica, tal como cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis
25 esclerosante primaria (PSC).

En una realización, la invención se refiere a un método para potenciar la regeneración hepática en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o

conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método consiste en potenciar la regeneración hepática para el trasplante de hígado.

En una realización, la invención se refiere a un método
5 para tratar o prevenir la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un
10 método para tratar la fibrosis. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir la fibrosis.

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, el término fibrosis se refiere a todos los trastornos fibróticos reconocidos, incluyendo la fibrosis
15 causada por patologías o enfermedades, fibrosis causada por un traumatismo físico ("fibrosis traumática"), fibrosis causada por daño por radiación y fibrosis causada por exposición a agentes quimioterapéuticos. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "fibrosis orgánica"
20 incluye, pero sin limitación, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar y fibrosis intestinal. La "fibrosis traumática" incluye, pero sin limitación, fibrosis secundaria a la cirugía (fibrosis quirúrgica), traumatismo físico accidental, quemaduras y cicatrización hipertrófica.

25 Tal como se usa en el presente documento, "fibrosis hepática" incluye fibrosis hepática ocasionada por cualquier causa incluyendo, pero sin limitación, fibrosis hepática inducida por virus, tal como la causada por el virus de la hepatitis B o C;

exposición a alcohol (enfermedad hepática alcohólica), algunos compuestos farmacéuticos, incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, algunos agentes quimioterapéuticos e ingesta crónica de derivados del arsénico o vitamina A en
5 dosis muy elevadas, estrés oxidativo, radioterapia para el cáncer o algunos agentes químicos industriales, incluyendo, pero sin limitación, tetracloruro de carbono y

dimetilnitrosamina; y enfermedades tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hígado
10 graso, obesidad, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis, hepatitis autoinmunitaria y esteatohepatitis. La terapia actual para la fibrosis hepática se dirige principalmente a eliminar el agente causal, por ejemplo, eliminar el exceso de hierro (por ejemplo, en el
15 caso de la hemocromatosis), a reducir la carga vírica (por ejemplo, en el caso de la hepatitis vírica crónica) o a eliminar o reducir la exposición a toxinas (por ejemplo, en el caso de la enfermedad del hígado alcohólico). También se conoce el uso de fármacos antiinflamatorios, tales como
20 corticosteroides y colchicina para tratar la inflamación que pueda ocasionar fibrosis hepática. Tal como se sabe en la técnica, la fibrosis hepática puede clasificarse en cinco estadios de gravedad (S0, S1, S2, S3 y S4), basándose normalmente en el examen histológico de un espécimen de
25 biopsia. S0 indica ausencia de fibrosis, mientras que S4 indica cirrosis. Aunque existen varios criterios para estratificar la gravedad de la fibrosis hepática, los estadios tempranos de la fibrosis se identifican generalmente por áreas discretas y localizadas de fibrosis en una zona

portal del hígado, mientras que los estados tardíos de la fibrosis se identifican por fibrosis en puentes (fibrosis que atraviesa zonas del hígado).

En una realización, la invención se refiere a un método
5 para tratar o prevenir la fibrosis orgánica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la fibrosis es fibrosis hepática.

10 En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades gastrointestinales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente
15 aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades gastrointestinales. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir enfermedades gastrointestinales. En una realización, la enfermedad
20 gastrointestinal se selecciona entre enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome del intestino irritable (IBS), sobrecrecimiento bacteriano, mala absorción, colitis secundaria a radiación y colitis microscópica. En una realización, la enfermedad inflamatoria del intestino se
25 selecciona entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades renales en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o

conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades renales. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir enfermedades renales. En una realización, la enfermedad renal se selecciona entre nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmental focal (FSGS), nefroesclerosis hipertensiva, glomerulonefritis crónica, glomerulopatía de trasplante crónica, nefritis intersticial crónica y enfermedad del riñón poliquístico.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades metabólicas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades renales. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir enfermedades renales. En una realización, la enfermedad metabólica se selecciona entre resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes con obesidad y obesidad. En una realización, la diabetes mellitus es diabetes de tipo I. En una realización, la diabetes mellitus es diabetes de tipo II.

La diabetes mellitus, normalmente denominada diabetes, se refiere a una enfermedad o afección que se caracteriza generalmente por defectos metabólicos en la producción y utilización de glucosa, que dan como resultado la incapacidad

para mantener niveles de azúcar en sangre adecuados en el organismo.

En el caso de la diabetes de tipo II, la enfermedad se caracteriza por resistencia a la insulina, en la que la
5 insulina pierde su capacidad para ejercer sus efectos biológicos a lo largo de un amplio intervalo de concentraciones. Esta resistencia a la reactividad de la insulina da como resultado una activación insuficiente por parte de la insulina de la captación, oxidación y
10 almacenamiento en músculos de la glucosa y una represión insuficiente por parte de la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa. La afección resultante es niveles elevados de glucosa en sangre, lo que se denomina "hiperglucemia". La hiperglucemia no
15 controlada se asocia con una mortalidad aumentada y prematura causada por un riesgo aumentado de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo retinopatía (deterioro o pérdida de visión causada por daños en los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño nervioso y
20 problemas en los pies causados por el daño en los vasos sanguíneos en el sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad renal causada por el daño en los vasos sanguíneos en los riñones), hipertensión, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Por lo tanto, el control de la
25 homeostasia de la glucosa es una estrategia con importancia crítica para el tratamiento de la diabetes.

Se ha barajado la hipótesis de que la resistencia a la insulina unifica el agrupamiento de la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, los niveles

aumentados de triglicéridos y el colesterol de HDL reducido y la obesidad central y general. La asociación de la resistencia a la insulina con la intolerancia a la glucosa, un aumento los triglicéridos en plasma y una reducción en las concentraciones de lipoproteína de alta densidad, hipertensión, hiperuricemia, partículas de lipoproteínas de baja densidad más pequeñas y densas y mayores niveles en circulación del inhibidor-1 de activador de plasminógeno se ha citado como "Síndrome X". Por consiguiente, se proporcionan métodos para tratar o prevenir cualquier trastorno relacionado con la resistencia a la insulina, incluyendo la agrupación de patologías, afecciones o trastornos que conforman el "Síndrome X". En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el síndrome metabólico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar el síndrome metabólico. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir el síndrome metabólico.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar el cáncer. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir el cáncer. En una realización, el cáncer

se selecciona entre carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer suprarrenal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de las glándulas salivales, 5 cáncer de ovarios, cáncer del cuerpo uterino y cáncer de pulmón. En una realización, el cáncer es carcinoma hepatocelular. En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En una realización, el cáncer es cáncer gástrico. En una realización, el cáncer es cáncer renal. En una 10 realización, el cáncer es cáncer de próstata. En una realización, el cáncer es cáncer suprarrenal. En una realización, el cáncer es cáncer pancreático. En una realización, el cáncer es cáncer de mama. En una realización, el cáncer es cáncer de vejiga. En una realización, el cáncer 15 es cáncer de las glándulas salivales. En una realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En una realización, el cáncer es cáncer del cuerpo uterino. En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón.

En otra realización, se administra conjuntamente uno de 20 un agente seleccionado entre Sorafenib, Sunitinib, Erlotinib o Imatinib con el compuesto de la invención para tratar el cáncer. En una realización, se administra conjuntamente al menos uno de un agente seleccionado entre abarelix, aldesleucina, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, 25 bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, erlotinib, exemestano, 5-fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, acetato de goserelina, irinotecán, ditosilato de lapatinib, letozol, leucovorina, levamisol, oxaliplatino, paclitaxel, panitumumab,

pemetrexed disódico, porfímero sódico, tamoxifeno, topotecán y trastuzumab con el compuesto de la invención para tratar el cáncer.

5 El tratamiento adecuado para los cánceres depende del tipo de célula de la que procede el tumor, el estadio y la gravedad de la neoplasia maligna y de la anomalía genética que contribuye al tumor.

10 Los sistemas para determinar el estadio del cáncer describen el alcance de la progresión del cáncer. En general, los sistemas para determinar el estadio describen en qué medida se ha diseminado el tumor y sitúa a pacientes con un pronóstico y tratamiento similar en un grupo con el mismo estadio. En general, el pronóstico es peor para tumores que se han vuelto invasivos o que han metastatizado.

15 En un tipo de sistema para determinar el estadio, los casos se agrupan en cuatro estadios, indicados mediante los números romanos I a IV. En el estadio I, los cánceres se encuentran normalmente localizados y normalmente son curables. Los cánceres en estadio II e IIIA se encuentran normalmente
20 más avanzados y pueden haber invadido los tejidos adyacentes y haberse diseminado a los ganglios linfáticos. Los cánceres en estadio IV incluyen cánceres metastásicos que se han diseminado a sitios fuera de los ganglios linfáticos.

Otro sistema para determinar el estadio es el sistema
25 para determinar el estadio TNM, que representa tres categorías: Tumor, Nódulos y Metástasis. En este sistema, las neoplasias malignas se describen según la gravedad de las categorías individuales. Por ejemplo, T clasifica el alcance de un tumor primario de 0 a 4, representando 0 una neoplasia

maligna que no tiene actividad invasiva y 4 representa una neoplasia maligna que ha invadido otros órganos mediante su extensión desde el sitio original. N clasifica el alcance de la implicación de los ganglios linfáticos, representando 0 una neoplasia maligna sin implicación de ganglios linfáticos y 4 representa una neoplasia maligna con implicación extensa de los ganglios linfáticos. M clasifica el alcance de la metástasis de 0 a 1, representando 0 una neoplasia maligna sin metástasis y 1 representa una neoplasia maligna con metástasis.

Pueden usarse estos sistemas para determinar el estadio o las variaciones de estos sistemas para determinar el estadio u otros sistemas para determinar el estadio para describir un tumor, tal como carcinoma hepatocelular. Solo hay unas pocas opciones disponibles para el tratamiento del cáncer hepatocelular, dependiendo del estadio y las características del cáncer. Los tratamientos incluyen cirugía, tratamiento con Sorafenib y terapias dirigidas. En general, la cirugía es el tratamiento de primera línea para el cáncer hepatocelular localizado en estadio temprano. Pueden usarse tratamientos sistémicos adicionales para tratar tumores invasivos y metastásicos.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir los cálculos biliares en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar los cálculos biliares. En una

realización, la prevención se refiere a un método para prevenir los cálculos biliares.

Un cálculo biliar es una concreción cristalina formada dentro de la vesícula biliar, mediante la acumulación de componentes biliares. Estos cálculos se forman en la vesícula biliar, pero pueden pasar de manera distal a otras partes del tracto biliar, tal como el conducto cístico, el conducto biliar común, el conducto pancreático o la ampolla de Vater. En raras ocasiones, en los casos de inflamación grave, los cálculos biliares pueden traspasar la vesícula biliar hasta el intestino adherente y provocar una obstrucción denominada íleo biliar. La presencia de cálculos biliares en la vesícula biliar puede ocasionar colecistitis aguda, una afección inflamatoria caracterizada por la retención de la bilis en la vesícula biliar y normalmente una infección secundaria por microorganismos intestinales, principalmente *Escherichia coli* y especies de *Bacteroides*.

La presencia de cálculos biliares en otras partes del tracto biliar puede provocar la obstrucción de los conductos biliares, que pueden ocasionar afecciones graves, tales como la colangitis ascendente o la pancreatitis.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir la enfermedad por cálculos biliares de colesterol en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar la enfermedad por cálculos biliares de colesterol. En una realización, la

invención se refiere a un método para prevenir la enfermedad por cálculos biliares de colesterol.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades neurológicas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un método para tratar enfermedades neurológicas. En una realización, la invención se refiere a un método para prevenir enfermedades neurológicas. En una realización, la enfermedad neurológica es ictus.

En una realización, la invención se refiere a un método tal como se describe en el presente documento y además en donde el compuesto se administra por una vía seleccionada entre oral, parenteral, intramuscular, intranasal, sublingual, intratraqueal, por inhalación, ocular, vagina, rectal e intracerebroventricular. En una realización, la vía es oral.

En una realización, el compuesto utilizado en uno o más de los métodos descritos en el presente documento es un agonista de FXR. En una realización, el compuesto es un agonista selectivo de FXR. En otra realización, el compuesto no activa a TGR5. En una realización, el compuesto no activa otros receptores nucleares implicados en vías metabólicas (por ejemplo, medida mediante un ensayo AlphaScreen). En una realización, dichos otros receptores nucleares implicados en rutas metabólicas se seleccionan entre LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR y ER. En una realización, el compuesto induce la apoptosis.

En una realización, la invención se refiere a un método para regular el nivel de expresión de uno o más genes implicados en la homeostasia de los ácidos biliares.

En una realización, la invención se refiere a un método
5 para regular negativamente el nivel de expresión de uno o más genes seleccionados entre CYP7 α 1 y SREBP-IC en una célula mediante la administración a la célula de un compuesto de la invención. En una realización, la invención se refiere a un método para regular positivamente el nivel de expresión de
10 uno o más genes seleccionados entre OST α , OST β , BSEP, SHP, UGT2B4, MRP2, FGF-19, PPAR γ , PLTP, APOCII y PEPCK en una célula mediante la administración a la célula de un compuesto de la invención.

La invención también se refiere a la fabricación de un
15 medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección (por ejemplo, una enfermedad o afección mediada por FXR), en donde el medicamento comprende un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la
20 invención se refiere a la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente en el presente documento, en donde el medicamento comprende un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos
25 farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a una composición para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección (por ejemplo, una enfermedad o afección mediada por FXR), en donde la composición comprende un compuesto de la

invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente en el presente documento, en donde la composición comprende un compuesto de la invención o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los métodos de la invención comprenden la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la expresión una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para lograr el efecto indicado.

Por consiguiente, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención usada en un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por FXR será una cantidad suficiente para prevenir o tratar la enfermedad o afección mediada por FXR.

De manera similar, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad hepática colestática o para aumentar el flujo biliar será una cantidad suficiente para aumentar el flujo biliar al intestino.

La cantidad del compuesto de la invención que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado dependerá de una serie de factores, tales como el uso para el que está pensado, los medios de administración y el receptor y en última instancia, del criterio del médico o el veterinario a

cargo del tratamiento. En general, puede esperarse que una dosis diaria típica para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR se encuentre, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. Esta dosis puede administrarse en forma de una dosis unitaria individual o en forma de varias dosis unitarias separadas o en forma de una infusión continua. Pueden aplicarse dosis similares para el tratamiento de otras enfermedades, afecciones y terapias que incluyen la prevención y el tratamiento de enfermedades hepáticas colestáticas.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo y en donde la enfermedad o afección está mediada por FXR.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática crónica, trastorno lipídico, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad metabólica, cáncer y enfermedad neurológica.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende

administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es una enfermedad cardiovascular seleccionada entre aterosclerosis, arterioesclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es una enfermedad hepática crónica seleccionada entre cirrosis biliar primaria (PBC), xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada con la nutrición parenteral (PNAC), colestasis asociada con el sobrecrecimiento de bacterias o septicemia, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis vírica crónica, enfermedad del hígado alcohólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de injerto contra hospedador asociada a trasplantes hepáticos, regeneración hepática de trasplante de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, neoplasia maligna intra o extrahepática, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis y deficiencia de alfa 1-antitripsina.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que

comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome del intestino irritable (IBS),
5 sobrecrecimiento bacteriano, mala absorción, colitis secundaria a radiación y colitis microscópica.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende
10 administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende
15 administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es una enfermedad renal seleccionada entre nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmental focal (FSGS), nefroesclerosis hipertensiva,
20 glomerulonefritis crónica, glomerulopatía de trasplante crónica, nefritis intersticial crónica y enfermedad del riñón poliquístico.

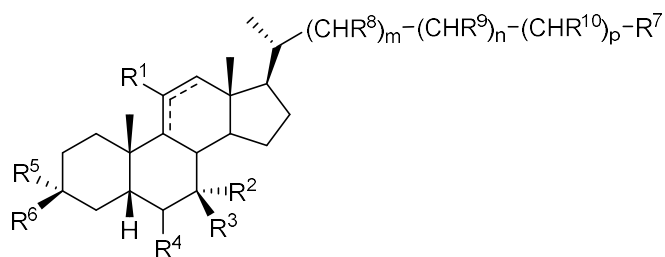
En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende
25 administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es una enfermedad metabólica seleccionada entre resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus, diabetes con obesidad y obesidad.

En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o Ia-Id, en donde la enfermedad es un cáncer seleccionado entre carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer suprarrenal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de ovarios, cáncer del cuerpo uterino, and cáncer de pulmón.

Síntesis de los compuestos de la invención

Los siguientes esquemas y ejemplos son ilustrativos y no deben interpretarse de modo alguno como limitantes del alcance de la invención.

La presente invención proporciona un método para sintetizar compuestos de fórmula I,



(I),

o una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1-R^{10} , m, n, p, y --- son como se han descrito en el presente documento.

Los procesos sintéticos de la invención pueden tolerar una gran variedad de grupos funcionales, por lo que pueden emplearse diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o aproximadamente al final del proceso general,

aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, solvato o conjugado con aminoácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de
5 diversos modos usando materiales de partida disponibles
comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía o a
partir de intermedios fácilmente preparados, empleando
métodos sintéticos convencionales y procedimientos conocidos
por los expertos en la materia o que serán evidentes para el
10 experto en la materia en vista de las enseñanzas del presente
documento. Los métodos y procedimientos sintéticos
convencionales para la preparación de moléculas orgánicas y
transformaciones de grupos funcionales se pueden obtener de
la bibliografía científica relevante o de libros de texto
15 convencionales en el campo. Aunque no se limitan a una
cualquiera o a varias fuentes, los textos clásicos, tales
como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic
Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^a edición,
John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W., Wuts,
20 P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición,
John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, incorporados al presente
documento por referencia, son libros de texto de referencia
útiles y reconocidos de síntesis orgánicas conocidos por los
expertos en la materia. Las siguientes descripciones de
25 métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no
limitar, los procedimientos generales para la preparación de
los compuestos de la presente invención.

Todas las abreviaturas usadas en esta solicitud se encuentran en "Protective Groups in Organic Synthesis" de

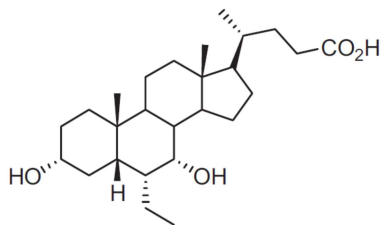
John Wiley & Sons, Inc. o el MERCK INDEX de MERCK & Co., Inc. u otros libros de química o catálogos de compuestos químicos de comercializadores de compuestos químicos, tales como Aldrich o según los usos conocidos en la técnica.

5 Los procesos sintéticos para obtener compuestos de la invención pueden usarse según los procedimientos expuestos a continuación en los esquemas 1-6.

Farmacología de los compuestos de la invención

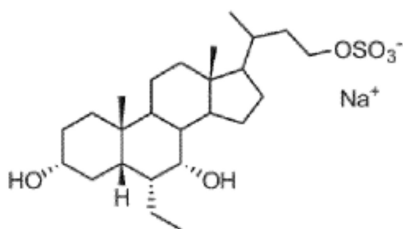
En general, puede comprobarse el potencial de un
10 compuesto de la invención como candidato a fármaco usando diversos ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, para la validación *in-vitro* para FXR, puede evaluarse su actividad y selectividad usando AlphaScreen (ensayo bioquímico); la expresión génica puede evaluarse usando RT-PCR (gen diana
15 FXR); y la citotoxicidad (por ejemplo, en HepG2) puede evaluarse usando el contenido de ATP, la liberación de LDH y la activación de Caspasa-3. Para la validación *in-vitro* para TGR5, puede evaluarse su actividad y selectividad usando HTR-FRET (ensayo basado en células); la expresión génica puede
20 evaluarse usando RT-PCR (gen diana TGR5 (es decir, cFOS)); y la citotoxicidad (por ejemplo, en HepG2) puede evaluarse usando el contenido de ATP, la liberación de LDH y la activación de Caspasa-3. Los siguientes compuestos pueden usarse como controles en los ejemplos a continuación.

25 Tal como se usa en el presente documento, el compuesto A es



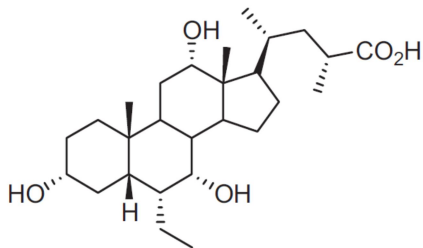
, que también se conoce como ácido obeticólico, INT-747, 6-ECDCA, ácido 6-alfa-etil quenodesoxicólico o ácido 6 α -etil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico.

5 Tal como se usa en el presente documento, el compuesto B es



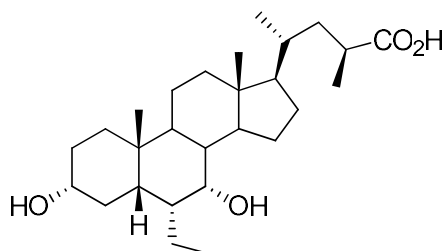
, que también se conoce como INT-767 o sal sódica de 6 α -etil-3 α ,7 α ,23-trihidroxi-24-nor-5 β -colan-23-sulfato.

10 Tal como se usa en el presente documento, el compuesto C es



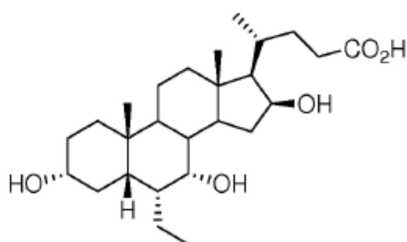
, que también se conoce como INT-777 o ácido 6 α -etil-23(S)-metil-3 α ,7 α ,12 α trihidroxi-5 β -colan-24-oico.

15 Tal como se usa en el presente documento, el compuesto D es



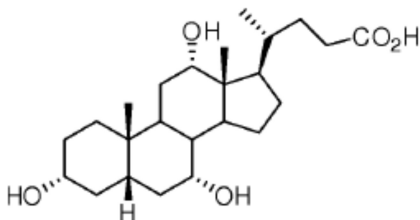
, que también se conoce como ácido 6α-etil-23(R)-metil quenodesoxicólico y S-EMCDCA.

Tal como se usa en el presente documento, el compuesto E es



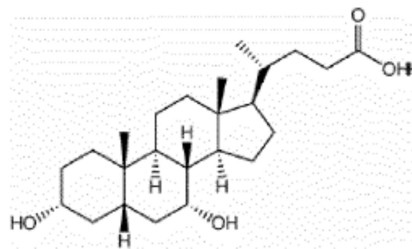
5

Tal como se usa en el presente documento, el ácido cólico es



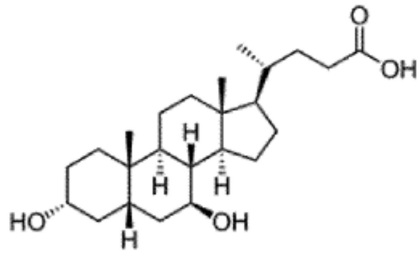
, que también se conoce como CA.

Tal como se usa en el presente documento, el ácido
10 quenodesoxicólico es



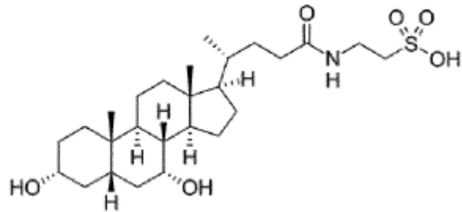
, que también se conoce como CDCA.

Tal como se usa en el presente documento, el ácido ursodesoxicólico es



, que también se conoce como UDCA.

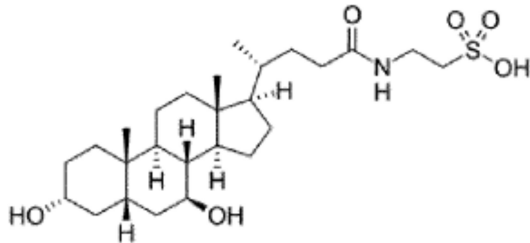
Tal como se usa en el presente documento, el ácido tauroquenodesoxicólico es



, que también se conoce como

5 TCDCA.

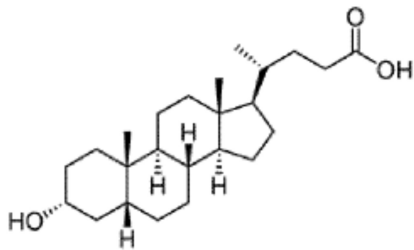
Tal como se usa en el presente documento, el ácido tauroursodesoxicólico es



, que también se conoce como

TUDCA.

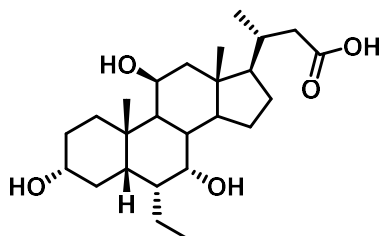
10 Tal como se usa en el presente documento, el ácido litocólico es



, que también se conoce como LCA.

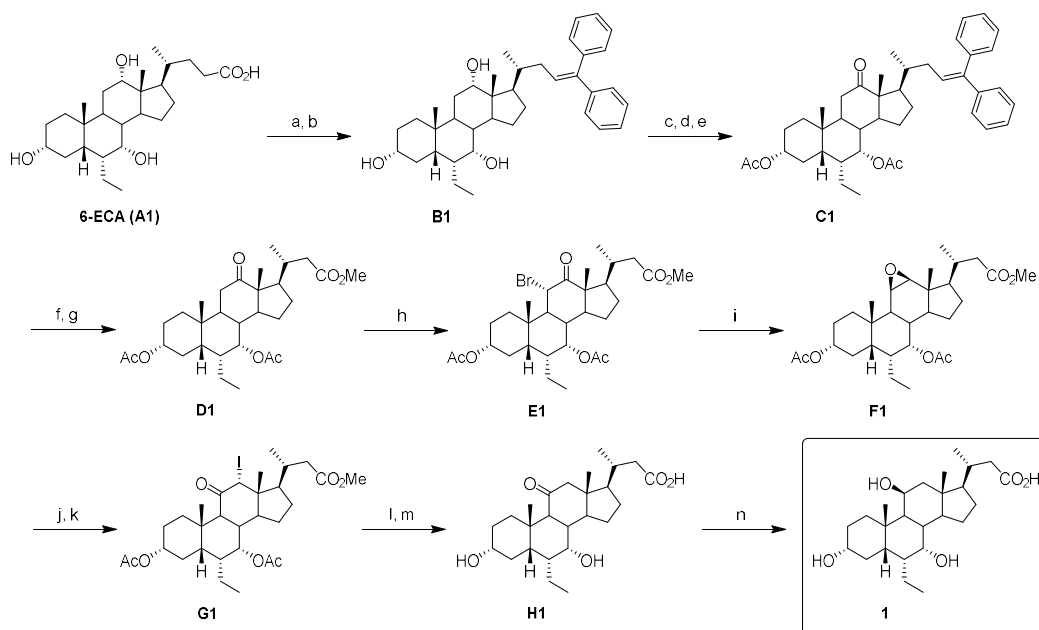
EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis del ácido 3 α ,7 α ,11 β -trihidroxí-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oico (Compuesto 1)



El compuesto **1** se preparó según los procedimientos descritos en el esquema 1 y a partir de ácido 6-etil-cólico (6-ECA, Compuesto **A1**) como material de partida. El compuesto **A1** se preparó mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto **A1** puede prepararse mediante los procedimientos descritos en Pellicciari, R., et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 7958-7961.

Esquema 1.



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* a) MeOH, *p*-TSA, ultrasonidos; b) PhMgBr en Et₂O, THF, reflujo; HCl, EtOH,

reflujo después temperatura ambiente; c) MeOAc, *p*-TSA, reflujo; d) PCC, CH₂Cl₂; e) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; f) NaIO₄, H₂O, H₂SO₄, RuCl₃, MeCN, EtOAc; g) MeOH, *p*-TSA, reflujo; h) Br₂, benceno, 30 °C; i) NaBH₄, NaOAc, piridina, 25 °C; j) HI, AcOH;
5 k) CrO₃, AcOH; l) polvo de Zn, NaOAc, AcOH, reflujo; m) NaOH, MeOH, H₂O, reflujo; y n) NaBH₄, THF, H₂O.

3α,7α,12α-trihidroxi-6α-etil-5β-

bisnorcolanildifeniletieno (Compuesto B1):

Se trató una solución del compuesto **A1** (8 g, 18.32 mmol)
10 y ácido *para*-toluenosulfónico (*p*-TSA) (352 mg, 1.83 mmol) en MeOH (200 ml) con ultrasonidos durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a
15 presión reducida para obtener 7.96 g de derivado de 6α-etilcolato de metilo. El éster de metilo formado de este modo (17.66 mmol) se disolvió en THF recién destilado (80 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C con agitación magnética y atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota PhMgBr en
20 Et₂O (176.6 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 14 h. La suspensión se trató con HCl acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se
25 concentraron a presión reducida. El aceite resultante se trató con 160 ml de HCl:EtOH (3:1, v/v), se sometió a reflujo durante 3 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el EtOH al vacío y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el producto deseado **B1** con un
5 rendimiento del 76% (7.7 g, 13.85 mmol).

**3 α ,7 α -diacetoxi-12-oxo-6 α -etil-5 β -
bisnorcolanildifeniletileno (Compuesto C1):**

Se sometió a reflujo una solución del compuesto **B1** (7.7 g, 13.85 mmol) y *p*-TSA (266 mg, 1.38 mmol) en MeOAc (70 ml)
10 durante 2 d. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar 8.15 g de 3 α -acetoxi-7 α ,12 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -bisnorcolanildifeniletileno. El producto en bruto (8.18 g) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (270 ml). Se añadió
15 clorocromato de piridinio (PCC) (2.95 g) y la mezcla se agitó durante 4 h. La suspensión de color pardo resultantes se filtró, se trató con HCl acuoso y se lavó la capa orgánica con H_2O y salmuera. Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrar a presión reducida, el material en bruto se
20 purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener 5.6 g (9.39 mmol) del derivado de 12-oxo deseado. Después, se disolvió el producto intermedio en CH_2Cl_2 (80 ml), se trató con Ac_2O (4.5 ml, 46.95 mmol), $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (306 mg, 0.469 mmol) y se agitó durante 40 min. La suspensión obtenida
25 de este modo se filtró y se acidificó con HCl acuoso. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se filtró sobre un lecho de sílice para obtener 5.3 g (8.29 mmol) del compuesto **C1** con un rendimiento del 60%.

3 α ,7 α -diacetoxi-12-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metilo (Compuesto D1):

Se agitó NaIO₄ (15.97 g, 74.66 mmol) en 15 ml de H₂O y H₂SO₄ 2 N (2.4 ml). Después de 1 h, se enfrió la solución a 0 °C, se añadió RuCl₃ (85.9 mg, 0.415 mmol) y la mezcla se agitó magnéticamente durante 1 h. Se añadió MeCN (23.5 ml) como transferencia de fase y después de 5 min, se hizo gotear una solución del compuesto **C1** (5.3 g, 8.29 mmol) en EtOAc (32.5 ml) y se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla se filtró, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se filtró sobre un lecho de sílice para dar 5.33 g del derivado del ácido 6 α -etil-24-nor-cólico, que se disolvió en MeOH (90 ml), se trató con ultrasonidos en presencia de *p*-TSA (160 mg, 0.829 mmol) durante 3 h y después se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con CHCl₃, y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto **D1** con un rendimiento del 86% (3.73 g, 7.19 mmol).

11 α -bromo-3 α ,7 α -diacetoxi-12-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metilo (Compuesto E1):

Se añadió gota a gota una solución de Br₂ en benceno anhidro (2 M, 4.67 ml) a una solución del compuesto **D1** (3.73 g, 7.19 mmol) en benceno (156 ml). La solución de color rojo resultante se dejó reaccionar a 30 °C en atmósfera de argón

durante 3 días. La mezcla se vertió en una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y la suspensión de color amarillo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto **E1** en forma de un sólido de color blanco-amarillo (2.65 g, 4.43 mmol).

3 α ,7 α -diacetoxi-11 β ,12 β -oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metilo (Compuesto F1):

Se añadieron NaOAc (2.65 g, 32.81 mmol) y NaBH_4 (808 mg, 21.27 mmol) a una solución del compuesto **E1** (2.65 g, 4.43 mmol) en piridina recién destilada (27.5 ml) y se dejó reaccionar la suspensión a 25 °C en atmósfera de N_2 durante 14 h. La mezcla se trató con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera, y se secaron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener 1.52 g (2.85 mmol) del compuesto **F1** con un rendimiento del 64%.

12 α -yodo-3 α ,7 α -diacetoxi-11-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metilo (Compuesto G1):

A una solución del compuesto **F1** (1.52 g, 2.85 mmol) en AcOH (40 ml), se le añadió gota a gota HI al 57% (3.6 g, 28.5 mmol) y se dejó reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con una solución acuosa de NaHSO_3 , se vertió en H_2O helada, se filtró y el sólido resultante se disolvió en AcOH (35 ml). Se añadió gota a gota una solución de CrO_3 (1.4 g, 14.3 mmol) en AcOH (40 ml) y H_2O

(8 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHSO₃ y se vertió en agua helada. Se filtró la suspensión y se disolvió el sólido en CHCl₃. Después, se lavó la solución con H₂O, salmuera, se
5 secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto **G1** en forma de producto puro (1 g, 1.67 mmol).

Ácido 3α,7α-dihidroxi-11-oxo-6α-etil-24-nor-5β-colan-23-oico (Compuesto H1):

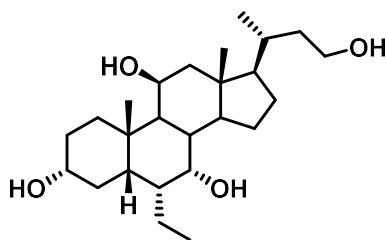
Se añadieron NaOAc (3.8 g, 46.76 mmol) y polvo de Zn (3.8 g, 58.45 mmol) a una solución del compuesto **G1** (1 g, 1.69 mmol) en AcOH (30 ml) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró y el
15 filtrado se trató con H₂O a 0 °C hasta su precipitación. El precipitado se disolvió en CHCl₃ y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas se trataron con una solución saturada de NaHCO₃, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se
20 concentraron al vacío. El material en bruto (880 mg) se disolvió en MeOH y H₂O, se añadió NaOH (25.45 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 36 h. La solución resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O y se trató con HCl acuoso. Se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml) y
25 las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto **H1**.

Ácido 3α,7α,11β-trihidroxi-6α-etil-24-nor-5β-colan-23-oico (Compuesto 1):

A una solución del compuesto **H1** (650 mg, 1.54 mmol) en THF:H₂O (33 ml, 4:1 v/v), se le añadió NaBH₄ (407 mg, 10.78 mmol) en porciones a 0 °C y se dejó reaccionar la suspensión a temperatura ambiente durante 5 h. Después de tratarse con H₂O y HCl acuoso, la mezcla de reacción en bruto se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar 650 mg del compuesto **1** (1.69 mmol, rendimiento cuantitativo) (rendimiento general del 9% a partir de **1**).

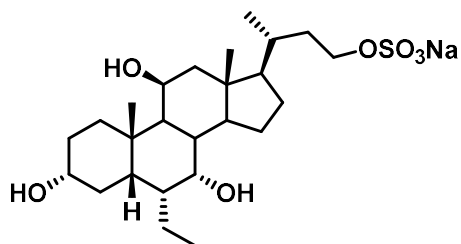
Compuesto **1**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.33 Hz, CH₃-25), 0.94 (3H, s, CH₃-18), 1.04 (3H, d, *J* = 5.46 Hz, CH₃-21), 1.13 (3H, s, CH₃-19), 3.30-3.35 (1H, m, CH-3), 3.71 (1H, s, CH-7), 4.19 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.9, 23.5, 24.6, 27.7, 29.1, 31.9, 34.7, 35.2, 36.4, 36.9, 38.3 (2 x), 42.6 (2 x), 42.8, 49.5, 49.9, 52.2, 57.9, 69.0, 71.4, 73.3, 177.7.

Ejemplo 2. Síntesis de 3α,7α,11β-trihidroxil-6α-etil-24-nor-5β-colan-23-ol (Compuesto 2)



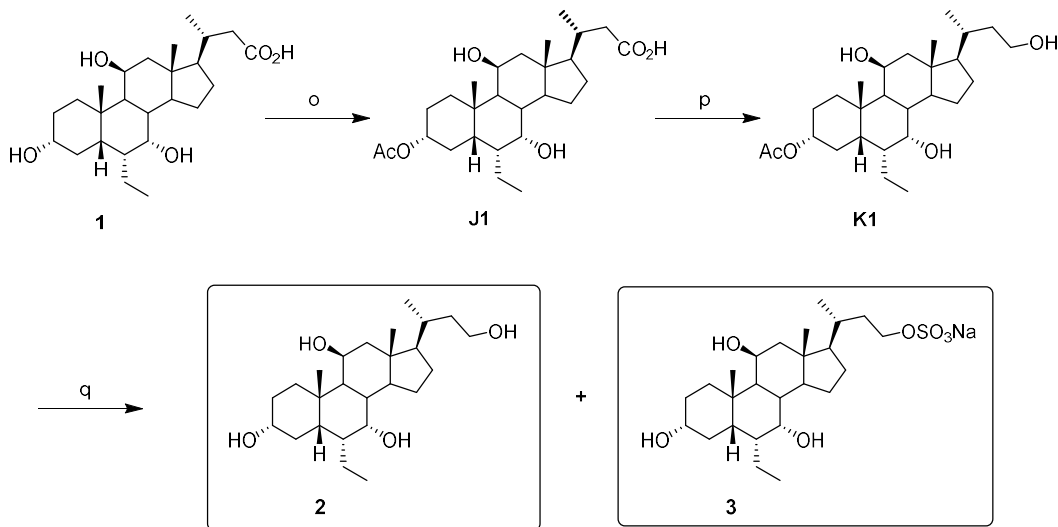
El compuesto **2** se preparó según los procedimientos expuestos en el esquema 2. El compuesto **2** se preparó a partir del compuesto **1** como material de partida.

Ejemplo 3. Síntesis de sal sódica de 3 α ,7 α ,11 β ,23-tetrahidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-O-sulfato (Compuesto 3)



El compuesto **3** se preparó según los procedimientos expuestos en el esquema 2. El compuesto **3** se preparó a partir del compuesto **1** como material de partida.

Esquema 2.



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* o) Ac_2O , THF, reflujo; p) EtCOCl , Et_3N , THF; NaBH_4 , THF, H_2O ; y q) PyrSO_3 , piridina; NaOH , MeOH , H_2O , reflujo.

Ácido 3 α -acetoxi-7 α ,11 β -dihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oico (Compuesto J1):

Se añadió Ac_2O (2.08 ml, 21.6 mmol) a una solución del compuesto **1** (460 mg, 1.08 mmol) en THF (35 ml) y la mezcla se

sometió a reflujo durante 18 h. La solución resultante se trató con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el compuesto **J1** (255 mg, 0.548 mmol).

3 α -Acetoxi-7 α ,11 β -dihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (Compuesto K1):

Se dejó reaccionar una solución del compuesto **J1** (250 mg, 0.538 mmol), EtCOCl (0.51 ml, 5.326 mmol), y Et₃N (0.81 ml, 5.649 mmol) en THF (7.5 ml) durante 14 h a temperatura ambiente. Después, se filtró la mezcla de reacción, se trató con una suspensión de NaBH₄ (306 mg, 8.07 mmol) en H₂O (2.5 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El material en bruto se filtró sobre un lecho de gel de sílice para dar el compuesto **K1** (150 mg, 0.333 mmol).

3 α ,7 α ,11 β -trihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (2) y sal sódica de 3 α ,7 α ,11 β ,23-tetrahidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-O-sulfato (Compuesto 3):

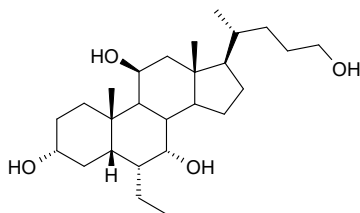
A una solución del compuesto **K1** (150 mg, 0.333 mmol) en piridina (6 ml), se le añadió PyrSO₃ (133 mg, 0.832 mmol) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2 ml) y se concentró a presión reducida para eliminar la piridina. El residuo se trató con una solución de NaOH (200 mg, 4.995 mmol)

en MeOH:H₂O (10 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se secó al vacío para eliminar el MeOH, se diluyó con H₂O (2 ml) y se lavó con Et₂O (3 x 20 ml): las fases en éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida para dar el 3 α ,7 α ,11 β -trihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (**2**) en forma de un sólido puro de color blanco (55 mg, 0.134 mmol). La fase acuosa alcalina se filtró en un lecho RP-18 de fase inversa para obtener el compuesto **3** en forma de un sólido puro de color blanco (60 mg, 0.117 mmol).

Compuesto **2**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH₃-25, CH₃-18), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.40-3.47 (1H, m, CH-3), 3.62-3.72 (2H, m, CH₂-23), 3.80 (1H, s, CH-7), 4.25 (1H, d, J = 2.72 Hz, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.6, 14.4, 18.8, 22.2, 23.8, 27.0, 28.0, 31.1, 32.9, 34.1, 35.3, 35.7, 36.4, 37.1, 38.8, 40.6, 41.6, 47.7, 48.8, 50.9, 56.8, 60.7, 68.8, 71.0, 72.3.

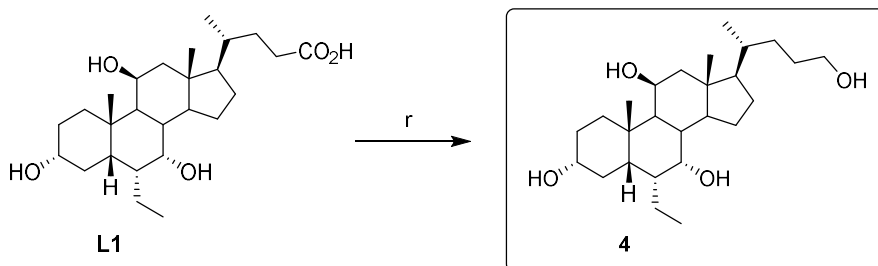
Compuesto **3**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90-0.94 (6H, m, CH₃-25, CH₃-18), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃-21), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 3.32-3.40 (1H, m, CH-3), 3.74 (1H, s, CH-7), 4.02-4.08 (2H, m, CH₂-23), 4.21 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.1, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 31.9, 34.3, 34.8, 36.4, 36.5, 36.9, 38.3 (x2), 42.6, 42.8, 49.5, 50.0, 52.2, 58.2, 67.2, 69.0, 71.4, 73.3.

Ejemplo 4. Síntesis de 3 α ,7 α ,11 β -trihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-ol (Compuesto 4)



El compuesto **4** se preparó según los procedimientos expuestos en el esquema 3. La síntesis de **4** se preparó a partir del compuesto **L1** como material de partida. El
5 compuesto **L1** se preparó mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto **L1** puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la Publicación de los Estados Unidos n.º 2014/0371190.

Esquema 3.



10

Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* r) LiAlH₄, THF, de 0 °C hasta temperatura ambiente.

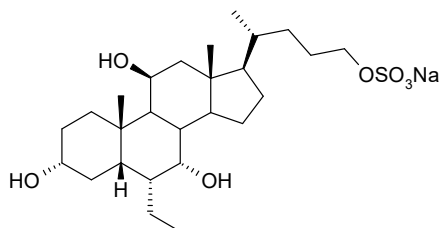
3α,7α,11β-Trihidroxi-6α-etil-5β-colan-24-ol (Compuesto 4):

15 Se añadió gota a gota una solución del compuesto **L1** (25 mg, 0.057 mmol) en THF (2 ml) a una suspensión de LiAlH₄ (21.8 mg, 0.572 mmol) en THF (1 ml) enfriada a 0 °C. Se dejó reaccionar la mezcla resultante en atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 12 h. La suspensión se diluyó
20 con EtOAc (5 ml), se trató en primer lugar con H₂O, después con HCl acuoso y finalmente se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml).

Los capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **4** en forma de un sólido puro de color blanco (21 mg, 0.051 mmol, rendimiento del 90%).

Compuesto **4**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH₃-26, CH₃-18), 1.00 (3H, d, *J* = 6.25 Hz, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.31-3.40 (1H, m, CH-3), 3.48-3.55 (2H, m, CH₂-24), 3.73 (1H, s, CH-7), 4.19 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.2, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 30.3, 31.9, 33.2, 34.8, 36.4, 36.9, 37.2, 38.3 (x2), 42.6, 42.7, 49.5, 50.1, 52.2, 58.1, 63.6, 69.1, 71.4, 73.3.

Ejemplo 5. Síntesis de 3α,7α,11β-rihidroxi-6α-etil-5β-colan-24-O-sulfato, sal sódica (Compuesto 5)

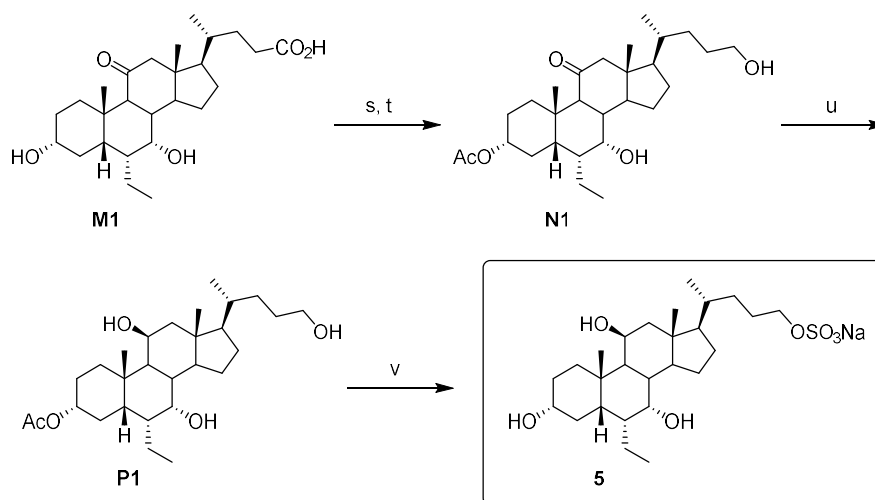


15

El compuesto **5** se preparó según los procedimientos expuestos en el esquema 4. La síntesis del compuesto **5** se preparó a partir del compuesto **M1** como material de partida. El compuesto **M1** se preparó mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto **M1** puede prepararse mediante los procedimientos descritos en la Publicación de los Estados Unidos n.º 2014/0371190.

Esquema 4.

20



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* s) Ac_2O , NaHCO_3 , THF, reflujo; t) Et_3N , ClCO_2Et , THF, t.a.; NaBH_4 , THF, H_2O ; u) NaBH_4 , THF, H_2O ; y v) PyrSO_3 , piridina; NaOH , MeOH, H_2O .

5 **3 α -Acetoxi-7 α -hidroxi-11-oxo-6 α -etil-5 β -colan-24-ol**
(Compuesto N1):

A una solución del compuesto **M1** (120 mg, 0.27 mmol) en THF recién destilado (4 ml), se le añadió NaHCO_3 (417 mg, 4.97 mmol) y Ac_2O (0.47 ml, 4.97 mmol) y la suspensión se
 10 sometió a reflujo durante 24 h en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron secuencialmente con HCl acuoso, agua, una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secaron
 15 sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el material en bruto se disolvió en THF recién destilado (3 ml), se trató con Et_3N (0.22 ml, 1.54 mmol) y ClCO_2Et (0.14 ml, 1.45 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. La suspensión se
 20 filtró y el filtrado se trató con una suspensión de NaBH_4 (125 mg, 3.30 mmol) en H_2O (1 ml) y se agitó durante 3 h. La

mezcla se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía
5 ultrarrápida, obteniendo de este modo el compuesto **N1** (70 mg, 0.15 mmol).

3 α -Acetoxi-7 α ,11 β -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-ol

(Compuesto P1):

A una solución del compuesto **N1** (0.15 mmol) en una
10 mezcla binaria de THF y H₂O, se le añadió NaBH₄ (3.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se trató con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a
15 presión reducida, proporcionando el compuesto **P1** con un rendimiento cuantitativo.

**3 α ,7 α ,11 β -trihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-O-sulfato, sal
sódica (Compuesto 5):**

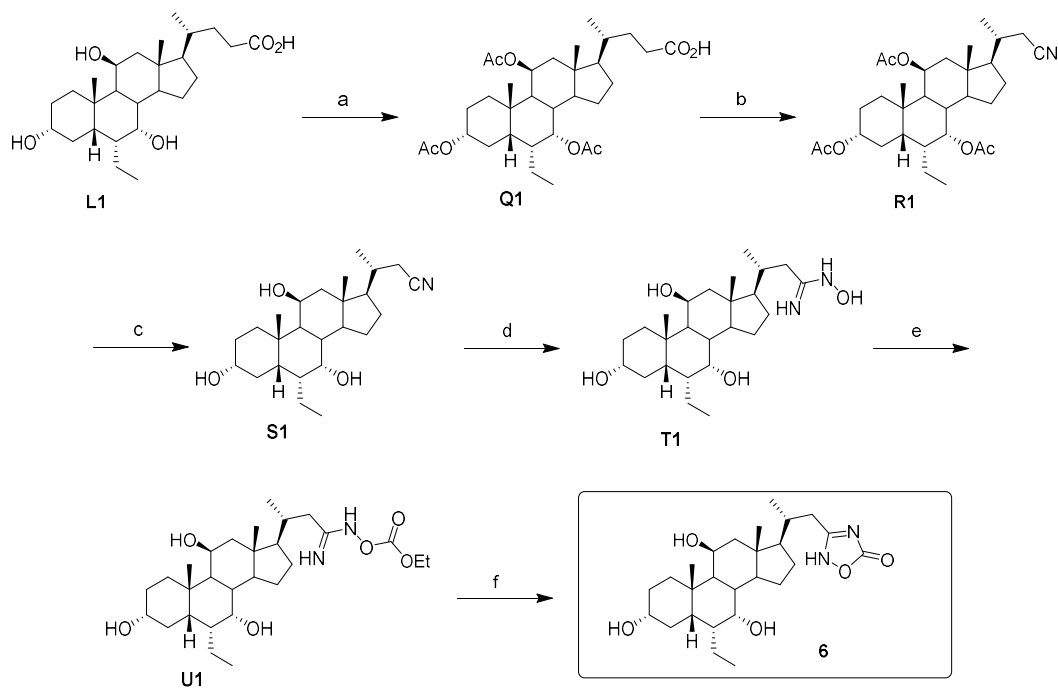
Se añadió PyrSO₃ (48 mg, 0.30 mmol) a una solución del
20 compuesto **P1** (70 mg, 0.15 mmol) en piridina (2.7 ml) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 h en atmósfera de argón. La piridina se retiró al vacío y el residuo se agitó con una solución de NaOH (60 mg, 1.5 mmol) en una mezcla de MeOH y H₂O durante 3 d. La mezcla se
25 concentró a presión reducida para evaporar el MeOH, se diluyó con H₂O (2 ml) y se lavó con Et₂O (3 x 10 ml). La fase acuosa alcalina se filtró sobre un lecho de RP-18 de fase reversa para obtener el compuesto **5** (47 mg, 0.085 mmol, rendimiento del 57%) en forma de un sólido puro de color blanco.

Compuesto **5**: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -26), 1.00 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_3 -21), 1.14 (3H, s, CH_3 -19), 3.32-3.35 (1H, m a, CH-3), 3.72 (1H, s a, CH-7), 3.94-3.97 (2H, m a, CH_2 -24), 4.20 (1H, s a, CH-11). ^{13}C -RMN (400 MHz, CD_3OD): 12.1, 14.7, 19.1, 23.6, 24.7, 27.1, 27.7, 29.1, 31.9, 33.1, 34.8, 36.4, 36.9, 37.0, 38.3 (x 2), 42.6, 42.7, 49.5, 50.1, 52.2, 58.0, 69.1, 69.7, 71.4, 73.3.

Ejemplo 6. Síntesis de $3\alpha, 7\alpha, 11\beta$ -trihidroxí- 6α -etil-22-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23,24-bisnor- 5β -colano

(Compuesto **6**)

Esquema 5.



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* a) Ac_2O , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 ; b) TFAA, NaNO_2 , TFA; c) NaOH , MeOH ; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; e) ClCO_2Et , piridina, THF; f) piridina, tolueno.

Ácido 3 α ,7 α ,11 β -triacetoxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico
(Compuesto Q1):

A una suspensión del compuesto **L1** (660 mg, 1.5 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml), se le añadieron Ac₂O (22.7 mmol) y Bi(OTf)₃ (0.08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con HCl al 37%. La fase orgánica se lavó con H₂O, con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener **Q1** (820 mg, 1.46 mmol, rendimiento del 96%), que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **Q1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (3H, s, CH₃-18), 0.87-0.90 (6H, m, CH₃-21, CH₃-26), 1.04 (3H, s, CH₃-19), 2.03-2.05 (6H, m, OCOCH₃ x2), 2.08 (3H, s, OCOCH₃), 4.52-4.61 (1H, m, CH-3), 5.20 (1H, s, CH-7), 5.25 (1H, s, CH-11).

3 α ,7 α ,11 β -Triacetoxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-nitrilo
(Compuesto R1):

Se trató una suspensión del compuesto **Q1** (820 mg, 1.46 mmol) en TFA (4.6 ml) a 0 °C con TFAA (1.55 ml) y se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió NaNO₂ (4.4 mmol) y se hizo reaccionar la mezcla a 0 °C durante 45 min y a 50 °C durante 45 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. La fase acuosa se filtró al vacío y el sólido de color naranja-amarillo resultante se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O y salmuera. La capa acuosa se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **R1** (770 mg) en forma de un

material en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **R1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (3H, s, CH_3 -18), 0.84-0.87 (3H, m, CH_3 -25), 1.02 (3H, s, CH_3 -19), 1.08
5 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3 -21), 2.01 (6H, s a, OCOCH_3 x2), 2.07 (3H, s, OCOCH_3), 4.52-4.61 (1H, m, CH-3), 5.18 (1H, s, CH-7), 5.24 (1H, s, CH-11).

**$3\alpha, 7\alpha, 11\beta$ -Trihidroxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-nitrilo
(Compuesto S1):**

10 El compuesto **R1** (770 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se sometió a reflujo durante 3 d con NaOH (1.2 g). Después de retirar el disolvente, se disolvió el residuo en CHCl_3 (30 ml) y se trató con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera,
15 se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 y MeOH como disolventes de elución para obtener el compuesto **S1** (180 mg, 0.445 mmol) con un alto grado de pureza.

20 Compuesto **S1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87-0.91 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1.13 (3H, s, CH_3 -19), 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3 -21), 3.42-3.50 (1H, m, CH-3), 3.77 (1H, s, CH-7), 4.28 (1H, s, CH-11).

**$3\alpha, 7\alpha, 11\beta$ -Trihidroxi-6 α -etil-24-nor-N-hidroxi-5 β -colan-
25 23-amidina (Compuesto T1):**

Se añadieron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (557 mg) y $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2.30 g) a una solución del compuesto **S1** (180 mg, 0.445 mmol) en EtOH (8 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 d. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró al

vacío. El sólido se lavó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto, que contenía el compuesto intermedio **T1** deseado, se usó para la etapa
5 siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **T1**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃-25), 0.96-0.98 (6H, m, CH₃-18, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.31-3.40 (1H, m, CH-3), 3.72 (1H, s, CH-7), 4.20 (1H, s, CH-11).

10 **3α,7α,11β-Trihidroxi-6α-etil-24-nor-N-
[(etoxicarbonil)oxi]-5β-colan-23-amidina (Compuesto U1):**

A una solución del compuesto **T1**, (180 mg) en THF (2 ml) y piridina (50 µl, 0.6 mmol) enfriada a 0 °C, se le añadió una solución de ClCO₂Et (0.45 mmol) en THF (1 ml) y la
15 suspensión resultante se agitó en atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto **U1**, que se usó para la etapa
20 siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **U1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.92 (6H, m, CH₃-25, CO₂CH₂CH₃), 1.00 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₃-21), 1.11 (3H, s, CH₃-18), 1.23 (3H, s, CH₃-19), 3.35-3.44 (1H, m, CH-3), 3.77 (1H, s, CH-7), 4.13-4.39 (3H, m, CH-11, CO₂CH₂CH₃), 4.90-
25 5.05 (1H, m, NH).

3α,7α,11β-Trihidroxi-6α-etil-22-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23,24-bisnor-5β-colano (Compuesto 6):

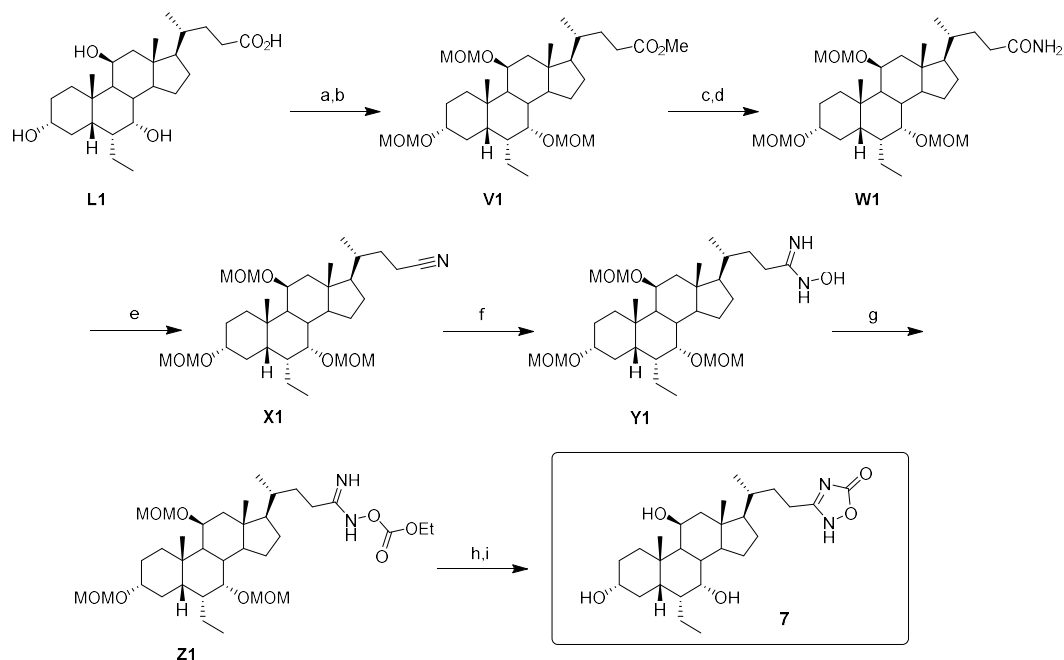
Se disolvió el compuesto **U1** (210 mg, 0.412 mmol) en tolueno (6 ml) y piridina (0.6 ml) y se sometió a reflujo en

atmósfera de argón durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1 N, H₂O, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se
5 concentró a presión reducida y se purificó para obtener el compuesto **6** (35 mg, 0.076mmol).

Compuesto **6**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89-0.93 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃-24), 0.96-0.99 (6H, m, CH₃-18, CH₃-21), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 2.09 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 2.37 (1H, d, *J* =
10 12.3 Hz), 2.57 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.31-3.40 (1H, m, CH-3), 3.66 (1H, s, OH), 3.73 (1H, s, CH-7), 4.21 (1H, s, CH-11).
¹³C-RMN (100.6 MHz, CD₃OD): δ 12.0, 14.7, 19.2, 23.5, 24.7, 27.6, 29.1, 31.9, 34.5, 34.7, 36.1, 36.4, 36.9, 38.2 (x2), 42.6, 43.0, 49.4, 49.9, 52.2, 58.4, 68.9, 71.3, 73.3, 169.3,
15 173.0.

Ejemplo 7. Síntesis de 3α,7α,11β-trihidroxí-6α-etil-23-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23-nor-5β-colano (Compuesto 7)

Esquema 6.



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* a) MeOH, *p*-TSA, ultrasonidos; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂; c) NaOH, MeOH; d) ClCO₂iBu, Et₃N, THF, NH₄OH 30%; e) CNCl, DMF; f) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃·10 H₂O, EtOH; g) ClCO₂Et, piridina, THF; h) piridina, tolueno; i) HCl 3 N, acetona.

6 α -etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetiloxi-5 β -colan-24-oato de metilo (Compuesto V1):

Se trató una solución del compuesto **L1** (730 mg, 1.7 mmol) y *p*-TSA (0.17 mmol) en MeOH (10 ml) con ultrasonidos durante 3 h. Se retiró el disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto (700 mg, 1.55 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se sometió a reflujo con DIPEA (18.6 mmol), DMAP (0.16 mmol) y MOMCl (15.5 mmol) durante 3 d. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se lavó secuencialmente con una solución saturada de NH_4Cl , H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido del compuesto **V1** se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **V1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (3H, s, CH_3 -18), 0.85-0.89 (3H, m, CH_3 -26), 0.93 (3H, d, J = 6.2 Hz, CH_3 -21), 1.10 (3H, s, CH_3 -19), 3.34-3.40 (10H, m, CH-3, OCH_2OCH_3 x3), 3.53 (1H, s, CH-7), 3.65 (3H, s, CO_2CH_3), 3.93 (1H, s, CH-11), 4.55-4.70 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3).

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetiloxi-5 β -colan-24-amida
(Compuesto W1):

A una solución del compuesto **V1** (980 mg, 1.6 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaOH (15.5 mmol) y se dejó reaccionar la mezcla a 50 °C. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en H_2O (5 ml) y se trató con HCl 1 N. La suspensión se extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto (840 mg) se disolvió en THF recién destilado (18 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó con Et_3N (0.288 ml) y ClCO_2iBu (0.250 ml) durante 20 min en atmósfera de argón. Se añadió NH_4OH 30% (0.28 ml) y se hizo reaccionar la suspensión resultante durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con HCl 1 N, H_2O , una solución saturada de NaHCO_3 , H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron

a presión reducida para obtener el compuesto **W1** (900 mg) que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **W1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.62-0.82 (9H, m, CH_3 -18, CH_3 -21, CH_3 -26), 0.99 (3H, s, CH_3 -19), 3.22-3.30 (10H, m, CH-3, OCH_2OCH_3 x3), 3.42 (1H, s, CH-7), 3.82 (1H, s, CH-11), 4.46-4.57 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3), 6.03 (1H, s a, CONH_2), 6.27 (1H, s a, CONH_2).

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetiloxi-5 β -colan-24-nitrilo (Compuesto X1):

Se agitó una solución del compuesto **W1** (890 mg) y CNCl (578 mg) en DMF (22 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 12 h. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando PET-EtOAc como sistema de disolvente de elución para obtener el compuesto **X1** en forma de un aceite de color amarillo pálido (260 mg, 0.473 mmol).

Compuesto **X1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.88 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -26), 0.95 (3H, d, J = 6.0 Hz, CH_3 -21), 1.05 (3H, s, CH_3 -19), 3.33-3.40 (10H, m, CH-3, OCH_2OCH_3 x3), 3.52 (1H, s, CH-7), 3.91 (1H, s, CH-11), 4.55-4.69 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3).

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetiloxi-N-hidroxi-5 β -colan-24-amidina (Compuesto Y1):

Se añadieron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (386 mg) y $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot$ (1.6 g) a una solución del compuesto **X1** (170 mg, 0.309 mmol) en EtOH (6 ml) y se sometió a reflujo hasta el consumo del material de partida. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró al vacío. El sólido restante se lavó con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica filtrada se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto, que contenía el compuesto intermedio **Y1** deseado, se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **Y1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3H, s, CH₃-18), 0.81-0.84 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₃-26), 0.90 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH₃-21), 1.05 (3H, s, CH₃-19), 3.30-3.36 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ x3), 3.48 (1H, s, CH-7), 3.88 (1H, s, CH-11), 4.51-4.65 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3), 4.76 (2H, s a, NH, NH-OH).

**6α-Etil-3α,7α,11β-trimetoximetiloxi-N-
[(etoxicarbonil)oxi]-5β-colan-24-amidina (Compuesto Z1):**

A una solución del compuesto **Y1** (200 mg) en THF (2 ml) y piridina (0.46 mmol) enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de ClCO₂Et (0.34 mmol) en THF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó en atmósfera de argón durante 30 min. La mezcla se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto **Z1**, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto **Z1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3H, s, CH₃-18), 0.81-0.84 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₃-26), 0.92 (3H, d, *J* = 6.1 Hz, CH₃-21), 1.05 (3H, s, CH₃-19), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.30-3.36 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ x3), 3.48 (1H, s, CH-7), 3.88 (1H, s, CH-11), 4.21 (2H, c, *J* = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 4.51-4.65 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3), 4.88 (2H, m a, NH, NH-OH).

3 α ,7 α ,11 β -Trihidroxi-6 α -etil-23-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-24-nor-5 β -colano (Compuesto 7):

Se disolvió el compuesto **z1** (200 mg) obtenido en la etapa anterior en tolueno (5 ml) y piridina (0.5 ml), se
5 sometió a reflujo en atmósfera de argón durante 8 h y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 1 N, H₂O, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a
10 presión reducida. El material en bruto resultante se disolvió en acetona (15 ml) y se agitó con HCl 3 N (1.5 ml) a 40 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con H₂O y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Después, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas
15 se trataron con una solución saturada de NaHCO₃, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **7** (29.6 mg, 0.062 mmol) en forma de un sólido de color blanco.

20 Compuesto **7**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89-0.93 (6H, m, CH₃-18, CH₃-25), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz, CH₃-21), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 2.07-2.11 (1H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.45-2.50 (1H, m, CH-23), 2.58-2.68 (1H, m, CH-23), 3.32-3.36 (1H, m, CH-3), 3.73 (1H, s, CH-7), 4.20 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (100.6 MHz,
25 CD₃OD): 12.0, 14.6, 18.7, 23.0, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 30.8, 31.9, 33.1, 34.7, 36.4, 36.8, 36.9, 38.3 (x2), 42.6, 42.8, 50.0, 52.2, 57.6, 69.0, 71.4, 73.3, 162.2, 162.8.

Ejemplo 6. Actividad sobre FXR / TGR5 de los compuestos 1-7

En el núcleo, los receptores nucleares unidos a ligando (NR) modulan el inicio de la transcripción interactuando directamente con la maquinaria transcripcional basal o poniendo en contacto factores puenteantes denominados coactivadores (Onate, *et al.*, Science, 1995, 270, 1354-1357; Wang, *et al.*, J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850; y Zhu, *et al.*, Gene Expr, 1996, 6, 185-195). La interacción dependiente de ligando de los NR con sus coactivadores se produce entre función de activación 2 (AF-2), ubicada en el dominio de unión a ligando del receptor y las cajas de receptor nuclear (caja de NR), ubicada en los coactivadores (Nolte, *et al.*, Nature, 1998, 395, 137-143). Varias líneas de pruebas han demostrado que la secuencia peptídica LXXLL presente en la caja de NR representa un motivo de firma que facilita la interacción de diferentes proteínas con la región AF-2 (Heery, *et al.*, Nature, 1997, 387, 733-736; y Torchia, *et al.*, Nature, 1997, 387, 677-684).

Se usó AlphaScreen con el objetivo de identificar nuevos moduladores aprovechando la interacción bimolecular prevalente entre FXR y el motivo LXXLL presente en la caja de NR del coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC-1).

Se incubó FXR-LBD-GST humano con concentraciones crecientes de los ligandos indicados en presencia del péptido LXXLL de SRC-1 biotinilado. La señal de AlphaScreen aumenta cuando se forma el complejo de receptor-coactivador. Los compuestos de esta invención son potentes agonistas de FXR. Los datos se proporcionan en las tablas 1 y 2.

Los ácidos biliares (BA) modulan no solo varios receptores de hormonas nucleares, sino que también son

agonistas para el receptor acoplado a proteína G (GPCR), TGR5 (Makishima, *et al.*, Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks, *et al.*, Science, 1999, 284, 1365-1368; Maruyama, *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719; y Kawamata, *et al.*, J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440). La señalización a través de FXR y TGR5 modula varias rutas metabólicas, regulando no solo la síntesis y la recirculación enterohepática de BA, sino también la homeostasia de los triglicéridos, el colesterol, la glucosa y la energía. Para evaluar la capacidad de un compuesto de la invención para activar a TGR5, se exploraron el compuesto de la invención y otros compuestos de comparación respecto de un aumento de AMPc intracelular como lectura de la activación de TGR5. Se expuso a células enteroendocrinas humanas NCI-H716 que expresan TGR5 de manera constitutiva a concentraciones crecientes de un compuesto de la invención y se midieron los niveles intracelulares de AMPc mediante TR-FRET. Como control positivo, se usó ácido litocólico (LCA). Las composiciones de la invención muestran una elevada selectividad por FXR frente a TGR5. Los datos se proporcionan en la

Tabla 1. Actividad sobre FXR / TGR5 de los compuestos 1-

5

Compuesto	Ensayo	HTR-FRET (AMPc)
	AlphaScreen FXR humano	TGR5 humano (Células NCI-H716)
	CDCA de ref. = 15±3µM	LCA de ref. = 7±3 µM
Compuesto 1	0.68	>100

Compuesto 2	0.23	93
Compuesto 3	0.0075±0.0005	83±7
Compuesto 4	0.264±0.016	13.7±2.3
Compuesto 5	0.015±0.004	78±1
Compuesto A	0.2±0.018	15±5
Compuesto B	0.03	0.63
Compuesto C	175	0.9

Tabla 2. Actividad sobre FXR / TGR5 de los compuestos **L1**, **3**, **5**, **6** y **7**

Compuesto	AlphaScreen FXR humano CE ₅₀ (μM)	HTR-FRET (AMPc) TGR5 humano CE ₅₀ (μM)
L1	0.15±0.5	Sin actividad
Compuesto 3	0.0075±0.0005	83±7
Compuesto 5	0.015±0.004	78±1
Compuesto 6	0.042±0.002	No activity
Compuesto 7	0.029±0.005	Sin actividad

Tabla 3. Actividad agonista sobre FXR entre ortólogos de humano, rata y perro

Compuesto	AlphaScreen hFXR CE ₅₀ (μM)	AlphaScreen mFXR CE ₅₀ (μM)	AlphaScreen rFXR CE ₅₀ (μM)	AlphaScreen dFXR CE ₅₀ (μM)
L1	0.15±0.5	0.99±0.05	1.0±0.03	4±1
Compuesto 3	0.0075±0.0005	0.25±0.04	0.13±0.01	0.9±0.1
Compuesto 5	0.015±0.004	0.12±0.02	0.14±0.02	0.73±0.01
Compuesto 6	0.042±0.002	0.27±0.02	0.24±0.01	0.8±0.1
Compuesto 7	0.029±0.005	0.21±0.01	0.2±0.01	0.7±0.01

Tabla 4. Actividad sobre TGR5 entre especies cruzadas

Compuesto	hTGR5 CHO CE ₅₀ (μM)	mTGR5 CHO CE ₅₀ (μM)	rTGR5 CHO CE ₅₀ (μM)	dTGR5 CHO CE ₅₀ (μM)
L1	Sin actividad	Sin actividad	Sin actividad	Sin actividad
Compuesto 3	5±1	3±0.5	Sin actividad	Sin actividad
Compuesto 5	3±1	4±1	Sin actividad	Sin actividad

Compuesto 6	Sin actividad	Sin actividad	Sin actividad	1.5±0.3
Compuesto 7	Sin actividad	9.5±2	Sin actividad	7.6±0.01

Ejemplo 7. Perfil de selectividad sobre el receptor nuclear

Usando el ensayo AlphaScreen, puede evaluarse la selectividad de un compuesto de la invención contra los
5 siguientes receptores nucleares implicados en las rutas metabólicas: LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR y ER.

Los compuestos **11**, **3**, **5**, **6** y **7** se evaluaron frente al panel de receptores nucleares disponibles en modo tanto
10 agonista como antagonista. Ninguno de los compuestos activó a los receptores en modo agonista (respuesta a la dosis de 200 μ M) o antagonista (concentración fija de 10 μ M).

Ejemplo 8. Panel de genes diana de FXR

Para evaluar la capacidad de un compuesto de la invención para modular genes diana de FXR, se llevaron a cabo
15 ensayos de RT-PCR cuantitativa. Se seleccionaron las células HepG2 como línea celular relevante para determinar si un compuesto de la invención puede regular la red genética de FXR. Se evaluó la capacidad de un compuesto de la invención
20 para inducir genes diana de FXR aislando el ARN total de células tratadas durante una noche con 1 μ M de los compuestos A y B y un compuesto de la invención. El compuesto A está establecido como un potente agonista selectivo de FXR y el

compuesto B está establecido como un potente agonista dual de FXR/TGR5.

FXR regula la expresión de varios genes diana implicados en la homeostasia de los BA. Brevemente, FXR desempeña un papel clave en varias rutas metabólicas, incluyendo, por ejemplo, el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de los ácidos biliares y el metabolismo de los carbohidratos. En referencia a los perfiles de expresión génica, los genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos incluyen, por ejemplo, APOCII, APOE, APOAI, SREBP-1C, VLDL-R, PLTP y LPL; los genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los ácidos biliares incluyen, por ejemplo, OST α/β , BSEP, MRP2, SHP, CYP7A1, FGF19, SULT2A1 y UGT2B4; y los genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de los carbohidratos incluyen, por ejemplo, PGCl α , PEPCK y GLUT2. Genes diana de FXR: Se evaluaron BSEP, SHP, OST β y CYP7A1 después de la estimulación con los compuestos **3**, **5**, **6** y **7** en células HepG2 durante 18 horas. El compuesto **L1** se usó como control. Los compuestos **3**, **5**, **6** y **7** se unen de manera significativa a FXR en células hepáticas, modulando los genes diana de FXR.

Ejemplo 9. Citotoxicidad *in vitro*

Para evaluar la citotoxicidad *in vitro* de un compuesto de la invención, se emplearon dos métodos de ensayo diferentes. Los ensayos evalúan la viabilidad celular midiendo los niveles de ATP y la citotoxicidad midiendo la liberación de LDH. El nucleótido de adenosín trifosfato (ATP) representa la fuente de energía a nivel molecular básico y es una molécula multifuncional que se usa en todas las células y

como coenzima y es una parte integral del ADN mitocondrial (Kangas, *et al.*, Medical Biology, 1984, 62, 338-343; Crouch, *et al.*, J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88; y Petty, *et al.*, J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34). Se ha denominado la

5 "unidad de cambio molecular" en lo que se refiere a la transferencia de energía. Esto sirve para asegurar el importante papel del ATP en el metabolismo y una caída brusca del contenido de ATP es el primer paso que revela daño celular (Storer, *et al.*, Mutation Research, 1996, 368, 59-101;

10 y Cree y Andreotti, Toxicology *In-Vitro*, 1997, 11, 553-556).

Un método adicional para determinar la viabilidad de las células es detectar la integridad de la membrana que define la compartimentalización celular. La medición del grado de filtración de los componentes hacia fuera del citoplasma en

15 las membranas dañadas indica la pérdida de integridad de la membrana y la liberación de LDH es el método usado para determinar la toxicidad común en las células. Se trataron células HepG2 con un compuesto de la invención y se llevaron a cabo diluciones en serie. Se añadieron diluciones de LCA a

20 las células sembradas como controles de ensayo junto en ausencia de células y con células no tratadas. El ensayo se llevó a cabo por triplicado para cada concentración de compuesto de ensayo.

La viabilidad celular se determinó como la medida de ATP intracelular en relación con el tiempo de exposición y la

25 concentración de los compuestos de ensayo (Sussman, Promega Cell Notes, 3^a edición, 2002). Los datos se proporcionan en las tablas 5A y 5B.

Tabla 5A. Citotoxicidad *in vitro* de los compuestos 3 y 5

Compuesto	Contenido de ATP CE ₅₀ (μM) Tamoxifeno de ref. CE ₅₀ 49±9μM
Compuesto 3	Sin toxicidad (100% de células vivas)
Compuesto 5	Sin toxicidad (100% de células vivas)
Compuesto A*	230
Compuesto B*	800

* Rizzo *et al.*, Mol. Pharm. 2010, 78, 617-630.

Tabla 5B. Citotoxicidad *in vitro* de los compuestos **6** y **7** (liberación de LDH y contenido de ATP en relación con la estimulación con los compuestos **6** y **7** en HepG2).

Compuesto	Integridad de la membrana (medida de LDH) CL ₅₀ (μM)	Contenido de ATP CE ₅₀ (μM)
Tamoxifeno	35±10	20±5
LCA	100±5	75±5
Compuesto 6	Sin toxicidad	Sin toxicidad
Compuesto 7	Sin toxicidad	Sin toxicidad
Compuesto L1	Sin toxicidad (100% de células vivas)	Sin toxicidad

5 Se usó tamoxifeno como control positivo del ensayo y LCA se usó como referencia.

Ejemplo 10. Exploración de CYP450

Para evaluar las posibles interacciones entre fármacos de un compuesto de la invención, se investigaron las seis principales isoformas de CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) (Obach, *et al.*, J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348).

Para evaluar la interacción entre un compuesto de la invención y las enzimas del citocromo P450, se analizó la capacidad del compuesto de la invención para inhibir (o no) la producción de una señal fluorescente, usando proteínas CYP450 recombinantes (baculosomas; Invitrogen), sustratos e inhibidores (Bidstrup, *et al.*, Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14). Como control positivo, se probó un inhibidor selectivo para cada isoforma de CYP450 en la misma placa.

Tabla 6. Inhibición de CYP450 (prueba contra las 6 principales isozimas)

CYP450	Compuest o 3 CI ₅₀ (μM)	Compuest o 5 CI ₅₀ (μM)	Compuest o 6 CI ₅₀ (μM)	Compuest o 7 CI ₅₀ (μM)	Compuest o L1 CI ₅₀ (μM)
CYP1A2	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (sustrat o verde)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (sustrat o azul)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C9	>10	>10	>10	>10	>10

CYP2C19	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2D6	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2E1	>10	>10	>10	>10	>10

Ejemplo 11. Canal de potasio ERG humano

Para determinar la función de canales de iones, se empleó el ensayo de polarización de fluorescencia de hERG Predictor™, ya que proporciona un método eficaz para una determinación inicial de la propensión de los compuestos de ensayo para bloquear el canal hERG (Dorn, *et al.* J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347). El ensayo se basa en la suposición de que la actividad del canal de potasio hERG contribuye al potencial de membrana en reposo en las células transfectadas de manera permanente y por lo tanto, el bloqueo de los canales hERG daría como resultado una despolarización de la membrana celular. El ensayo está diseñado para identificar potenciales bloqueadores del canal hERG produciendo datos que se correlacionan con precisión con estudios de electrofisiología pinzamiento zonal. Los resultados del ensayo Predictor™ demuestran una alta correlación con los obtenidos mediante las técnicas de pinzamiento zonal (Dorn, *et al.* J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347).

Se usaron preparaciones de membrana de células de ovario de hámster chino transfectadas de manera estable con el canal de potasio hERG para evaluar el potencial efecto inhibidor de un compuesto de la invención sobre este canal usando el ensayo de polarización de fluorescencia Predictor™. La reducción de la polarización como resultado de la inhibición

del canal de potasio hERG está directamente correlacionada con una reducción de la polarización de fluorescencia (FP).

El ensayo se lleva a cabo por triplicado usando una respuesta a la dosis de 16 puntos de compuesto de ensayo y los controles positivos E-4031 y tamoxifeno. Se obtuvieron una CI_{50} de 15 nM ($AmP = 163$) para E-4031 y de 1.4 μM ($\Delta\eta_{TP} = 183$) para tamoxifeno. Se considera que una ventana de ensayo de más de 100 mP (milipolarización) es buena. Las curvas de regresión no lineal se obtuvieron mediante análisis en GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.) para calcular los valores de CI_{50} .

Tabla 7. Inhibición del canal de potasio ERG humano

Compuesto	Inhibición de hERG CI_{50} (μM)
Compuesto 3	>100
Compuesto 5	>100
Compuesto 6	>100
Compuesto 7	>100
Compuesto L1	>100

Los compuestos **L1**, **3**, **5**, **6** y **7** no inhibieron el canal de potasio hERG.

Ejemplo 12. Propiedades fisicoquímicas

Se determinaron las propiedades fisicoquímicas de un compuesto de la invención, tales como solubilidad en agua, concentración micelar crítica, tensión superficial y $\log P_A$ usando métodos conocidos en la técnica. Los datos se proporcionan en la tabla 8.

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas

Derivado de ácido biliar	CMC ^(a) (mM)	LogP _{A⁻} ^(b)
Compuesto 3	12.5	0.12
Compuesto 5	8.5	0.61
Compuesto 6	28	1.7
Compuesto 7	-	2.0
Compuesto L1	15.8	0.84
Compuesto A	2.9	2.5
Compuesto B	1.3	2.0
Compuesto C	2	1.4
Compuesto D	-	2.9
Compuesto E	5.9	1.6

^a CMC: Concentración Micelar Crítica determinada en solución acosa de NaCl 0.15 M

^b LogP_{A⁻}: coeficiente de partición de 1-octanol-agua de los ácidos biliares estudiados como especies ionizadas

5 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.