



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019027458-8 A2



(22) Data do Depósito: 22/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/07/2020

(54) Título: MÉTODOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES

(51) Int. Cl.: C07J 41/00; C07J 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2017 US 62/523,937.

(71) Depositante(es): INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ROBERTO PELLICCIARI; ANTIMO GIOIELLO; GABRIEL GALVIN; RONALD D. LEWIS; MATTHEW YANIK; MYOUNG GOO KIM; FRED RONALD LEUSINK; BARTJAN KONING; THOMAS HENSEL.

(86) Pedido PCT: PCT US2018039148 de 22/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/237350 de 27/12/2018

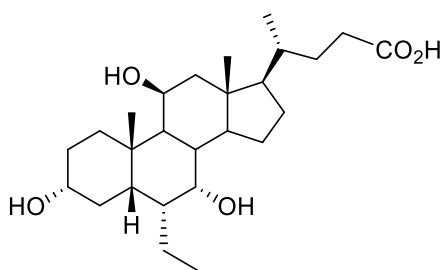
(85) Data da Fase Nacional: 20/12/2019

(57) Resumo: A presente descrição refere-se a métodos e novos intermediários úteis na preparação de um composto da fórmula I (I), ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"MÉTODOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE
 DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES".**

ANTECEDENTES

[001] Foi mostrado que os ácidos biliares (BAs) e seus derivados modulam o receptor X farnesoide (FXR) e regulam doenças e condições mediadas por FXR (Gioiello, *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.* 14 (2014), 2159). Tais ácidos biliares naturais tais como ácido quenodesoxicólico (CDCA), ácido desoxicólico (DCA), ácido litocólico (LCA) e os seus conjugados de taurina e glicina são ligandos de FXR conhecidos. Um análogo de ácidos biliares semissintético, ácido 3 α ,7 α -di-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (ácido 6-etil-chenodesoxicólico (6a-ECDCA) ou ácido obeticólico (OCA)), divulgado em WO 2002/75298 é um modulador de FXR altamente potente, que é correntemente comercializado como OCALIVA® para o tratamento de colangite biliar primária (PBC). Outro análogo de ácidos biliares semissintético, ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (composto **100**), embora sendo um agonista de FXR potente, mostrou também especificidade contra o receptor acoplado à proteína G TGR5 (GP-BAR1, M-BAR, GPBAR ou GPR131).



100.

[002] A identificação de agonistas de FXR à base de ácidos biliares potentes e seletivos é fundamental não só para explorar adicionalmente os papéis fisiológicos e implicações patológicas da sinalização de ácidos biliares, mas também para avançar novas oportunidades terapêuticas associadas à modulação seletiva dos receptores por análogos de ácidos biliares. Agonistas de FXR à base de ácidos biliares

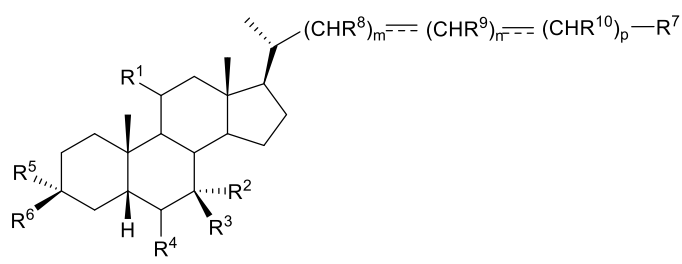
mais eficazes e seletivos podem demonstrar valor terapêutico adicionado por evitamento de efeitos secundários potenciais associados à ativação de TGR5 (p.ex., comichão, enchimento da vesícula biliar e formação de cálculos biliares de colesterol) (Pellicciari *et al.*, *J. Med. Chem.* 59 (2016), 9201-9214).

[003] Métodos de síntese do composto **100** e seus análogos foram descritos em WO 2014/184271 e mais recentemente em WO 2017/062763. No entanto permanece uma necessidade de métodos mais eficientes de preparação de moduladores de FXR seletivos, tais como o composto **100** e seus análogos, incluindo processos com um número reduzido de etapas, rendimentos aumentados, e proporcionando elevada pureza de intermediários e produtos finais. O presente pedido aborda esta necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] A presente invenção proporciona métodos de preparação de derivados de ácidos biliares.

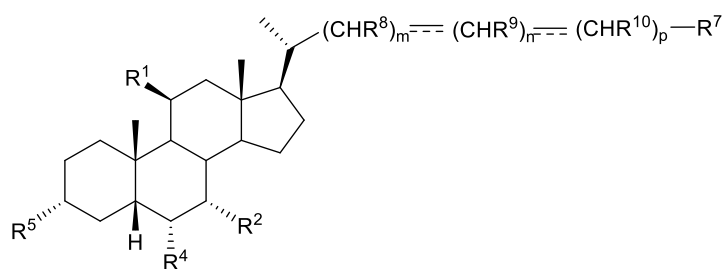
[005] Em um aspecto, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula I



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável, em que:

R¹, R², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n e p são como descritos aqui.

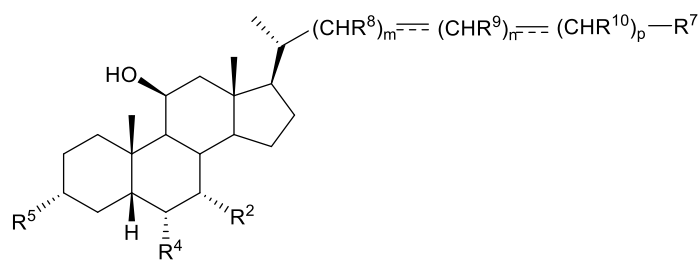
[006] Em outro aspecto, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula II:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável, em que:

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m , n e p são como descritos aqui.

[007] Em outro aspecto, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula III:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável, em que:

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , m , n e p são como descritos aqui.

[008] A não ser que de outro modo definidos, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por um perito na técnica à qual esta invenção pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais adequados são descritos em baixo. Os materiais, métodos e exemplos são somente ilustrativos e não se destinam a ser limitantes. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, irá controlar. No relatório descritivo, as formas no singular incluem também o plural a não ser que o contexto dite claramente de outro modo. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes e outras referências mencionados aqui estão incorporados por referência. As referências citadas aqui não são

admitidas como sendo técnica prévia à invenção reivindicada.

[009] Outras características e vantagens da invenção serão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[0010] Certos termos usados no relatório descritivo e reivindicações são coletados aqui.

[0011] Como usada aqui, a frase "um composto da descrição" se refere a um composto de qualquer uma das fórmulas I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2, D5, 44, 44a, 45 e 100 ou qualquer outro composto explicitamente divulgado aqui.

[0012] O termo "alquila C₁-C₆" ou "Alq" ou "alquila", como usado aqui, se refere a uma fração de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Exemplos de frações de alquila C₁-C₆ incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, *n*-propila, isopropila, ciclopropila, *n*-butila, isobutila, sec-butila, *t*-butila, *n*-pentila, isopentila, e *n*-hexila. "Alquila C₁-C₄" se refere a uma fração de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

[0013] O termo "alquenila" se refere a uma fração de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Tanto os isômeros *trans* como *cis* da ligação dupla carbono-carbono estão englobados sob o termo "alquenila". Exemplos de frações de alquenila incluem, mas não estão limitados a, vinila, alila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila e 2-hexenila.

[0014] Como usada aqui, "alquinila" se refere a uma fração de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de frações de alquinila incluem, mas não se limitam a, etinila, 2-propinila, 5-but-1-en-3-inila e 3-hexinila.

[0015] O termo "alcóxi" se refere a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada covalentemente anexado a um átomo de oxigênio. Exemplos de frações de alcóxi incluem, mas não se limitam a, metóxi, etóxi, isopropilóxi, *n*-propóxi, *n*-butóxi, *t*-butóxi e pentóxi.

[0016] Como usado aqui, o termo "halogênio" ou "Hal" se refere a flúor, bromo, cloro e iodo.

[0017] Como usado aqui, "carbociclo", "carbocíclico" ou "anel carbocíclico" se destina a incluir qualquer anel monocíclico ou bicíclico estável tendo o número especificado de carbonos, qualquer um dos quais pode ser saturado, insaturado ou aromático. Anel carbocíclico inclui cicloalquila e arila. Por exemplo, um anel carbocíclico C₃-C₈ se destina a incluir um anel monocíclico ou bicíclico tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono. Exemplos de carbociclos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila e fenila.

[0018] Como usado aqui, "heterociclo", "heterocíclico" ou "grupo heterocíclico" inclui qualquer estrutura anelar (saturado, insaturado ou aromático) que contenha pelo menos um heteroátomo anelar (p.ex., N, O ou S). Heterociclo inclui heterocicloalquila e heteroarila. Exemplos de heterociclos incluem, mas não estão limitados a, morfolina, pirrolidina, tetra-hidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetra-hidropirano, azetidina e tetra-hidrofurano. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, tetra-hidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isatinoíla, isobenzofuranila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, piridinila, piridila e pirimidinila.

[0019] Como usado aqui, o termo "cicloalquila" se refere a um sistema mono- ou multianelar de hidrocarbonetos não aromático saturado ou insaturado (p.ex., anéis fundidos, em ponte ou em espiro) tendo 3 a 10 átomos de carbono (p.ex., C₃-C₆). Exemplos de cicloalquilas incluem, mas não estão limitadas a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclopentenila, ciclo-hexenila e ciclo-heptenila.

[0020] Como usada aqui, qualquer fração recitada que inclui, mas não está limitada a, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, anel carbocíclico, anel heterocíclico, cicloalquila, *etc.*, pode estar opcionalmente substituída. O termo "opcionalmente substituído" se refere à fração indicada que pode estar ou não substituída e que, quando substituída, está mono-, di- ou trissubstituída, tal como por 1, 2 ou 3 substituintes. Em alguns casos, o substituinte é halogênio ou OH.

[0021] Como usado aqui, o termo "grupo protetor" se refere a uma fração apropriada para mascarar, por exemplo, uma funcionalidade de hidroxila, que é estável/não reativa sob as condições de reação (p.ex., não reativa com um agente usado na reação). Um perito na técnica reconhecerá as frações particulares empregues para proteger certos grupos funcionais, p.ex., grupo hidroxila, em vez de outra funcionalidade, p.ex., ácido carboxílico. Os reagentes de grupos protetores incluem, mas não estão limitados a, agentes acilantes (p.ex., anidrido acético, cloreto de benzoíla, cloreto de pivaloíla, *etc.*), agentes sililantes (p.ex., TMS-Cl, TES-Cl, TBDMS-Cl, *etc.*), reagentes de formação de éter (MOM-Cl, MEM-Cl, di-hidropirano, éter de etilvinila, haloalcanos tais como iodometano, bromometano, iodoetano, bromoetano, *etc.*), cloroformatos (cloroformiato de metila, cloroformato de etila, cloroformiato de isobutila, cloroformiato de benzila, *etc.*), na presença de uma base apropriada (p.ex., sais de carbonato, sais de bicarbonato, piridina, trietilamina, etilamina de di-isopropila, N-

metilmorfolina, *etc.*). Alternativamente, um solvente à base de éster (p.ex., acetato de metila, acetato de etila, acetato de isopropila, formato de etila, trifluoroacetato de metila, propionato de metila, *etc.*) pode ser usado em conjunção com um ácido (p.ex., ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido sulfúrico conc., *etc.*) para acilar seletivamente os compostos divulgados, p.ex., na posição C-3.

[0022] Como usado aqui, o termo "grupo lábil" ou "LG" se refere a uma funcionalidade lábil que tem uma propensão para se dissociar de carbono (p.ex., Cl, Br, I, álcoois sulfonados tais como metanossulfonatos, *p*-toluenossulfonatos, trifluorometanossulfonatos, trifluoroacetatos, álcoois sulforilados, álcoois fosforilados, *etc.*). Os grupos lábeis podem estar substituídos por outro grupo funcional ou eliminados, p.ex., para produzirem um composto insaturado, tal como, por exemplo, composto da fórmula B.

[0023] Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a sais de adição de bases incluindo, mas não se limitando a, sais de metais alcalinos selecionados de sais de sódio, lítio ou potássio, ou sais de metais alcalinoterrosos selecionados de cálcio ou magnésio. Os sais de adição de bases incluem adicionalmente sais de aminas inorgânicas e orgânicas incluindo, mas não se limitando a, amônio, metilamônio, etilamônio, dietilamônio, trietilamônio, lisina, arginina, N-metilglucamina e colina. Sais não tóxicos convencionais incluem também aqueles, mas não estão limitados àqueles, derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos selecionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanossulfônico, acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etanodissulfônico, fumárico, gluco-heptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodrídico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiônico, láctico, lactobiônico, laurilsulfônico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, napsílico,

nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, poligalacturônico, propiônico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfâmico, sulfanílico, sulfúrico, tânico, tartárico e toluenossulfônico.

[0024] "Solvato", como usado aqui, se refere a uma forma de adição de solventes de um composto da fórmula (A) que contém quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm tendência de aprisionar uma razão molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, formando assim um solvato. Se o solvente for água, o solvato formado é um hidrato; quando o solvente é álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias nas quais a água retém o seu estado molecular como H₂O, sendo tal combinação capaz de formar um ou mais hidratos.

[0025] A frase "veículo farmaceuticamente aceitável" é reconhecida na técnica e inclui, por exemplo, materiais, composições ou veículos farmaceuticamente aceitáveis, tais como um enchimento, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante líquido ou sólido, envolvido no carregamento ou transporte de qualquer composição em questão de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão ou porção do corpo. Cada veículo é "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição em questão e não prejudicial para o paciente. Em certas modalidades, um veículo farmaceuticamente aceitável é não pirogênico. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glucose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, tais como celulose de carboximetila sódica, celulose de etila e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo

de girassol, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propilenoglicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água isenta de pirogênios; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponadas com fosfato; e (21) outras substâncias compatíveis não tóxicas empregues em formulações farmacêuticas.

[0026] Como usado aqui, o termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" se refere a um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente seguro, não tóxico e nem biologicamente nem de outra forma indesejável e inclui excipientes aceitáveis para uso veterinário bem como uso farmacêutico humano.

[0027] Uma "composição farmacêutica" é uma formulação contendo um composto da fórmula (A) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é a granel ou em forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária é qualquer uma de uma variedade de formas, incluindo, por exemplo, uma cápsula, um saco IV, um comprimido, uma bomba única em um inalador de aerossóis ou um frasco. A quantidade de ingrediente ativo (p.ex., uma formulação de um composto da invenção ou seus sais) em uma dose unitária da composição é uma quantidade eficaz e que é variada de acordo com o tratamento particular envolvido. Um perito na técnica apreciará que pode ser necessário fazer variações de rotina à dosagem dependendo, por exemplo, da idade e condição do paciente. A dosagem dependerá também da via de administração. Está contemplada uma variedade de vias, incluindo oral, ocular, oftálmica, pulmonar, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal e similares. As formas de dosagem para a

administração tópica ou transdérmica de um composto deste pedido incluem pós, pulverizações, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, pensos e inaladores. Em outra modalidade, o composto ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacologicamente aceitável e com quaisquer conservantes, tampões ou propulsores que sejam requeridos.

[0028] Como usado aqui, o termo "conjugados de aminoácidos" se refere a conjugados de um composto da descrição com qualquer aminoácido adequado. Taurina ($-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$), glicina ($-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) e sarcosina ($-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) são exemplos de conjugados de aminoácidos. Conjugados de aminoácidos adequados dos compostos têm a vantagem adicionada de integridade intensificada na biliar ou fluidos intestinais. Aminoácidos adequados incluem, não estão limitados a, taurina, glicina e sarcosina. Os conjugados de aminoácidos dos compostos da descrição podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, um ácido biliar ou derivado de ácidos biliares livre ou protegido pode ser acoplado a um aminoácido (protegido ou não protegido), p.ex., aminoácido glicina, sarcosina ou taurina, usando condições de acoplamento de peptídeos padrão (p.ex., na presença de uma base (p.ex., trietilamina, etilamina de di-isopropila (DIPEA), *etc.*) e reagentes acoplantes específicos, por exemplo, N-Etoxicarbonil-2-etóxi-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ), cloreto de 4-(4,6-Dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMTMM), *etc.*

[0029] Como definido aqui, o termo "metabolito" se refere a derivados glucuronidados e sulfatados dos compostos descritos aqui, em que uma ou mais frações de ácido glucurônico ou sulfato estão ligadas ao composto da invenção. As frações de ácido glucurônico podem estar ligadas aos compostos através de ligações glicosídicas com os grupos hidroxila dos compostos (p.ex., 3-hidroxila, 7-hidroxila,

11-hidroxila e/ou hidroxila do grupo R⁷). Os derivados sulfatados dos compostos podem ser formados através de sulfatação dos grupos hidroxila (p.ex., 3-hidroxila, 7-hidroxila, 11-hidroxila e/ou hidroxila do grupo R⁷). Exemplos de metabolitos incluem, mas não estão limitados a, 3-O-glucuronídeo, 7-O-glucuronídeo, 11-O-glucuronídeo, 3-O-7-O-diglucuronídeo, 3-O-11-O-triglucuronídeo, 7-O-11-O-triglucuronídeo e 3-O-7-O-11-O-triglucuronídeo, dos compostos descritos aqui, e 3-sulfato, 7-sulfato, 11-sulfato 3,7-bissulfato, 3,11-bissulfato, 7,11-bissulfato e 3,7,11-trissulfato, dos compostos descritos aqui. Muitas moléculas de fármaco foram conjugadas ao ácido glucurônico de modo a se obterem os derivados requeridos como ferramentas para melhorar conhecimentos sobre a sua absorção, metabolismo e biodisponibilidade. O isolamento dos metabolitos é frequentemente trabalhoso e padrões analíticos são necessários como compostos de referência para quantificação de níveis de metabolitos em amostras clínicas e para avaliação farmacológica adicional. O estudo de metabolitos de fármacos pode contribuir para a avaliação de toxicidade, investigação e segurança das moléculas de fármaco. Algumas glucuronidas têm atividade biológica similar ou mesmo maior em comparação com suas moléculas de fármaco originais correspondentes. Por exemplo, a glucuronida ativa bem conhecida é morfina 6-O-glucuronida, que tem mesmo mais ação analgésica do que a morfina (Ritter, *Chem. Biol. Interact.* 129 (2000) 171-193). Métodos de síntese química e enzimática de glucuronidas são conhecidos na técnica. A reação de Koenigs-Knorr é um dos métodos mais amplamente aplicados para a síntese de compostos de O-glucuronida de alquila e arila. Em esta reação, a aglicona (álcool ou fenol de partida) é acoplada com, por exemplo, acetobromo- α -D-glucuronato de metila na presença de, por exemplo, sais de prata. Se a molécula de substrato (aglicona) tiver múltiplos locais de glucuronidação, a síntese química

pode originar uma mistura de mono- e poliglucuronidas a não ser que os locais de glucuronidação indesejados estejam protegidos. A reação dá glucuronidas em rendimentos variáveis dependendo do catalisador, solvente, aglicona e da razão dos materiais de partida usados. Outros métodos foram usados para a síntese de glucuronidas incluindo métodos de fluxo (Mostarda, *et al.* *Org. Biomol. Chem.* 12 (2014) 9592-9600); as principais diferenças entre as reações estão no dador de glicosila (Stachulski, *et al.*, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6931-6945; Kaspersen, *et al.*, *Xenobiotica* 17 (1987) 1451-1471 (métodos de síntese química de conjugados de sulfato e glucuronida); Stachulski, *et al.*, *Nat. Prod. Rep.* 15 (1998) 173-186).

[0030] O termo "profármaco", como usado aqui, se refere a um derivado ou composto de ácidos biliares que, após administração, é metabolizado (*i.e.*, convertido dentro do corpo) em um fármaco farmacologicamente ativo. Os profármacos inativos são medicações farmacologicamente inativas que são metabolizados em uma forma ativa dentro do corpo. Ao invés de administração de um fármaco diretamente, um profármaco correspondente poderia ser usado ao invés para melhorar como um medicamento é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado (ADME). Os profármacos são frequentemente desenhados para melhorarem a biodisponibilidade quando um próprio fármaco é fracamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. Um profármaco pode ser usado para melhorar quando seletivamente o fármaco interage com células ou processos que não são seu alvo pretendido. Isto pode reduzir efeitos adversos ou não pretendidos de um fármaco, especialmente importante em tratamentos tendo efeitos secundários não pretendidos e indesejáveis graves.

[0031] O termo "tratar", como usado aqui, se refere a aliviar, atenuar, reduzir, eliminar, modular ou melhorar, *i.e.*, causar regressão do estado ou condição de doença.

[0032] O termo "prevenir", como usado aqui, se refere a impedir completamente ou quase completamente que um estado ou condição de doença ocorra em um paciente ou sujeito, especialmente quando o paciente ou sujeito está predisposto para tal ou em risco de contrair um estado ou condição de doença. Prevenir pode também incluir inibir, *i.e.*, impedir o desenvolvimento, de um estado ou condição de doença, e aliviar ou melhorar, *i.e.*, causar regressão do estado ou condição de doença, por exemplo quando o estado ou condição de doença já possa estar presente.

[0033] A frase "reduzir o risco de", como usada aqui, se refere a diminuir a possibilidade ou probabilidade que uma doença do sistema nervoso central, doença inflamatória e/ou doença metabólica ocorra em um paciente, especialmente quando o sujeito está predisposto para tal ocorrência.

[0034] "Terapia de combinação" (ou "coterapia") se refere à administração de um composto da descrição e pelo menos um segundo agente como parte de um regime de tratamento específico destinado a proporcionar o efeito benéfico a partir da coação destes agentes terapêuticos (*i.e.*, o composto da descrição e pelo menos um segundo agente). O efeito benéfico da combinação inclui, mas não está limitado a, coação da farmacocinética ou farmacodinâmica resultando da combinação de agentes terapêuticos. A administração destes agentes terapêuticos em combinação é tipicamente levada a cabo ao longo de um período de tempo definido (usualmente minutos, horas, dias ou semanas dependendo da combinação selecionada). A "terapia de combinação" pode, mas geralmente não se destina a, englobar a administração de dois ou mais destes agentes terapêuticos como parte de regimes monoterapêuticos separados que incidentalmente e arbitrariamente resultam nas combinações do presente pedido. A "terapia de combinação" se destina a abranger a administração destes

agentes terapêuticos de uma maneira sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração destes agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de uma maneira substancialmente simultânea. A administração substancialmente simultânea pode ser alcançada, por exemplo, por administração ao sujeito de uma cápsula única tendo uma razão fixa de cada agente terapêutico ou em múltiplas cápsulas únicas para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser efetuada por qualquer via apropriada incluindo, mas não se limitando a, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e absorção direta através de tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada pode ser administrado por injeção intravenosa enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados oralmente. Alternativamente, por exemplo, todos os agentes terapêuticos podem ser administrados oralmente ou todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A sequência na qual os agentes terapêuticos são administrados não é estreitamente crítica.

[0035] A "terapia de combinação" também abrange a administração dos agentes terapêuticos como descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias isentas de fármacos (p.ex., cirurgia ou tratamentos mecânicos). Onde a terapia de combinação compreende adicionalmente um tratamento isento de fármacos, o tratamento isento de fármacos pode ser conduzido em qualquer momento adequado desde que seja alcançado um efeito benéfico a partir da coação da combinação dos agentes terapêuticos e tratamento isento de fármacos. Por exemplo, em casos

apropriados, o efeito benéfico é ainda alcançado quando o tratamento isento de fármacos é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez durante dias ou mesmo semanas. Como usada aqui, "terapia de combinação" significa que um composto do pedido pode ser administrado em conjunção com outro agente terapêutico. "Em conjunção com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento adicionalmente a outra modalidade de tratamento, tal como administração de um composto do pedido como descrito aqui adicionalmente à administração de outro agente terapêutico ao mesmo sujeito. Como tal, "em conjunção com" se refere à administração de uma modalidade de tratamento antes da, durante a ou após a distribuição de uma modalidade de tratamento ao sujeito.

[0036] Uma "quantidade eficaz" de um composto da descrição, ou uma combinação de compostos, é uma quantidade (quantidade ou concentração) de composto ou compostos. Em uma modalidade, quando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto é administrada a um sujeito com necessidade de tratamento, os sintomas surgindo a partir da doença melhoram imediatamente ou após administração do composto uma ou mais vezes. A quantidade do composto a ser administrada a um sujeito dependerá da disfunção particular, do modo de administração, compostos coadministrados, se alguns, e das características do sujeito, tais como saúde em geral, outras doenças, idade, sexo, genótipo, peso corporal e tolerância a fármacos. O especialista perito será capaz de determinar dosagens apropriadas dependendo destes e de outros fatores.

[0037] O termo "quantidade profilaticamente eficaz" significa uma quantidade (quantidade ou concentração) de um composto da presente descrição, ou uma combinação de compostos, que é administrada para prevenir ou reduzir o risco de uma doença – por outras palavras, uma quantidade necessária para proporcionar um efeito preventivo ou

profilático. A quantidade do presente composto a ser administrada a um sujeito dependerá da disfunção particular, do modo de administração, compostos coadministrados, se alguns, e das características do sujeito, tais como saúde em geral, outras doenças, idade, sexo, genótipo, peso corporal e tolerância a fármacos. O especialista perito será capaz de determinar dosagens apropriadas dependendo destes e de outros fatores.

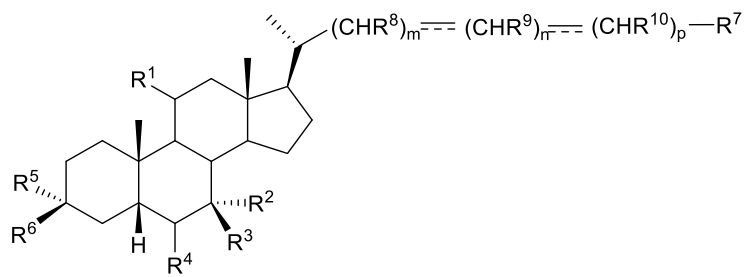
[0038] Um "sujeito" inclui mamíferos, p.ex., humanos, animais de companhia (p.ex., cães, gatos, pássaros e similares), animais de quinta (p.ex., vacas, ovelhas, porcos, cavalos e similares) e animais de laboratório (p.ex., ratos, camundongos, porquinhos-da-índia e similares). Tipicamente, o sujeito é humano.

[0039] Como usado aqui, receptor X farnesoide ou FXR se refere a todas as formas mamíferas de tal receptor incluindo, por exemplo, isoformas de processamento alternativas e isoformas ocorrendo naturalmente (ver, p.ex., Huber *et al.*, *Gene* 290: 35-43 (2002)). Espécies de FXR representativas incluem, sem limitação, FXR de rato (No. de Acesso GenBank NM 021745), FXR de camundongo (No. de Acesso GenBank NM 009108) e FXR humano (No. de Acesso GenBank NM 005123).

[0040] O termo "cerca de" como usado aqui quando se refere a um valor mensurável tal como uma quantidade, uma duração temporal e similares se destina a englobar variações de $\pm 20\%$ ou $\pm 10\%$, em algumas modalidades $\pm 5\%$, em algumas modalidades $\pm 1\%$ e, em algumas modalidades, $\pm 0,1\%$ a partir do valor especificado, pois tais variações são apropriadas para praticar os métodos divulgados ou para preparar e usar os compostos divulgados e nos métodos reivindicados.

Métodos da Invenção

[0041] Em um aspecto, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula I:



ou um seu sal, solvato, conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável, em que:

R^1 é OH, alcóxi ou oxo;

R^2 e R^3 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, alquenila ou alquinila;

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} tomados em conjunto com os

átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

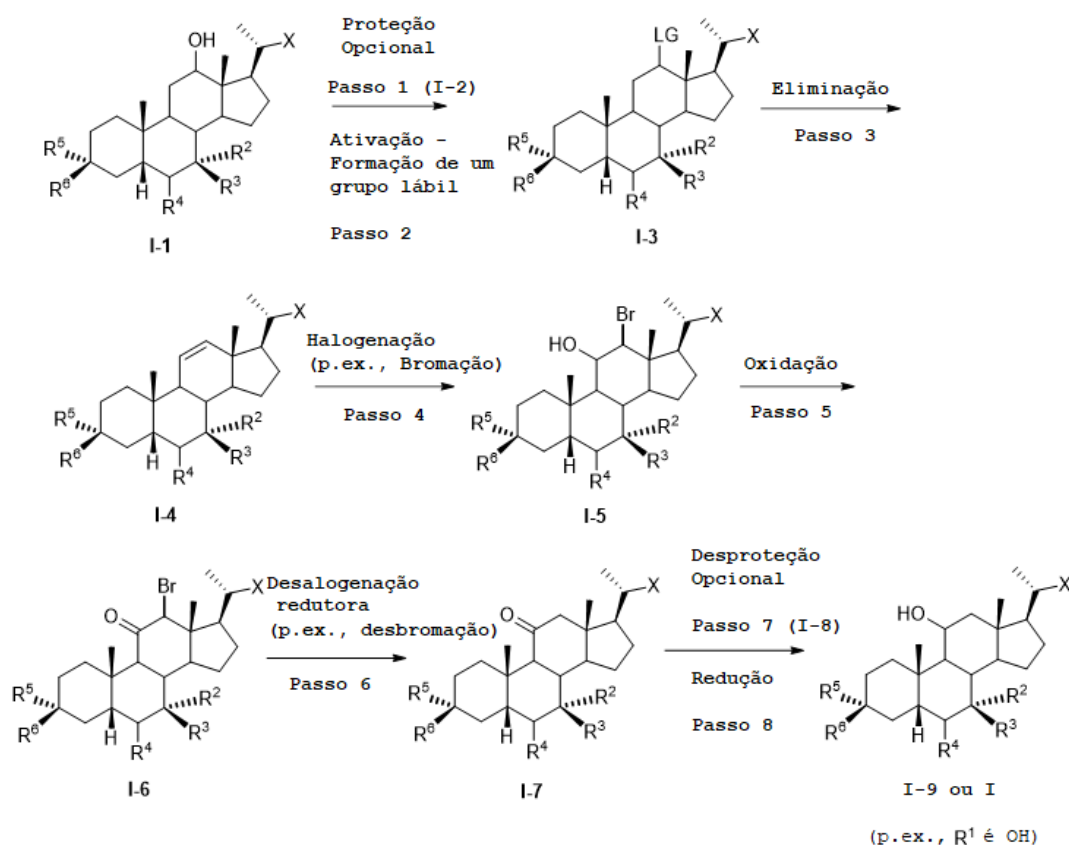
m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

p é 0 ou 1;

compreendendo o método os etapas 1-8 como mostrado no Esquema A.

Esquema A:



em que X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-R^7$; R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como descrito acima e cada um pode ser protegido por R¹¹ ou outro grupo protetor adequado se necessário.

[0042] De acordo com o Esquema A, o processo de preparação do composto da fórmula I compreende os etapas de

- 1) proteção opcional de um composto da fórmula I-1

para proporcionar o composto da fórmula I-2;

2) tratamento do composto da fórmula I-1 ou I-2 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula I-3, em que LG é um grupo lábil;

3) tratamento do composto da fórmula I-3 com uma base para preparar um composto da fórmula I-4;

4) reação de um composto da fórmula I-4 com um reagente halogenante (p.ex., bromante) para proporcionar um composto da fórmula I-5;

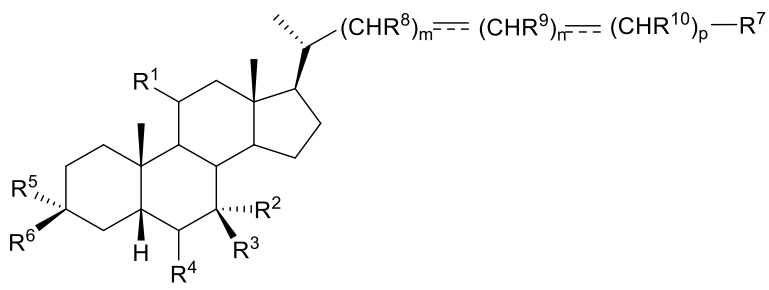
5) reação do composto da fórmula I-5 com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula I-6;

6) reação do composto da fórmula I-6 com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-7 (desalogenação ou desbromação redutora);

7) desproteção opcional do composto da fórmula I-7 para se obter o composto da fórmula I-8; e

8) reação do composto da fórmula I-7 ou I-8 com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-9 ou I.

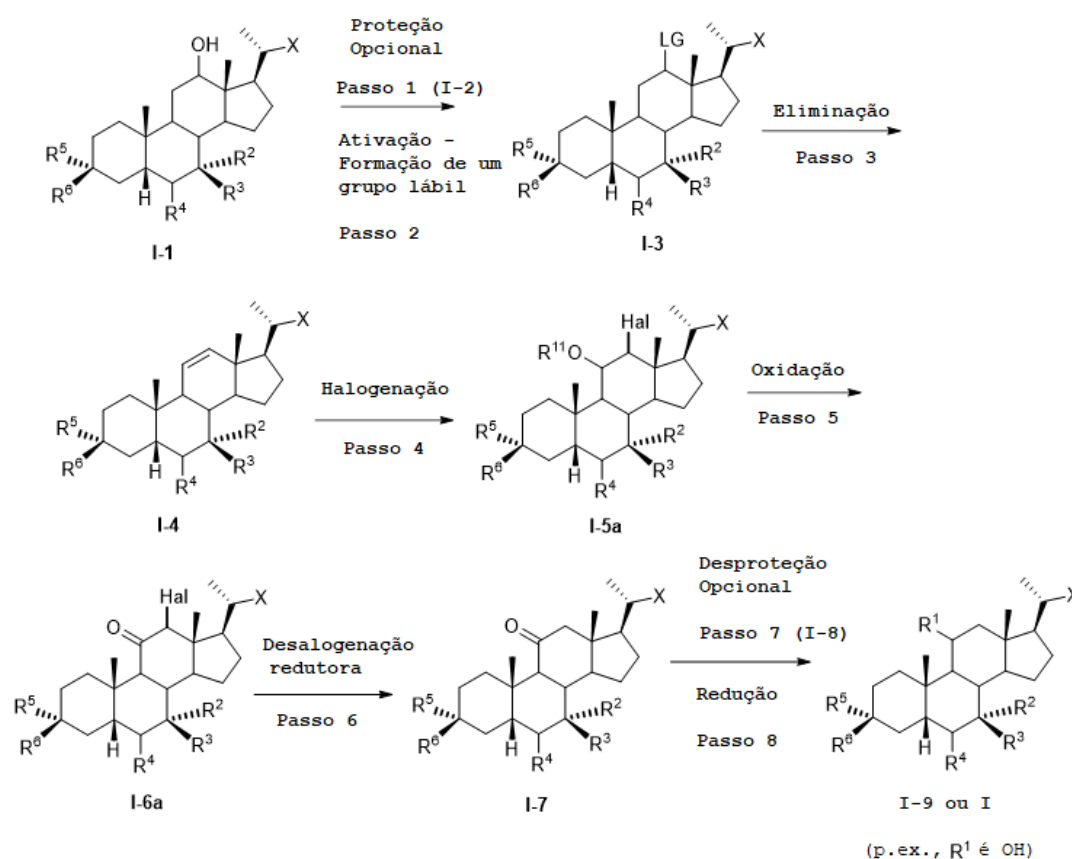
[0043] Algumas modalidades da presente descrição se relacionam com um método de preparação de um composto da fórmula I:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , m , n e p são como descritos aqui e R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila,

tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída; compreendendo o método os etapas 1-8 como mostrado no Esquema A-I.

Esquema A-I:



em que X é $-(\text{CHR}^8)_m-=(\text{CHR}^9)_n-=(\text{CHR}^{10})_p-\text{R}^7$; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como descrito acima e cada -OH pode ser -OR¹¹, em que R¹¹ é H ou qualquer grupo protetor adequado; Hal é halogênio (p.ex., Br, I ou como descrito aqui) e LG é um grupo lábil adequado.

[0044] De acordo com o Esquema A-I, o processo de preparação do composto da fórmula I compreende os etapas de

- 1) proteção opcional de um composto da fórmula I-1 para proporcionar o composto da fórmula I-2;
- 2) tratamento do composto da fórmula I-1 ou I-2 com um

agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula I-3, em que LG é um grupo lábil;

3) tratamento do composto da fórmula I-3 com uma base para preparar um composto da fórmula I-4;

4) reação de um composto da fórmula I-4 com um reagente halogenante (p.ex., bromante ou iodante) para proporcionar um composto da fórmula I-5a;

5) reação do composto da fórmula I-5a com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula I-6a;

6) reação do composto da fórmula I-6a com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-7 (desalogenação, p.ex., desbromação ou desiodação, redutora);

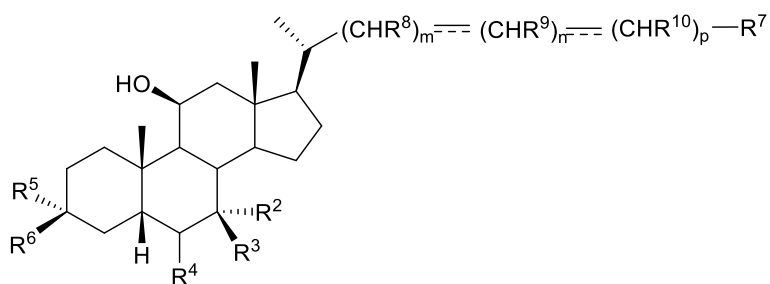
7) desproteção opcional do composto da fórmula I-7 para se obter o composto da fórmula I-8; e

8) reação do composto da fórmula I-7 ou I-8 com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-9 ou I. Em uma das modalidades, X é $-(\text{CHR}^8)_m-\text{---}(\text{CHR}^9)_n-\text{---}(\text{CHR}^{10})_p-\text{CO}_2\text{Me}$, onde R^8 , R^9 e R^{10} são como descritos aqui. Em certas modalidades, Hal é iodo. Em algumas modalidades, Hal é bromo.

[0045] Em algumas modalidades, os compostos da descrição, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, estão isotopicamente marcados (ou radiomarcados). Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da descrição, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C e ^{18}F . Em algumas modalidades, os compostos da descrição são deuterados, *i.e.*, incorporam ^2H , tritiados, *i.e.*, incorporam ^3H , e radiomarcados com carbono-14, *i.e.*, ^{14}C . Os compostos da descrição isotopicamente marcados, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos

farmaceuticamente aceitáveis, podem ser geralmente preparados levando a cabo os procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos, por substituição de um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente marcado.

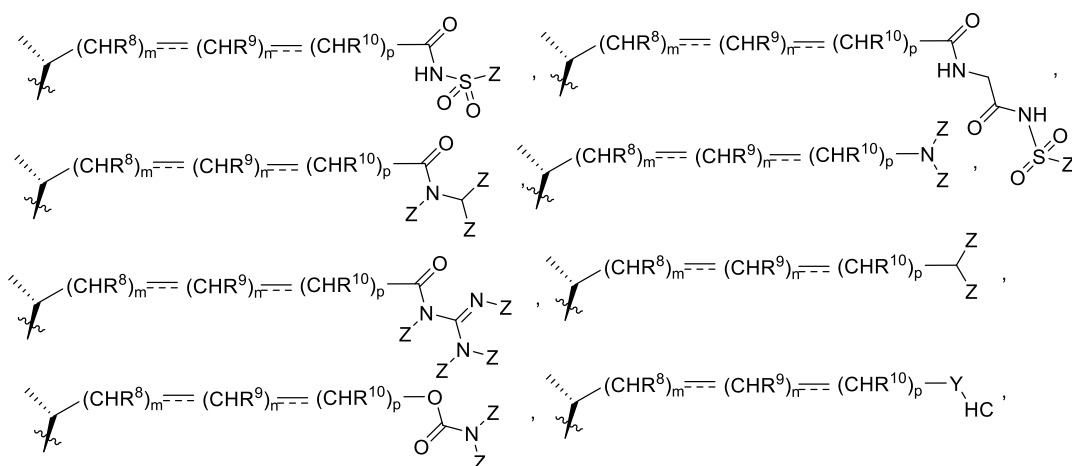
[0046] Em certas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula I ou I-9, onde R^1 é alfa-hidróxi, composto da fórmula I-9a:



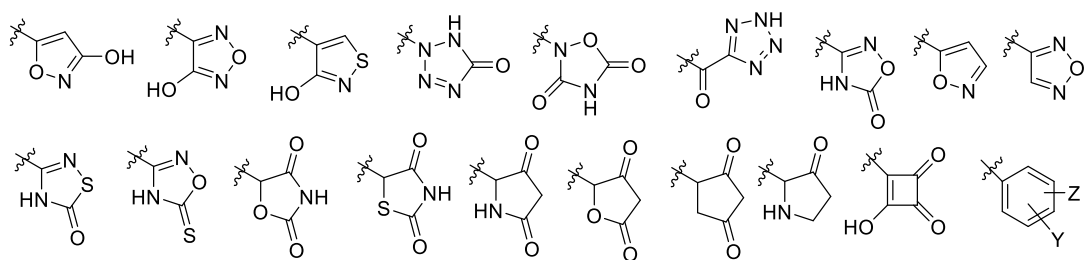
I-9a,

ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável, em que R^2 - R^{10} são como descritos aqui.

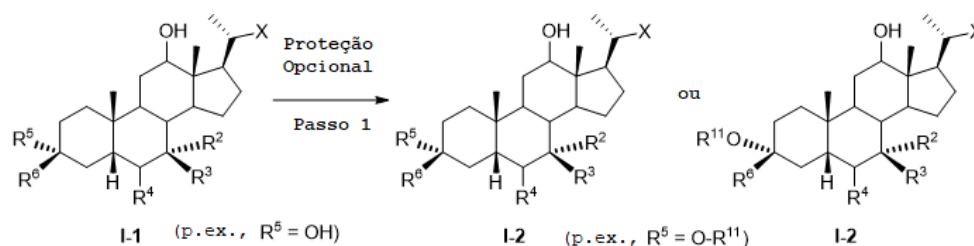
[0047] Em algumas modalidades, o composto da fórmula I ou I-9 ou I-9a, em que R^7 é OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidinadionila, tiazolidinadionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila, todas as quais podem estar opcionalmente adicionalmente substituídas, pode ser preparado usando procedimentos sintéticos descritos nos WO 2017/062763, US20160130297, US20160145295, US20160145296, US20160185815, US20160229886, US20160289262 e WO 2018/081285 ou usando outro procedimento conhecido na técnica. O método presentemente divulgado proporciona uma síntese eficiente de intermediários que podem ser adicionalmente elaborados até vários análogos de cadeia lateral, incluindo, mas não se limitando a, compostos com as seguintes cadeias laterais:



onde Z é qualquer substituinte apropriado igual ou diferente, Y-heteroátomo (p.ex., O, N ou S), e HC é qualquer heterociclo apropriado (p.ex., anel com 4-6 membros aromático ou não aromático), que, por exemplo, pode incluir os, mas não está limitado aos, seguintes grupos



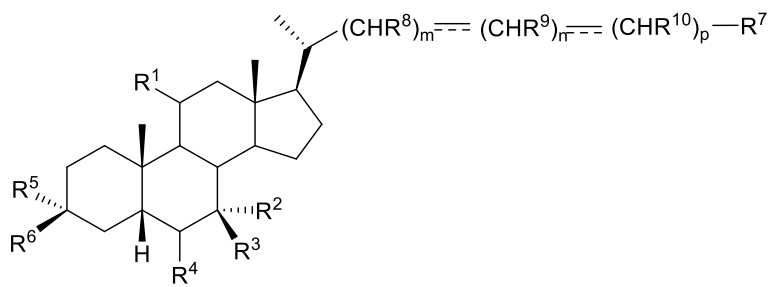
[0048] Em uma das modalidades, no Esquema A-I, a etapa 1) é proteção de um composto da fórmula I-1 para proporcionar composto da fórmula I-2, em que R¹¹ é um grupo protetor



e a etapa 2) é tratamento do composto da fórmula I-1 ou I-2 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula I-3, em que LG é um grupo lábil, que podem ser realizados sequencialmente em um vaso sem isolamento de intermediários através de um processo telescópico (procedimento em duas etapas, um vaso).

[0049] Em certas modalidades, a presente descrição refere-se a um

método de preparação de um composto da fórmula I:



ou um seu sal, solvato, conjugado de aminoácido ou sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacologicamente aceitável, em que

R^1 é OH, alcóxi ou oxo;

R^2 e R^3 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, alquenila ou alquinila;

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos

selecionados de N, O e S, ou R⁹ e R¹⁰ tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

p é 0 ou 1;

compreendendo o método as etapas de

1) proteção opcional de um composto da fórmula I-1 para proporcionar o composto da fórmula I-2;

2) tratamento do composto da fórmula I-1 ou I-2 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula I-3, em que LG é um grupo lábil;

3) tratamento do composto da fórmula I-3 com uma base para preparar um composto da fórmula I-4;

4) reação de um composto da fórmula I-4 com um reagente halogenante (p.ex., bromante ou iodante) para proporcionar um composto da fórmula I-5a;

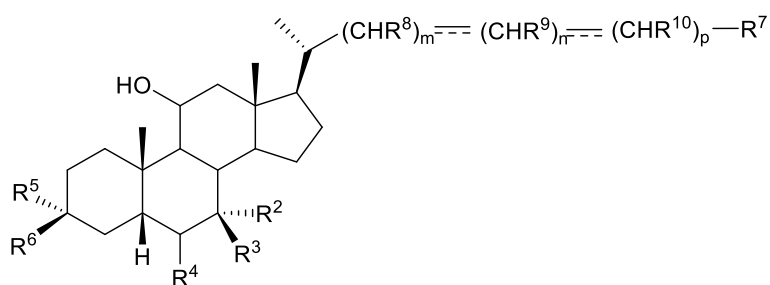
5) reação do composto da fórmula I-5a com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula I-6a;

6) reação do composto da fórmula I-6a com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-7 (desalogenação ou desbromação ou desiodação redutora);

7) desproteção opcional do composto da fórmula I-7 para se obter o composto da fórmula I-8; e

8) reação do composto da fórmula I-7 ou I-8 com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I.

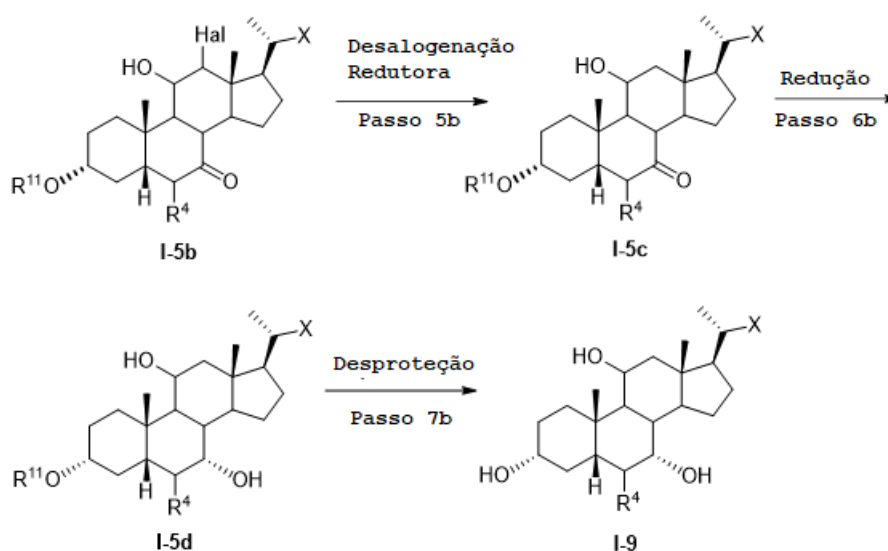
[0050] Em certas modalidades, o composto da fórmula I é um composto da fórmula I-9



em que R^1 é OH e R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são como descrito acima.

[0051] Em uma das modalidades, o método de preparação de um composto da fórmula I ou I-9 compreende etapas alternativas a partir do composto da fórmula I-5 (p.ex., I-5b) como mostrado no Esquema A1.

Esquema A1:



[0052] De acordo com o Esquema A1, o método de preparação de um composto da fórmula I ou I-9 começando a partir de um composto da fórmula I-5 (p.ex., I-5b) compreende as etapas de:

- 1) reação do composto da fórmula I-5b com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-5c (Etapa 5b; desalogenação redutora (p.ex., desbromação, desiodação, etc.);
- 2) reação do composto da fórmula I-5c com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-5d (Etapa 6b; redução de cetona na presença de grupos protetores em C3);

3) desproteção do composto da fórmula I-5d para proporcionar o composto da fórmula I ou I-9 (Etapa 7b).

[0053] Em algumas modalidades, a etapa 6b ou outras reduções de cetona C7 são conduzidos na presença de grupos protetores em C3 através de, por exemplo, redução de boro-hidreto ou hidrogenação catalítica.

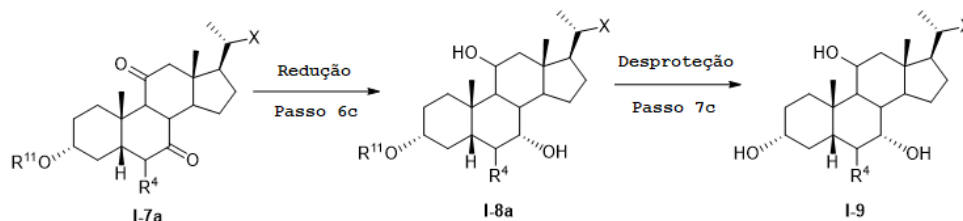
[0054] Em algumas modalidades, a desproteção de X no etapa 7b (p.ex., R⁷ é éster de metila) e remoção do grupo protetor R¹¹ em C3 podem ser feitas seletivamente e ocorrer de um modo etapa a etapa ou podem ocorrer simultaneamente. Em uma das modalidades, o hidróxi C3 pode ser protegido como, por exemplo, uma alquiloxicarbonila, depois tanto o grupo protetor X da cadeia lateral (p.ex., R⁷ é éster de metila) como o grupo protetor hidróxi C3 podem ser removidos simultaneamente sob condições básicas. Em outras modalidades, o hidróxi C3 pode ser protegido como, por exemplo, um pivolato, depois o grupo protetor X da cadeia lateral (p.ex., R⁷ é éster de metila) pode ser removido se mantendo em primeiro lugar o grupo protetor hidróxi C3 intato. A desproteção etapa a etapa permite isolamento de intermediários penúltimos do composto I ou I-9 (p.ex., 100), proporcionando deste modo oportunidades alternativas para purificação (p.ex., cristalização) de intermediários (p.ex., compostos da fórmula I-5d) e produtos finais (p.ex., compostos da fórmula I ou I-9).

[0055] Em algumas modalidades, a ordem das etapas 6b e 7b pode ser revertida, tal que a etapa de desproteção como descrito acima possa ocorrer antes da etapa de redução de cetona.

[0056] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-7a pode ser preparado a partir do composto I-4 (p.ex., em que R² e R³ formam uma carbonila). Em uma certa modalidade, o composto da fórmula I-7a pode ser preparado a partir do composto I-4 (p.ex., em que R² e R³ formam uma carbonila) através de um procedimento telescópico. Em

algumas modalidades, o método de preparação do composto da fórmula I ou I-9 compreende etapas alternativas a partir do composto da fórmula I-7 (p.ex., I-7a) como mostrado no Esquema A2.

Esquema A2:

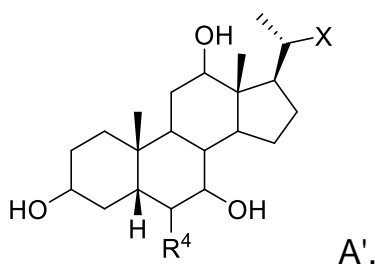


[0057] De acordo com o Esquema A2, um processo alternativo de preparação do composto da fórmula I ou I-9 começando a partir do composto da fórmula I-7a compreende as etapas de:

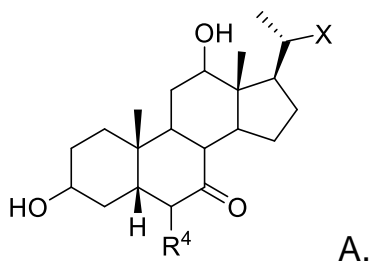
- 1) reação do composto da fórmula I-7a com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-8a (Etapa 6c);
- 2) desproteção do composto da fórmula I-8a para se obter o composto da fórmula I ou I-9 (Etapa 7c).

[0058] Os processos sintéticos da presente descrição podem tolerar uma ampla variedade de grupos funcionais, portanto, vários materiais de partida substituídos podem ser usados. Os processos proporcionam geralmente o composto final desejado no ou perto do final do processo global, embora possa ser desejável em certos casos converter adicionalmente o composto em um seu sal, éster, profármaco ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmacologicamente aceitável.

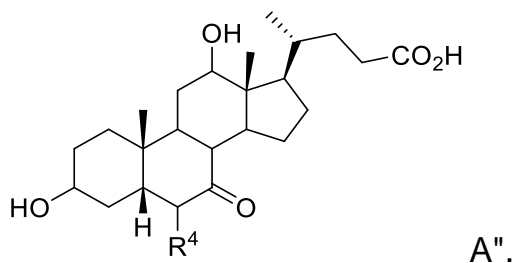
[0059] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-1 é um composto da fórmula A



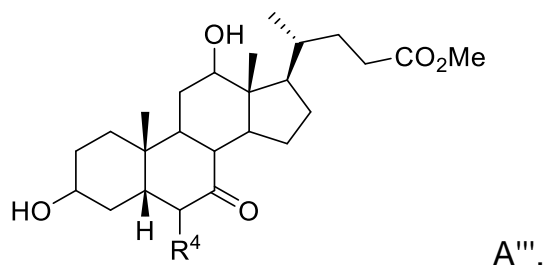
[0060] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-1 é o composto da fórmula A



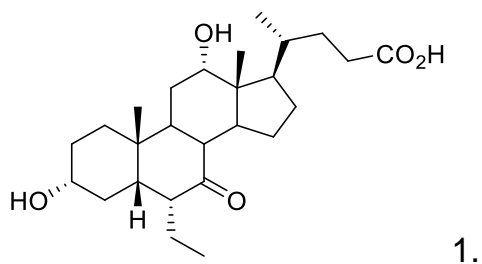
[0061] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-1 é o composto da fórmula A''



[0062] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-1 é o composto da fórmula A1

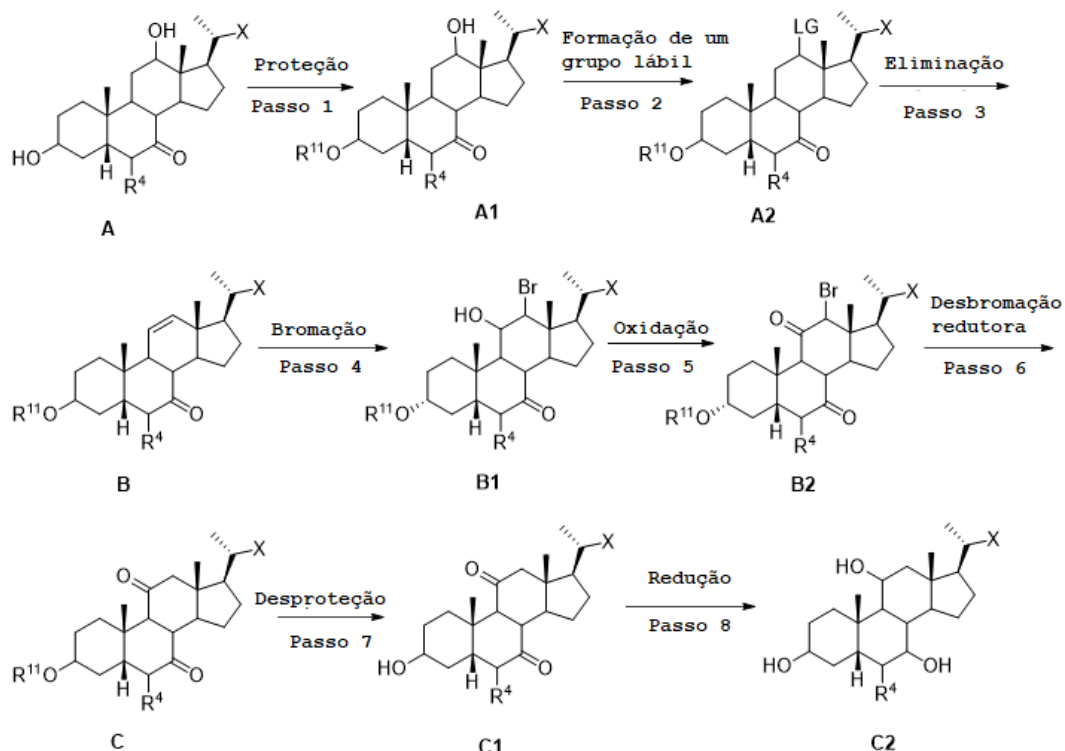


[0063] Em uma das modalidades, o composto da fórmula I-1 é o composto da fórmula 1



[0064] Em uma das modalidades, a presente descrição refere-se a um processo de preparação do composto da fórmula C2 como mostrado no Esquema 1.

Esquema 1:



em que R^{11} é um grupo protetor, X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-R^7$, onde R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} podem ser protegidos por R^{11} ou outro grupo protetor.

[0065] Em algumas modalidades, a etapa 1) compreende proteção simultânea de hidróxi C3 e R^7 com grupos protetores R^{11} adequados para proporcionar o composto da fórmula A1 (p.ex., R^7 pode ser protegido como um éster de metila terminal e hidróxido C3 protegido como grupo acetóxi).

[0066] De acordo com o Esquema 1, o processo de preparação do composto da fórmula C2 compreende as etapas de

- 1) proteção de um composto da fórmula A para proporcionar um composto da fórmula A1;
- 2) tratamento do composto da fórmula A1 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula A2, em que LG é um grupo lábil;
- 3) tratamento do composto da fórmula A2 com uma

base para preparar um composto da fórmula B;

4) reação de um composto da fórmula B com um reagente bromante para proporcionar um composto da fórmula B1;

5) reação do composto da fórmula B1 com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula B2;

6) reação do composto da fórmula B2 com um agente redutor para preparar um composto da fórmula C (desalogenação ou desbromação redutora);

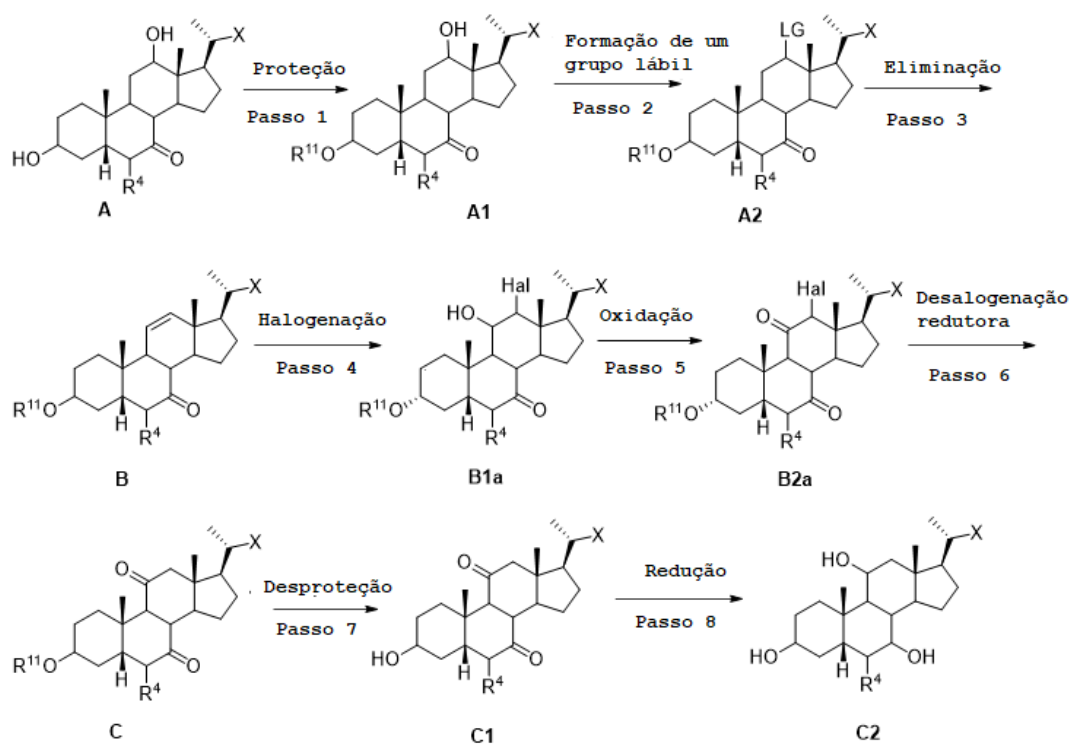
7) desproteção do composto da fórmula C para se obter um composto da fórmula C1; e

8) reação do composto da fórmula C1 com um agente redutor para proporcionar um composto da fórmula C2.

[0067] Em uma das modalidades, o composto A é o composto A'''.

[0068] Em certas modalidades, a presente descrição refere-se a um processo de preparação do composto da fórmula C2 como mostrado no Esquema 1A.

Esquema 1A:



em que R^{11} é um grupo protetor, X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-R^7$, onde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são como descritos aqui.

[0069] De acordo com o Esquema 1A, o processo de preparação do composto da fórmula C2 compreende as etapas de

- 1) proteção de um composto da fórmula A para proporcionar um composto da fórmula A1;
- 2) tratamento do composto da fórmula A1 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula A2, em que LG é um grupo lábil;
- 3) tratamento do composto da fórmula A2 com uma base para preparar um composto da fórmula B;
- 4) reação de um composto da fórmula B com um reagente halogenante (p.ex., bromante ou iodante) para proporcionar um composto da fórmula B1a;
- 5) reação do composto da fórmula B1a com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula B2a;
- 6) reação do composto da fórmula B2a com um agente redutor para preparar um composto da fórmula C (desalogenação, p.ex., desbromação ou desiodação, redutora);
- 7) desproteção do composto da fórmula C para se obter um composto da fórmula C1; e
- 8) reação do composto da fórmula C1 com um agente redutor para proporcionar um composto da fórmula C2.

[0070] Em algumas modalidades, X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-CO_2Me$, onde R^8 , R^9 e R^{10} são como descritos aqui. Em certas modalidades, o composto da fórmula A é um composto da fórmula A''.

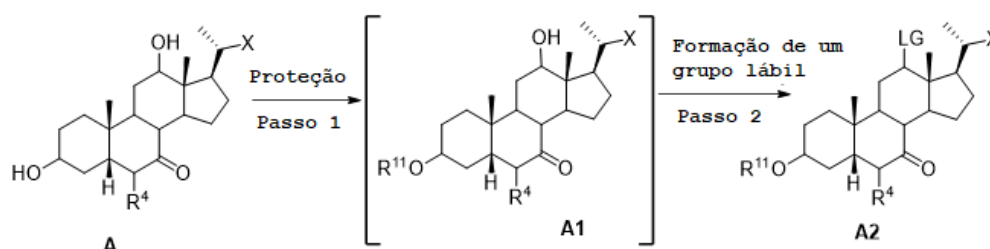
[0071] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a

um processo de preparação do composto da fórmula A2 como mostrado no Esquema 1A-1, compreendendo das seguintes etapas:

- 1) proteção de um composto da fórmula A para proporcionar um composto da fórmula A1 e
- 2) tratamento do composto da fórmula A1 com um agente ativante apropriado para proporcionar um composto da fórmula A2, em que LG é um grupo lábil.

[0072] Estas duas etapas podem ser executadas sequencialmente sem processamento ou isolamento do composto intermediário da fórmula A1 (*i.e.*, um procedimento telescópico ou em duas etapas, uma etapa) melhorando deste modo a eficiência global de operações de manufatura.

Esquema 1A-1:



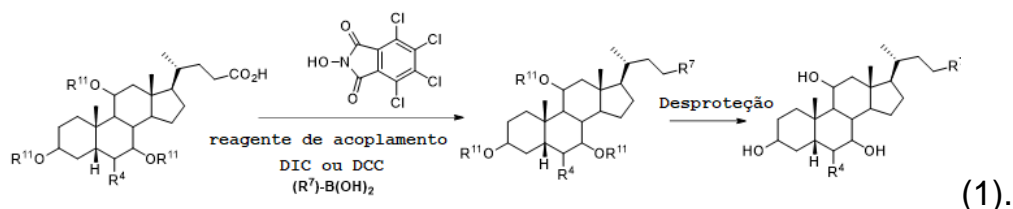
[0073] Em algumas modalidades, X é $-(\text{CHR}^8)_m- - (\text{CHR}^9)_n- - (\text{CHR}^{10})_p- \text{CO}_2\text{Me}$, onde R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como descritos aqui. Em certas modalidades, o composto da fórmula A é um composto da fórmula A''.

[0074] Em algumas modalidades, o composto da fórmula I-9 ou C2 é adicionalmente transformado no composto da fórmula I, em que R⁷ é OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, C(O)NHOH, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidinadionila, tiazolidinadionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila, e R¹ é alcóxi ou oxo usando procedimentos sintéticos conhecidos.

[0075] Em algumas modalidades, o composto da fórmula I-9 ou C2

é adicionalmente transformado no composto da fórmula I, em que R^7 é OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidinadionila, tiazolidinadionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila, todas as quais podem estar opcionalmente adicionalmente substituídas, e R^1 é alcóxi ou oxo usando procedimentos sintéticos descritos em WO 2017/062763, US20160130297, US20160145295, US20160145296, US20160185815, US20160229886, US20160289262 e WO2018/081285 ou usando outro procedimento conhecido na técnica.

[0076] Por exemplo, compostos onde R^7 é tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidinadionila, tiazolidinadionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila podem ser preparados a partir do ácido carboxílico correspondente através de um acoplamento com os ácidos borônicos contendo R^7 requeridos:

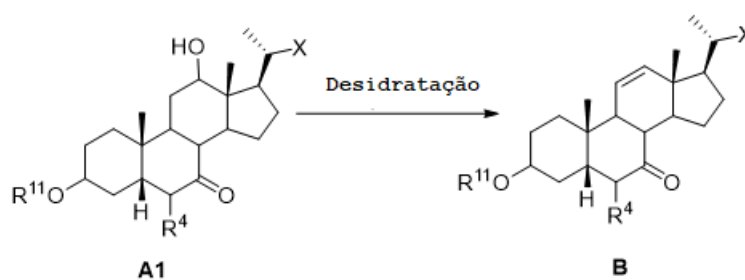


[0077] Em algumas modalidades, o grupo protetor R^{11} é selecionado de $C(O)$ -alquila C_1 - C_4 , alcóxicarbonila C_1 - C_6 , arilóxicarbonila, benzoíla, benzila, pivaloíla, éter de tetra-hidropirânica, tetra-hidrofuranila, éter de 2-metoxietoximetila, éter de metoximetila, éter de etoxietila, éter de *p*-metoxibenzila, éter de metiltiometa, trifenilmetila, dimetoxitritila, metoxitritila e éter de silila opcionalmente substituídos. Em uma modalidade, o éter de silila é selecionado de éter de trimetilsilila, éter de trietilsilila, éter de tri-isopropilsilila, éter de *tert*-butildimetilsilila e éter de *tert*-butildifenilsilila. Em uma modalidade, o grupo protetor R^{11} é benzoíla ou acetila. Em uma modalidade, o grupo

protetor R^{11} é C(O)-alquila C_1 - C_4 . Em uma modalidade, o grupo protetor R^{11} é acetila. Em algumas modalidades, R^{11} é H.

[0078] Os compostos da fórmula I podem ser preparados em 6 a 9 etapas com rendimento global de cerca de 40 a cerca de 60%. Em uma das modalidades, o rendimento global do composto da fórmula I, I-9 ou C2 é cerca de 50%. Várias modificações ao processo do Esquema A ou Esquema A-I são divulgadas nos Esquemas 1-13. Em alguns dos aspectos, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula B a partir do composto da fórmula A1 em uma etapa, compreendendo o método as etapas mostradas no Esquema 2.

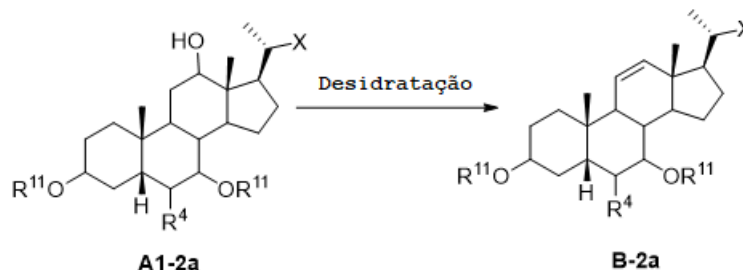
Esquema 2:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui.

[0079] Em algumas modalidades, a etapa do Esquema 2 é realizado em um composto protegido em C7, como, por exemplo, mostrado no Esquema 2a.

Esquema 2a:



[0080] Em algumas modalidades, o composto da fórmula A1 é tratado com um reagente desidratante (p.ex., oxicloreto de fósforo ($POCl_3$), PCl_5 , P_2O_5 , reagente de Burgess, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (DMC), H_3PO_4 , etc.) na

presença de uma base (p.ex., piridina, lutidina, trietilamina, amina de di-isopropiletila, LiBr, Li₂CO₃, AcOK, trimetilpiridina, *etc.*) para proporcionar o composto da fórmula B. Em algumas modalidades, a reação é levada em consideração a cerca de 40°C, cerca de 45°C, cerca de 50°C, cerca de 55°C ou cerca de 60 °C. Em algumas modalidades, o composto da fórmula B preparado pela reação de desidratação é obtido em cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. O composto da fórmula B pode ser purificado (p.ex., por cromatografia ou cristalização) ou usado para a próxima etapa sem purificação. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é cristalizado e opcionalmente recristalizado. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é usado sem purificação.

[0081] Em algumas modalidades, o composto da fórmula A1 é em primeiro lugar convertido no composto da fórmula A2 como mostrado na etapa 2 do Esquema 1. Em algumas modalidades, o C12-álcool A1 é tratado com um reagente ativante (ou um eletrófilo, p.ex., cloreto de mesila (metanossulfonila), cloreto de tosila (toluenossulfonila), anidrido trifluorometanossulfônico (tríflico), cloreto de tionila, SO₃-piridina, cloreto de fosforila, brometo de fosforila, cloreto de nonafluorobutanossulfonila ou qualquer outro reagente proporcionando um grupo lábil adequado na posição C12) na presença de uma base (p.ex., piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina (DIPEA), imidazol, *etc.*) a cerca de 20 °C, cerca de 25 °C, cerca de 30 °C, cerca de 35 °C, cerca de 40 °C, cerca de 45 °C, cerca de 50 °C, cerca de 55 °C, cerca de 60 °C, cerca de 65 °C ou até à temperatura de refluxo de um solvente de reação apropriado (p.ex., piridina, cloreto de metileno (DCM), *etc.*). Em algumas modalidades, uma base adicional pode ser usada como um catalisador nucleofílico (p.ex., 4-dimetilaminopiridina (DMAP)).

[0082] Em algumas modalidades, cerca de 2 equivalentes, cerca de

3 equivalentes, cerca de 4 equivalentes, cerca de 5 equivalentes, cerca de 6 equivalentes, cerca de 7 equivalentes, cerca de 8 equivalentes, cerca de 9 equivalentes ou cerca de 10 equivalentes da base são usados (equivalentes molares, com base na quantidade molar do composto da fórmula A1). Em algumas modalidades, cerca de 2 equivalentes, cerca de 2,5 equivalentes, cerca de 3 equivalentes, cerca de 3,5 equivalentes, cerca de 4 equivalentes, cerca de 4,5 equivalentes, cerca de 5 equivalentes, cerca de 5,5 equivalentes ou cerca de 6 equivalentes do reagente ativante (eletrófilo) são usados (equivalentes molares, com base na quantidade molar do composto da fórmula A1).

[0083] Em algumas modalidades, o composto da fórmula A2 é preparado em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula A2 pode ser preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de 100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula A2 é usado sem purificação.

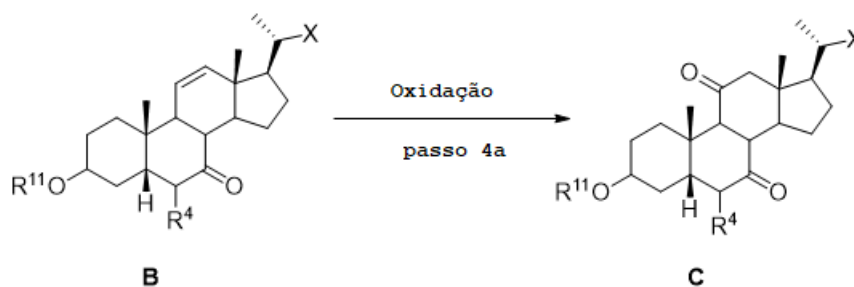
[0084] Em algumas modalidades, o composto da fórmula A2 é tratado com uma base adequada para proporcionar o composto da fórmula B. Em algumas modalidades, bases adequadas incluem, mas não estão limitadas a, alcóxidos de metal (p.ex., *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK), amilato de sódio, *etc.*), sais de acetato (p.ex., acetato de potássio (KOAc), acetato de lítio (LiOAc), acetato de sódio (NaOAc) ou acetato de cério (CsOAc)), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), imidazol, piridina, *etc.*

[0085] Em algumas modalidades, a reação de eliminação da etapa 3 do Esquema 1 é levada a cabo em um solvente adequado, tal como solvente de elevado ponto de ebulição (p.ex., hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), sulfóxido de dimetila (DMSO),

dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP), *etc.*) ou um solvente de baixo ponto de ebulição (p.ex., DCM, éter de metila e *terc*-butila (MTBE), tetra-hidrofurano (THF), *etc.*) a temperaturas elevadas, por exemplo, a cerca de 80°C, cerca de 90°C, cerca de 100°C, cerca de 110°C, cerca de 120°C ou à temperatura de refluxo do solvente de reação.

[0086] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B é preparado em cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B pode ser preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de 100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é usado sem purificação. Em algumas das modalidades, o composto da fórmula B é purificado por cromatografia ou cristalização. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é cristalizado a partir de um solvente orgânico adequado (p.ex., heptanos, *n*-heptano, hexanos, acetato de etila, metanol, água). Em uma das modalidades, a pureza do composto isolado da fórmula B é cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% (em peso). Em uma das modalidades, a pureza do composto da fórmula B é cerca de 97%. Em uma das modalidades, a pureza do composto da fórmula B é mais do que cerca de 97%.

[0087] Algumas modalidades da presente descrição se relacionam com métodos de conversão do composto da fórmula B no composto da fórmula C. Em certas modalidades, o composto da fórmula B é tratado com um agente oxidante para proporcionar o composto da fórmula C em uma etapa único (etapa 4a):



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui.

[0088] Em algumas modalidades, a etapa de oxidação pode ser realizada em composto protegidos em C-7, em que C7 é OR^{11} .

[0089] Em certas modalidades, o composto da fórmula B é contatado com um sal de metal ou complexo de metal (p.ex., sais ou complexos de rutênio, ródio, vanádio, molibdênio, platina, ferro, irídio, *etc.*), na presença de um oxidante (p.ex., oxigênio molecular, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *terc*-butila, *etc.*) para gerar o composto da fórmula C.

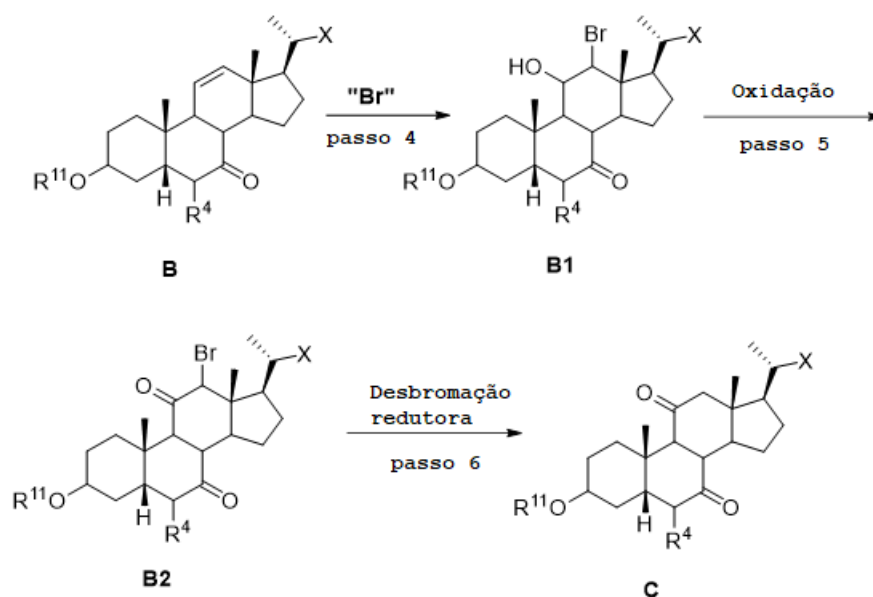
[0090] Em uma das modalidades, o composto da fórmula C pode ser preparado através de oxidação tipo Wacker. O composto da fórmula B em um solvente orgânico adequado (p.ex., dimetilformamida, dimetilacetamida, 1,2-dietoxietano, *etc.*), opcionalmente contendo água, é tratado com uma quantidade catalítica de um sal de paládio (p.ex., $PdCl_2$, $Pd(Quinox)Cl_2$, *etc.*), opcionalmente na presença de um sal de cobre (p.ex., $CuCl$, $CuCl_2$, $Cu(OAc)_2$, *etc.*) ou um sal de prata (p.ex., $AgOAc$, $AgSbF_6$, *etc.*) e um oxidante (p.ex., oxigênio molecular, peróxido de hidrogênio de *terc*-butila, *etc.*) para proporcionar o composto da fórmula C.

[0091] Em certas modalidades, o composto da fórmula B é contatado com um sal de metal ou complexo de metal (p.ex., sais ou complexos de rutênio, ródio, vanádio, molibdênio, platina, ferro, irídio, *etc.*), na presença de um oxidante (p.ex., oxigênio molecular, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *terc*-butila, *etc.*) para gerar o composto

da fórmula C. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é contatado com um sal contendo brometo (p.ex., LiBr, NaBr, KBr, CsBr, brometo de tetra-alquilamônio, *etc.*) e um oxidante (p.ex., H₂O₂, Oxona ou outros sais de peroxissulfato, *m*CPBA, ácido peracético, periodato de sódio, ácido periódico, *etc.*) para proporcionar o composto da fórmula C. Solventes adequados incluem, mas não estão limitados a, acetona, ácido acético e suas misturas. Opcionalmente, os solventes usados para bromação podem conter água.

[0092] Em uma das modalidades, o composto da fórmula B é contatado com um sal de hipobromito (p.ex., LiOBr, NaOBr, KOBr, hipobromito de tetra-alquilamônio, Ca(OBr)₂, *etc.*) ou sal de bromito (p.ex., LiO₂Br, NaO₂Br, KO₂Br, hipobromito de tetra-alquilamônio, Ca(BrO₂)₂, *etc.*) em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetona, ácido acético, *etc.*), opcionalmente na presença de água, para gerar o composto da fórmula C. Em algumas das modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula C como mostrado no Esquema 1 e Esquema 3.

Esquema 3:



em que R⁴, R¹¹ e X são como descritos aqui. De acordo com o Esquema

3, o processo de preparação do composto da fórmula C compreende as etapas de

4) reação do composto da fórmula B com um reagente bromante para proporcionar os compostos da fórmula B1;

5) reação do composto da fórmula B1 com um agente oxidante para preparar o composto da fórmula B2; e

6) reação do composto da fórmula B2 com um agente redutor para preparar o composto da fórmula C (desbromação redutora).

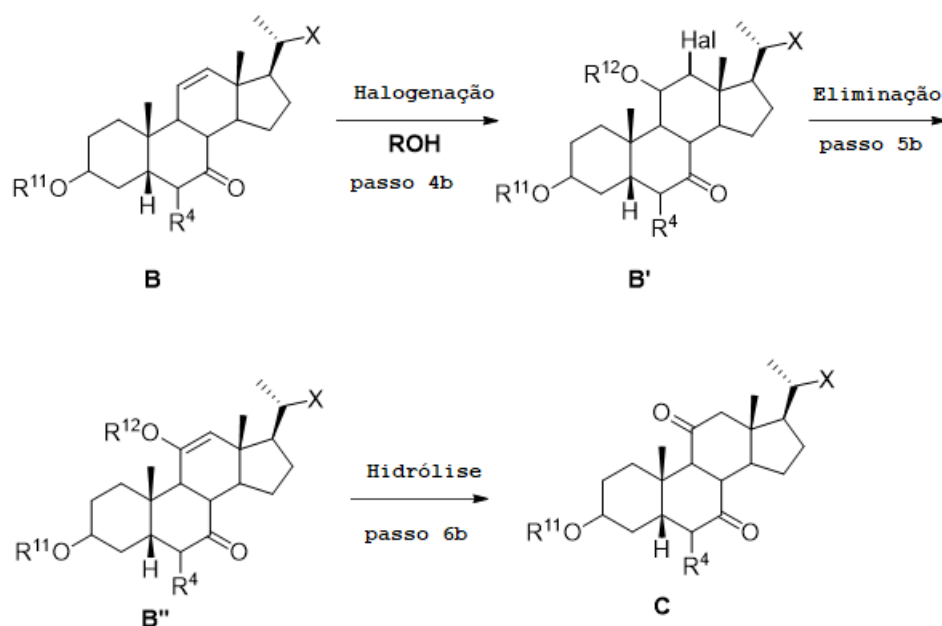
[0093] Em certas modalidades, a descrição refere-se a um método de preparação do composto C de acordo com o Esquema 3A compreendendo as seguintes etapas:

1) contato do composto da fórmula B com um reagente de halogenação (p.ex., N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, *etc.*) na presença de um álcool (p.ex., metanol, etanol, isopropanol, *etc.*) para formar um intermediário um éter de halo (p.ex., bromo ou iodo) vicinal da fórmula B' (etapa 4b);

2) tratamento do éter de halo (p.ex., bromo ou iodo) vicinal B' com uma base adequada (p.ex., DBU, amina de trietila, bases de alcóxido de metal, *etc.*) para gerar um éter de enol de alcóxi B'' através de eliminação do halogênio (etapa 5b); e

3) tratamento do éter de enol de alcóxi com um ácido na presença de água, o composto da fórmula C é gerado por hidrólise do éter de enol de alcóxi B'' (etapa 6b).

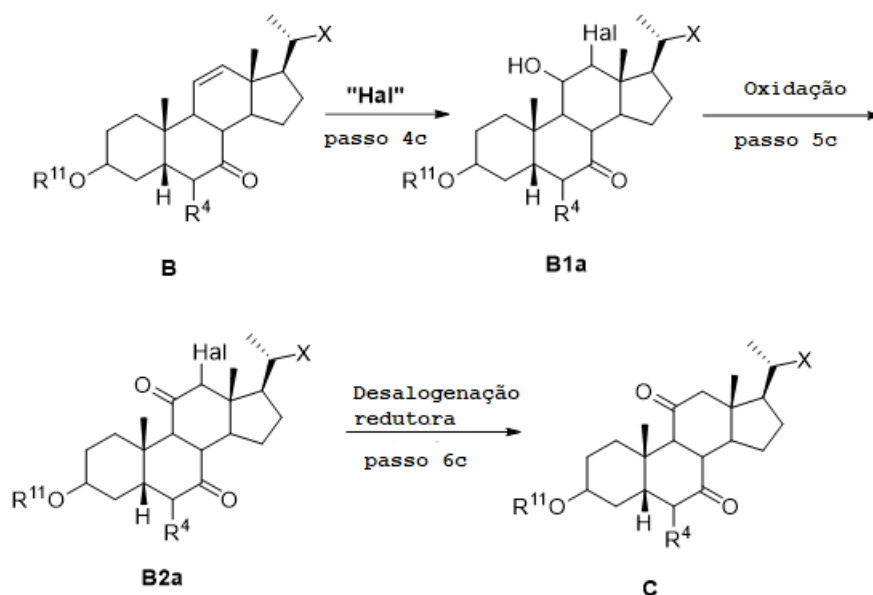
Esquema 3A.



em que R^{12} é alquila e X, R^4 e R^{11} são como descritos aqui.

[0094] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula C como mostrado no Esquema 3B.

Esquema 3B:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui.

[0095] De acordo com o Esquema 3B, o processo de preparação do composto da fórmula C compreende as etapas de

4) reação do composto da fórmula B com um reagente

halogenante (p.ex., bromante ou iodante) para proporcionar os compostos da fórmula B1a (etapa 4c);

5) reação do composto da fórmula B1a com um agente oxidante para preparar o composto da fórmula B2a (etapa 5c); e

6) reação do composto da fórmula B2a com um agente redutor para preparar o composto da fórmula C (etapa 6c; halogenação, p.ex., desbromação ou desidatação, redutora).

[0096] A presente descrição se relaciona também com os métodos descritos aqui que se aplicam alternativamente a compostos protegidos em C7, *i.e.*, C7 está substituído por OR¹¹ em vez de grupos oxo.

[0097] Algumas modalidades da presente descrição se relacionam com a manipulação de etapas de proteção e/ou desproteção para a facilidade de purificação (p.ex., por cristalização) de intermediários. Em algumas modalidades, a presença de R⁷ como COOH protegido com éster de metila facilita a purificação de intermediários incluindo o penúltimo intermediário. Em algumas modalidades, a retenção do grupo protetor em C3 facilita a purificação de intermediários incluindo os penúltimos compostos.

[0098] Em certas modalidades, o composto da fórmula B em um solvente orgânico adequado (p.ex., THF, acetonitrila (ACN), acetato de metila (AcOMe), diclorometano (DCM), acetona, *etc.* ou suas misturas) opcionalmente contendo água e/ou opcionalmente contendo um sal de tampão (p.ex., fosfato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, *etc.*) é tratado com um reagente halogenante (reagente dador de halogênio) para gerar o composto da fórmula B1, B' ou B1a. Em algumas modalidades, o reagente halogenante é reagente bromante (reagente dador de bromo). Em algumas modalidades, o reagente halogenante é reagente iodante (reagente dador de iodo).

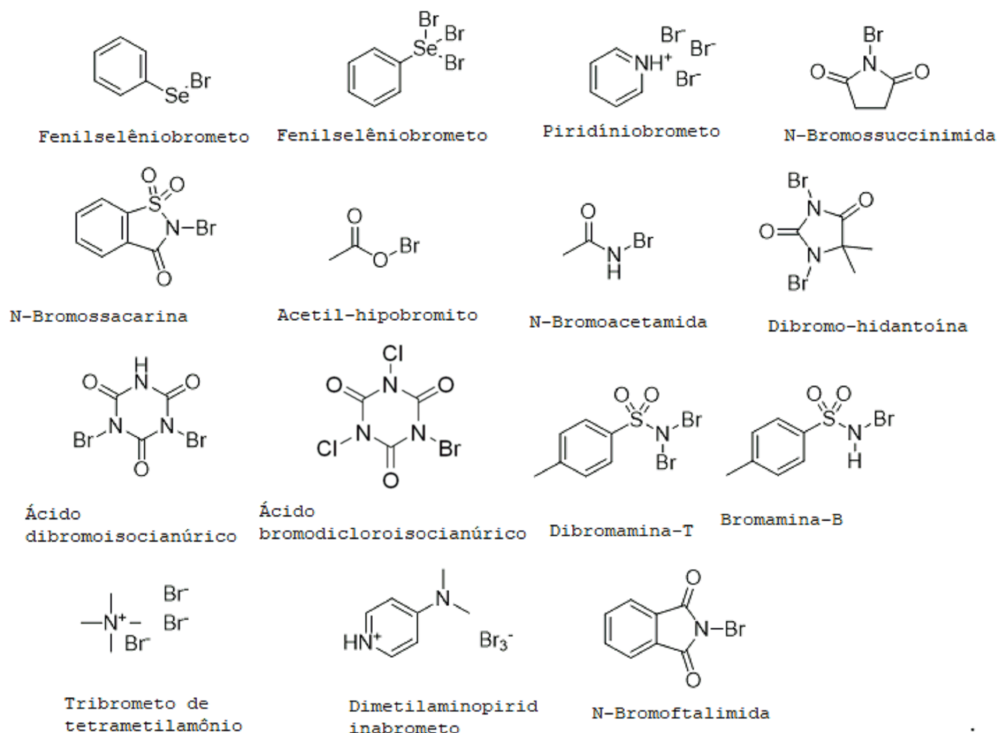
[0099] Em certas modalidades, o composto da fórmula B em um solvente orgânico adequado (p.ex., THF, acetonitrila (ACN), acetato de

metila (AcOMe), diclorometano (DCM), acetona, *etc.* ou suas misturas) opcionalmente contendo água e/ou opcionalmente contendo um sal de tampão (p.ex., fosfato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, *etc.*) é tratado com um agente iodante (reagente dador de bromo) para gerar o composto da fórmula B1.

[00100] Em certas modalidades, o solvente é sistema solvente misto. Em algumas das modalidades, o solvente é um sistema de THF/água, AcOMe/água ou ACN/água. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de acetonitrila-água. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de THF-água. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de acetato de etila-água. Em certas modalidades, os solventes em um sistema solvente misto são misturados em uma razão fixa, incluindo, mas não se limitando a, p.ex., 5:1, 4,5:1, 4:1, 3,5:1, 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, ou 1:1 (solvente orgânico:água). Em uma modalidade adicional, o solvente é um sistema de três solventes. Em uma das modalidades, o sistema solvente é acetona-THF-água. Em certas modalidades, os solventes em um sistema de três solventes misto são misturados em uma razão fixa, incluindo, mas não se limitando a, p.ex., 1,5:3:1, 1:3:1,5, ou 1:3:1, 1,5:4:1, 1:4:1,5, 1:4:1, 1,5:5:1, 1:5:1,5, 1:5:1 (solvente orgânico 1:solvente orgânico 2:água).

[00101] Em algumas modalidades, o reagente bromante é um reagente bromante eletrofílico. Em uma das modalidades, o reagente bromante é bromo. Os reagentes bromantes ou reagentes de dadores de bromo estão comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizados por um especialista perito. Os reagentes bromantes eletrofílicos incluem, mas não estão limitados a, brometo de fenilselênio, tribrometo de fenilselênio, tribrometo de piridínio, N-bromoftalimida, N-bromossacarina, acetil-hipobromito, N-bromacetamida, tribrometo de tetrametilamônio, dibromo-hidantoína (DDH, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH)), ácido tribromoisocianúrico, ácido

dibromoisocianúrico, dibromamina-T (N, N-dibromo-*p*-toluenossulfonamida), dibromamina-B, N-bromossuccinimida (NBS), brometo de dimetilaminopiridina e ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA):



[00102] Em certas modalidades, o agente bromante (reagente ou dador) é dibromo-hidantoína (1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (DBDMH)), N-bromossuccinimida (NBS), N-bromossacarina, dibromamina-T ou ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA). Em uma das modalidades, o reagente bromante é dibromamina-T. Em outra modalidade, o reagente bromante é 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (DBDMH). Em outra modalidade, o reagente bromante é NBS. Em uma das modalidades, a NBS é usada em combinação com NH₄OAc (p.ex., catalítico, cerca de 0,1 a cerca de 0,2 equivalentes (eq.), incluindo cerca de 0,11, cerca de 0,12, cerca de 0,13, cerca de 0,14, cerca de 0,15, cerca de 0,16, cerca de 0,17, cerca de 0,18, cerca de 0,19 ou cerca de 0,2 eq.). Em algumas modalidades, a estequiometria do reagente bromante é de cerca de 1,0 a cerca de 2,5 eq., incluindo cerca de 1,05, cerca de 1,1, cerca de 1,15, cerca de 1,2, cerca de 1,25, cerca de 1,3,

cerca de 1,35, cerca de 1,4, cerca de 1,45, cerca de 1,5, cerca de 1,55, cerca de 1,6, cerca de 1,65, cerca de 1,7, cerca de 1,75, cerca de 1,8, cerca de 1,85, cerca de 1,9, cerca de 2,0, cerca de 2,05, cerca de 2,1, cerca de 2,15, cerca de 2,2, cerca de 2,25, cerca de 2,3, cerca de 2,35, cerca de 2,4, cerca de 2,45 ou cerca de 2,5 eq.

[00103] Em um aspecto da invenção, o reagente bromante é opcionalmente usado na presença de um organocatalisador nucleofílico. Os organocatalisadores nucleofílicos incluem, mas não se limitando a, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrametilguanidina, dimetilaminopiridina e N-bromoamidina (p.ex. \pm -iso-amarina).

[00104] Em algumas modalidades, a reação de bromo-hidratação (hidróxi-bromação) da etapa 4 é levada a cabo a cerca de -50 °C, cerca de -40 °C, a cerca de -30 °C, a cerca de -20 °C, a cerca de -10 °C, a cerca de -5 °C, a cerca de 0 °C, a cerca de 5 °C, a cerca de 10 °C, a cerca de 15 °C ou a cerca de 20 °C.

[00105] Em certas modalidades, a reação de bromo-hidratação da etapa 4 é levada a cabo de cerca de 5 °C a cerca de 10 °C.

[00106] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B1, bromo-hidrina, é obtido em cerca de 50%, em cerca de 55%, cerca de 60%, em cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B1 pode ser purificado ou usado sem purificação. Em uma das modalidades, o composto B1 é obtido em cerca de 63% de rendimento usando sistema solvente de acetato de metila-água.

[00107] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B1 é tratado com um agente redutor (p.ex., bissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, trimetilfosfito, *etc.*) para estabilizar o composto da fórmula B1 durante processamento e isolamento. Em certas modalidades, o agente redutor é um agente redutor suave. Em uma das modalidades, o agente

reductor pode estar substituído por oxidante adicional (p.ex., NaOCl, hidroperóxido de *terc*-butila, peróxido de hidrogênio, ácido peracético, periodato de sódio, *etc.*) e, opcionalmente, na presença de um catalisador de oxidação (p.ex., sais de crômio, TEMPO, *etc.*), para gerar o composto da fórmula B2, sem isolamento do composto da fórmula B1. O produto pode ser extraído em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetato de etila, éter de metila e *terc*-butila, diclorometano, *etc.*) e concentrado como necessário para as próximas etapas de reação.

[00108] Em algumas modalidades, o reagente halogenante é um reagente halogenante eletrofílico. Em algumas modalidades, o reagente iodante é um reagente iodante eletrofílico. Em uma das modalidades, o reagente iodante é iodo. Em outra modalidade, o reagente iodante é N-iodossuccinimida (NIS). Os reagentes halogenantes (p.ex., reagentes bromantes ou iodantes) estão comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizados por um especialista perito. Os reagentes iodantes ou reagentes de doadores de iodo estão comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizados por um especialista perito. Os reagentes iodantes eletrofílicos incluem, mas não estão limitados a, HOI gerado *in situ* a partir de iodo na presença de água, iodo na presença de sulfato de cério aquoso, NaIO₄ com bissulfito de sódio, N-iodossuccinimida, I-Cl, I-F, *etc.*, com ou sem um agente oxidante (p.ex., HIO₃, HIO₄, H₅IO₆, HClO₄, HNO₃, H₂SO₄, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, *etc.*).

[00109] Em certas modalidades, o agente iodante (reagente ou dador) é N-iodossuccinimida (NIS). Em uma das modalidades, a NIS é usada em combinação com H₅IO₆, HClO₄ ou H₂SO₄ catalítico ou não catalítico (p.ex., catalítico, cerca de 0,1 a cerca de 0,3 equivalentes (eq.), incluindo cerca de 0,11, cerca de 0,12, cerca de 0,13, cerca de 0,14, cerca de 0,15, cerca de 0,16, cerca de 0,17, cerca de 0,18, cerca de 0,19, cerca de 0,2 eq, cerca de 0,21 eq, cerca de 0,22 eq, cerca de

0,23 eq, cerca de 0,24 eq, cerca de 0,25 eq, cerca de 0,26 eq, cerca de 0,27 eq, cerca de 0,28 eq, cerca de 0,29 eq, cerca de 0,3 eq ou não catalítico, a ou acima de 1,0 eq). Em algumas modalidades, a estequiometria do reagente iodante é de cerca de 1,0 a cerca de 2,5 eq., incluindo cerca de 1,05, cerca de 1,1, cerca de 1,15, cerca de 1,2, cerca de 1,25, cerca de 1,3, cerca de 1,35, cerca de 1,4, cerca de 1,45, cerca de 1,5, cerca de 1,55, cerca de 1,6, cerca de 1,65, cerca de 1,7, cerca de 1,75, cerca de 1,8, cerca de 1,85, cerca de 1,9, cerca de 2,0, cerca de 2,05, cerca de 2,1, cerca de 2,15, cerca de 2,2, cerca de 2,25, cerca de 2,3, cerca de 2,35, cerca de 2,4, cerca de 2,45 ou cerca de 2,5 eq.

[00110] Em certas modalidades, o composto da fórmula B em um solvente orgânico adequado (p.ex., THF, acetonitrila (ACN), acetato de metila (AcOMe), diclorometano (DCM), acetona, éter de metila e *terc*-butila (MTBE), dioxano, *etc.* ou suas misturas) opcionalmente contendo água e/ou opcionalmente contendo um sal de tampão (p.ex., fosfato de potássio, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, *etc.*) é tratado com um agente de iodação (reagente dador de iodo) para gerar o composto da fórmula B1a.

[00111] Em certas modalidades, o solvente é sistema solvente misto. Em algumas das modalidades, o solvente é um sistema de dioxano/água, MTBE/água ou ACN/água. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de dioxano-água. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de MTBE-água contendo ácido trifluoroacético. Em uma das modalidades, o solvente é um sistema de MTBE-água. Em certas modalidades, os solventes em um sistema de MTBE-água são misturados em uma razão fixa, incluindo, mas não se limitando a, p.ex., 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4,5:1, 4:1, 3,5:1, 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, ou 1:1 (solvente orgânico:água). Em certas modalidades, os solventes em um sistema de dioxano-água são misturados em uma razão fixa, incluindo, mas não

se limitando a, p.ex., 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4,5:1, 4:1, 3,5:1, 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, ou 1:1 (solvente orgânico:água).

[00112] Em algumas modalidades, a reação de iodo-hidratação (hidróxi-iodação) da etapa 4 é levada a cabo a cerca de -10 °C, cerca de -5 °C, a cerca de 0 °C, a cerca de 5 °C, a cerca de 10 °C, a cerca de 15 °C, a cerca de 20 °C, a cerca de 25 °C, a cerca de 30 °C, a cerca de 35 °C, a cerca de 40 °C, a cerca de 45 °C ou 50 °C.

[00113] Em certas modalidades, a reação de iodo-hidratação da etapa 4 é levada a cabo de cerca de 0 °C a cerca de 5 °C.

[00114] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B1a (p.ex., iodo-hidrina quando Hal é iodo) é obtido em cerca de 50%, em cerca de 55%, cerca de 60%, em cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B1a pode ser purificado ou usado sem purificação. Em uma das modalidades, o composto B1a é obtido em cerca de 90% de rendimento usando sistema solvente de dioxano-água.

[00115] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B1a é tratado com um agente redutor (p.ex., bissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, trimetilfosfito, *etc.*) para estabilizar o composto da fórmula B1a durante processamento e isolamento. Em certas modalidades, o agente redutor é um agente redutor suave. Em uma das modalidades, o agente redutor pode estar substituído por oxidante adicional (p.ex., NaOCl, hidroperóxido de *terc*-butila, peróxido de hidrogênio, ácido peracético, periodato de sódio, *etc.*) e, opcionalmente, na presença de um catalisador de oxidação (p.ex., sais de rutênio, sais de crômio, TEMPO, *etc.*), para gerar o composto da fórmula B2a, sem isolamento do composto da fórmula B1a. O produto pode ser extraído em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetato de etila, éter de metila e *terc*-butila, diclorometano, *etc.*) e concentrado como necessário para as próximas

etapas de reação.

[00116] Em certas modalidades, um composto da fórmula B1 em um solvente orgânico adequado (p.ex., éter de metila e *terc*-butila, THF, diclorometano, acetato de etila, acetonitrila, *etc.*; ou uma sua mistura), opcionalmente contendo água, é contatado com um oxidante para gerar o composto da fórmula B2. O produto pode ser extraído em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetato de etila, éter de metila e *terc*-butila, diclorometano, *etc.*) e concentrado como necessário para as próximas etapas de reação.

[00117] Em certas modalidades, um composto da fórmula B1a (p.ex., iodo-hidrina quando Hal é iodo) em um solvente orgânico adequado (p.ex., éter de metila e *terc*-butila, THF, diclorometano, acetato de etila, acetonitrila, *etc.*; ou uma sua mistura), opcionalmente contendo água, é contatado com um oxidante para gerar o composto da fórmula B2a. O produto pode ser extraído em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetato de etila, éter de metila e *terc*-butila, diclorometano, *etc.*) e concentrado como necessário para as próximas etapas de reação.

[00118] Em algumas modalidades, os agentes oxidantes incluem, mas não estão limitados a, ácido crômico ou sais de crômio (p.ex., $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), sais de manganês (p.ex., KMnO_4), sais de prata (p.ex., Ag_2CO_3), sais de ferro (p.ex., K_2FeO_4), sais de cério (p.ex., $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$), sais de rutênio (p.ex., Na_2RuO_4) e derivados de N-bromo (p.ex., N-bromossuccinimida, dibromo-hidantoína de dimetila, N-bromoacetamida, *etc.*) em excesso estequiométrico ou em quantidades catalíticas em combinação com um co-oxidante (p.ex., nitrato de amônio, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *terc*-butila, ácido peracético, NaOCl , $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, *etc.*). Em algumas modalidades, o agente oxidante pode ser empregue na ausência de sais de metal. Em certas modalidades, o oxidante pode ser empregue durante a etapa de bromação para converter diretamente o composto intermediário da

fórmula B1 em um composto da fórmula B2.

[00119] Em algumas modalidades, os agentes oxidantes incluem, mas não estão limitados a, ácido crômico ou sais de crômio (p.ex., $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), sais de manganês (p.ex., KMnO_4), sais de prata (p.ex., Ag_2CO_3), sais de ferro (p.ex., K_2FeO_4), sais de cério (p.ex., $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$), sais de rutênio (p.ex., Na_2RuO_4) e derivados de N-halo (p.ex., N-iodossuccinimida, N-bromossuccinimida, dibromo-hidantoína de dimetila, N-bromoacetamida, *etc.*) em excesso estequiométrico ou em quantidades catalíticas em combinação com um co-oxidante (p.ex., nitrato de amônio, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *terc*-butila, ácido peracético, NaOCl , $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, *etc.*). Em algumas modalidades, o agente oxidante pode ser empregue na ausência de sais de metal. Em certas modalidades, o oxidante pode ser empregue durante a etapa de halogenação, p.ex., iodação para converter diretamente o composto intermediário da fórmula B1a em um composto da fórmula B2a.

[00120] O composto da fórmula B2, bromocetona, é obtido em cerca de 80%, em cerca de 85%, cerca de 90%, em cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2 é preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de 100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2 pode ser purificado ou usado sem purificação.

[00121] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B2 em um solvente orgânico adequado (*i.e.*, ácido acético, metanol, THF, *etc.*), opcionalmente contendo água, é contatado com um agente redutor para gerar o composto da fórmula C.

[00122] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B2a, halocetona (p.ex., bromocetona ou iodocetona) é obtido em cerca de 80%, em cerca de 85%, cerca de 90%, em cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2a é preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de

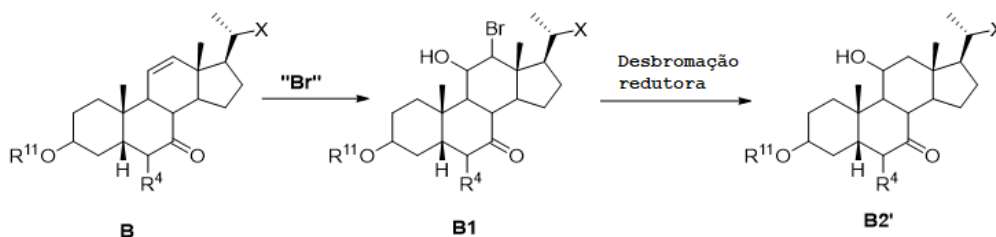
100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2a pode ser purificado ou usado sem purificação.

[00123] Em algumas modalidades, o composto da fórmula B2a em um solvente orgânico adequado (*i.e.*, ácido acético, metanol, THF, *etc.*), opcionalmente contendo água, é contatado com um agente redutor para gerar o composto da fórmula C.

[00124] Os agentes redutores adequados incluem, mas não estão limitados a, organossilanos (p.ex., trietilsilano, hexametildissilano, *etc.*), fosfinas de trialquila (p.ex., fosfina de trietila, fosfina de tributila, *etc.*), fosfina de trifenila, 1,3-dialquil-2-fenilbenzimidazolinias (p.ex., 1,3-dimetil-2-fenilbenzimidazolina), sais de iodeto (p.ex., LiI, NaI, KI, CsI, *etc.*) na presença de um ácido de Lewis (p.ex., BF₃), ácido iodídrico, par zinco-cobre, metais de valência zero (p.ex., Li⁰, Na⁰, K⁰, Ca⁰, Al⁰, Fe⁰, Zn⁰, *etc.*) e seus sais de metal de valência mais baixa correspondente (p.ex., sais de valência baixa de cromo, estanho, samário, manganês, titânio tais como CrCl₂, SnCl₂, SmI₂, Mn(OAc)₃, TiCl₃, respectivamente), anilina ou anilinas substituídas (p.ex., PhNH₂, PhNHMe, *etc.*) e hidrogênio na presença de um catalisador (p.ex., paládio, platina, rutênio, ferro, níquel, *etc.*). Em uma das modalidades, a desbromação é realizada usando Zn (pó) na presença de sal de acetato (p.ex., AcONa) em um solvente adequado (p.ex., AcOH) e temperatura elevada (p.ex., refluxo). O composto de dicetona da fórmula C é obtido em cerca de 70%, em cerca de 75%, em cerca de 80%, em cerca de 85%, cerca de 90%, em cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula C é preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de 100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula C pode ser purificado ou usado sem purificação.

[00125] Uma das modalidades da presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula B2' compreendendo as etapas mostradas no Esquema 4.

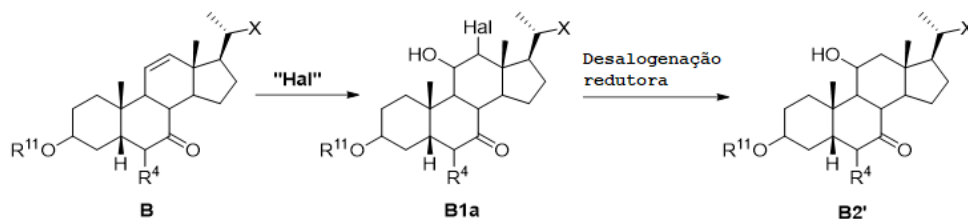
Esquema 4:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui.

[00126] Em uma das modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula **B2'** compreendendo as etapas mostradas no Esquema 4A.

Esquema 4A:



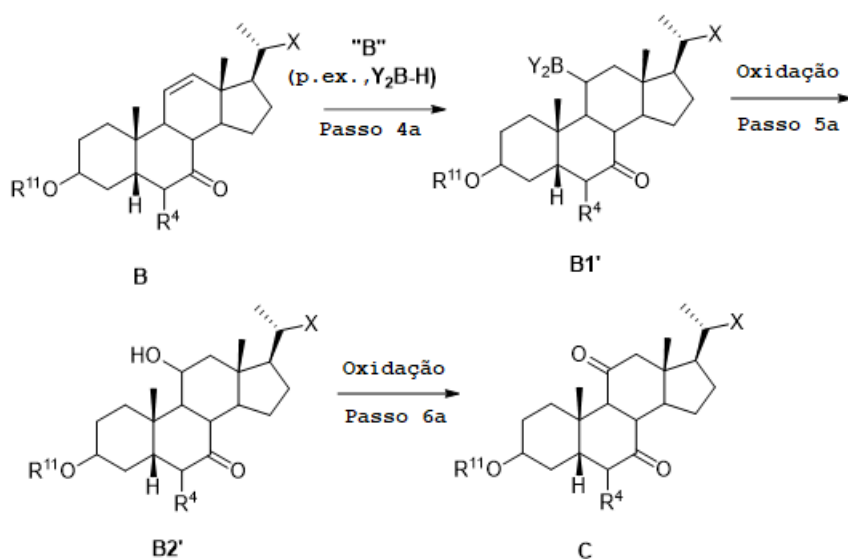
em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui. O composto halogenado (p.ex., bromado ou iodado) da fórmula **B1a** (halo-hidrina, p.ex., bromo-hidrina ou iodo-hidrina) em um solvente orgânico adequado (p.ex., etanol, ácido acético, *etc.* ou sua mistura) pode ser tratado com um catalisador ou reagente de metal (p.ex., Níquel de Raney® (Ni de Raney ou Ra-Ni) ou zinco ou magnésio de valência zero) ou, opcionalmente, na presença de hidrogênio e um catalisador (p.ex., Pd, Pt, Rh, Ni e seus sais, *etc.*), para gerar um composto da fórmula **B2'**.

[00127] O composto halogenado da fórmula **B1** ou **B1a** (halo-hidrina ou iodo-hidrina ou bromo-hidrina) em um solvente orgânico adequado (p.ex., etanol, ácido acético, *etc.* ou sua mistura) pode ser tratado com um catalisador ou reagente de metal (p.ex., Níquel Raney®, Ni Raney, Ra-Ni) ou, opcionalmente, na presença de hidrogênio e um catalisador (p.ex., Pd, Pt, Rh, Ni e seus sais, *etc.*), para gerar um composto da fórmula **B2** ou **B2a**. O composto bromado da fórmula **B1** (bromo-hidrina)

em um solvente orgânico adequado (p.ex., etanol, ácido acético, *etc.* ou sua mistura) pode ser tratado com um catalisador ou reagente de metal (p.ex., Níquel Raney[®], Ni Raney, Ra-Ni)) ou, opcionalmente, na presença de hidrogênio e um catalisador (p.ex., Pd, Pt, Rh, Ni e seus sais, *etc.*), para gerar um composto da fórmula B2. Em certas modalidades, a desalogenação redutora pode ser realizada sob condições neutras, básicas ou ácidas. Em certas modalidades, o reagente de metal pode ser usado sozinho em quantidades estequiométricas ou em quantidades catalíticas na presença de hidrogênio. Em outras modalidades, a reação pode ser conduzida sob hidrogenação por transferência catalítica usando dadores de hidrogênio (1,3-ciclo-hexadieno, 1,7-octadieno, ciclo-hexeno, formato de amônio, formato de potássio, ácido fórmico, etanol, *i*-propanol, *etc.*). Em uma das modalidades, a hidrogenação e hidrogenação por transferência catalítica são realizadas sob condições de fluxo contínuo. O composto da fórmula B2' é obtido em cerca de 70%, em cerca de 75%, em cerca de 80%, em cerca de 85%, cerca de 90%, em cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2' é preparado em rendimento quantitativo, p.ex., cerca de 100%. Em uma das modalidades, o composto da fórmula B2' pode ser purificado ou usado sem purificação.

[00128] Em uma das modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula C compreendendo os etapas mostrados no Esquema 5.

Esquema 5:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui e BY_2 – é uma fração de boro, onde Y pode ser, por exemplo, um grupo alquila, halogênio, hidrogênio, amina ou álcool.

[00129] O método de preparação do composto da fórmula C no Esquema 5 compreende os etapas de:

4a) reação de um composto da fórmula B com um reagente de borano para preparar um composto da fórmula B1';

5a) reação do composto da fórmula B1' com um reagente oxidante para proporcionar um composto da fórmula B2'; e

6a) reação do composto da fórmula B2' com reagente oxidante para preparar o composto da fórmula C.

[00130] Em certas modalidades da presente descrição, o composto da fórmula B em um solvente orgânico aprótico (p.ex., THF, diclorometano, 1,2-dietoxietano, heptano, *etc.*) é contatado com um reagente de borano para formar um composto da fórmula B1'. Após completação da reação, a mistura é contatada com um oxidante para formar um composto da fórmula B2' transportando um álcool em C-11. A mistura pode sofrer processamento através de extração com solvente em um solvente orgânico adequado (p.ex., acetato de etila, diclorometano, éter de metila e *tert*-butila, *etc.*), e a solução resultante

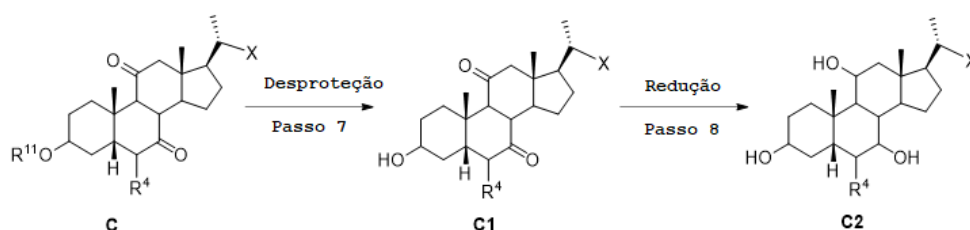
é concentrada como necessário ou sofre troca de tampões para um solvente mais apropriado. Uma solução do composto da fórmula B2' é depois contatada com um oxidante para gerar o composto da fórmula C.

[00131] Os reagentes de borano ("B") incluem, mas não estão limitados a, BH_3 e seus complexos (p.ex., $\text{BH}_3\text{-THF}$, $\text{BH}_3\text{-DMS}$, $\text{BH}_3\text{-NH}_3$, *etc.*), monoalquilboranos da estrutura alquilBH_2 (p.ex., borano de mono-*tert*-butila, borano de mono-isopinocanfeila, *etc.*), dialquilboranos da estrutura dialquilBH (p.ex., disiamilborano, ditexilborano, diciclopentilborano, 9-BBN, *etc.*), mono-cloroborano e seus complexos (p.ex., $\text{ClBH}_2\text{-THF}$, $\text{ClBH}_2\text{-DMS}$, *etc.*), dicloroborano e seus complexos (p.ex., $\text{Cl}_2\text{BH-THF}$, $\text{Cl}_2\text{BH-DMS}$, *etc.*) e catecolborano.

[00132] Os agentes oxidantes, para oxidação do composto da fórmula B1', incluem, mas não estão limitados a, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *tert*-butila, Oxone e oxigênio molecular.

[00133] Os agentes oxidantes, para oxidação do composto da fórmula B2', incluem, mas não estão limitados a, ácido crômico ou sais de crômio (p.ex., $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), sais de manganês (p.ex., KMnO_4), sais de prata (p.ex., Ag_2CO_3), sais de ferro (p.ex., K_2FeO_4), sais de cério (p.ex., $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$), sais de rutênio (p.ex., Na_2RuO_4), *etc.* em excesso estequiométrico ou em quantidades catalíticas em combinação com um co-oxidante (p.ex., nitrato de amônio, peróxido de hidrogênio, hidroperóxido de *tert*-butila, ácido peracético, NaOCl , $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, NaIO_4 , H_5IO_6 , *etc.*). Em algumas modalidades, o agente oxidante pode ser empregue na ausência de sais de metal. Em algumas modalidades, um catalisador de oxidação, por exemplo TEMPO, pode ser empregue.

[00134] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula C2 de acordo com o processo do Esquema 5, em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui. Esquema 6:



[00135] De acordo com o Esquema 6, o processo de preparação do composto da fórmula C2 compreende as etapas de:

7) desproteção do composto da fórmula C para proporcionar o composto da fórmula C1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e

8) reação do composto da fórmula C1 com um reagente redutor para preparar um composto da fórmula C2.

[00136] Em algumas modalidades, os reagentes redutores na etapa 8 incluem mas não estão limitados a NaBH_4 , NaCNBH_3 , LiBH_4 , (*i*- Bu_2AlH)₂, L-selectrida, K-selectrida. Em uma modalidade, o reagente redutor é NaBH_4 ou LiBH_4 . Os agentes redutores podem ser usados em combinação com reagentes adicionados tais como, mas não se limitando a, CeCl_3 , CoCl_2 e outros ácidos de Lewis, que podem ser usados para intensificar uma redução de cetona, incluindo, mas não se limitando a, sais de zinco (II), cálcio (II), magnésio (II), alumínio (III).

[00137] Em algumas modalidades, pelo menos 2 equivalentes molares do agente redutor são usados. Em algumas modalidades, de cerca de 2 equivalentes a cerca de 3 equivalentes do agente redutor são usados. Em outra modalidade, a razão molar (ou equivalente molar) é cerca de 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, ou 5,0 equivalentes.

[00138] A redução é realizada em um solvente adequado. Em uma modalidade, a redução é realizada em água. Em uma modalidade, a redução é realizada em um solvente alcoólico. Em uma modalidade, o solvente alcoólico é metanol. Em uma modalidade, o solvente alcoólico

é isopropanol. Em uma modalidade, o solvente alcoólico é etanol. Em uma modalidade, a redução é realizada na presença de uma base. Em uma modalidade, a base é hidróxido de sódio. Em uma modalidade, a base é hidróxido de sódio e o solvente é água.

[00139] Em uma modalidade, a redução na etapa 8 é conduzida em um período de tempo entre cerca de 2 horas e cerca de 50 horas, p.ex., cerca de 2 horas, cerca de 3 horas, cerca de 4 horas, cerca de 5 horas, cerca de 6 horas, cerca de 7 horas, cerca de 8 horas, cerca de 9 horas, cerca de 10 horas, cerca de 11 horas, cerca de 12 horas, cerca de 13 horas, cerca de 14 horas, cerca de 15 horas, cerca de 16 horas, cerca de 17 horas, cerca de 18 horas, cerca de 19 horas, cerca de 20 horas, cerca de 25 horas, cerca de 30 horas, cerca de 35 horas, cerca de 40 horas, cerca de 45 horas ou cerca de 50 horas.

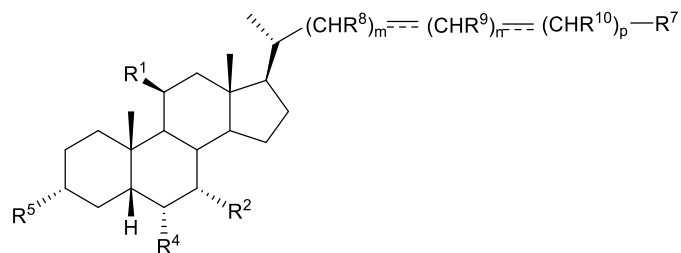
[00140] Em uma modalidade, a redução na etapa 8 é realizada a uma temperatura de entre cerca de 15 °C e entre cerca de 100 °C, bem como qualquer aumento de temperatura intermediário, p.ex., a cerca de 20°C, a cerca de 25 °C, a cerca de 30 °C, a cerca de 40 °C, a cerca de 50 °C, a cerca de 60 °C, a cerca de 70 °C, a cerca de 80 °C, a cerca de 90 °C ou a cerca de 100 °C.

[00141] Em uma modalidade, a redução é realizada a uma temperatura de entre cerca de -10 °C e cerca de 15 °C, p.ex., cerca de -10 °C, cerca de -5 °C, cerca de 0 °C, cerca de 3 °C, cerca de 5 °C, cerca de 7°C, cerca de 10 °C ou cerca de 15 °C, bem como qualquer incremento de temperatura intermediário. Em uma modalidade, a redução é realizada a cerca de 5 °C.

[00142] Os reagentes de desproteção para a etapa 7 dependem dos grupos protetores escolhidos e podem ser selecionados de reagentes padrão conhecidos pelos peritos na técnica (incluindo os reagentes discutidos aqui).

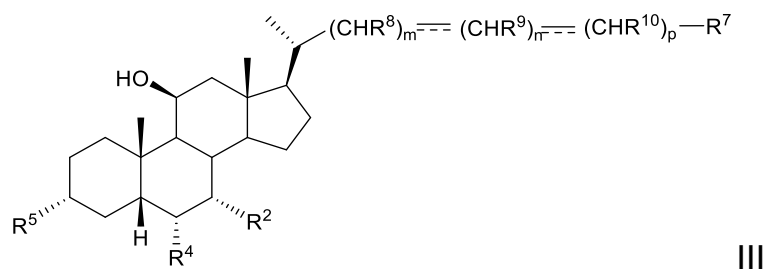
[00143] Em certas modalidades, o processo do Esquema 1

proporciona um composto da fórmula II:



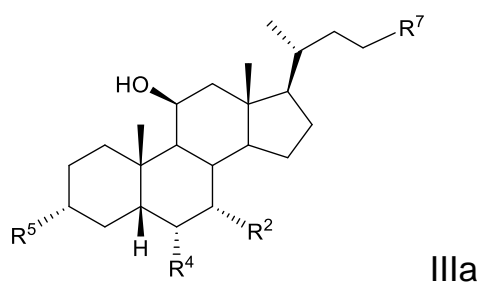
ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

[00144] Em certas modalidades, o processo do Esquema 1 proporciona um composto da fórmula III:



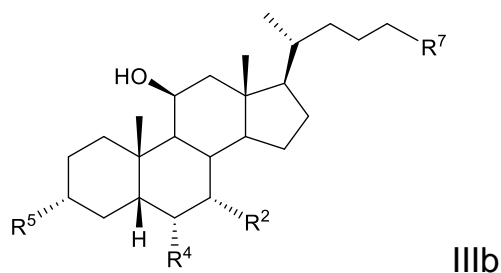
ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

[00145] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula IIIa:



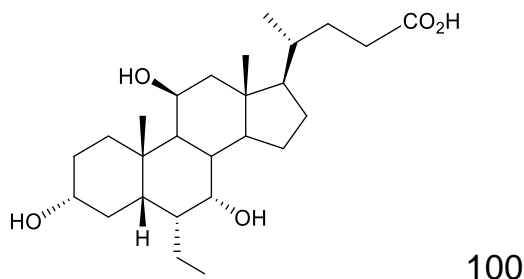
ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

[00146] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula IIIb:



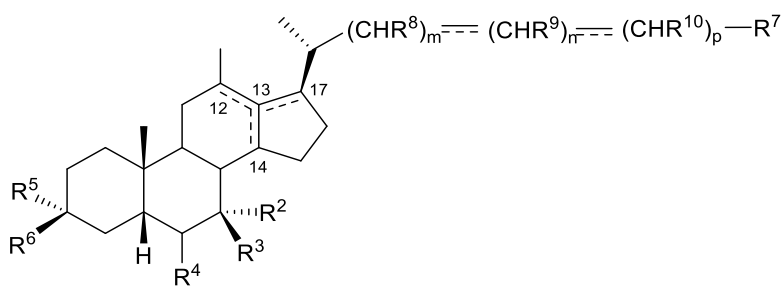
ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável.

[00147] Em certas modalidades, o processo do Esquema 1 proporciona um composto da fórmula 100:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmacêuticamente aceitável.

[00148] Em um dos aspectos, a presente descrição refere-se a um método de preparação de um composto da fórmula Ia:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmacêuticamente aceitável, em que:

a ligação a tracejado (----) representa ligação dupla ou simples, onde uma ligação dupla existe entre C12-C13 ou C13-C14 ou C13-C17;

R^2 e R^3 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o átomo de

carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, alquenila ou alquinila;

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

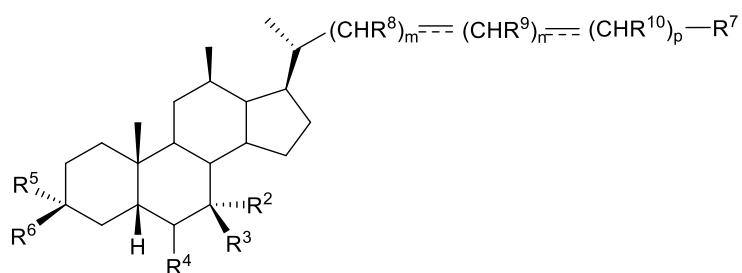
R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

p é 0 ou 1.

[00149] Em certos aspectos, o composto da fórmula Ia é um composto da fórmula Ib:



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmaceuticamente aceitável, em que:

R^2 e R^3 são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, alquenila ou alquinila;

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 ou halogênio, ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou

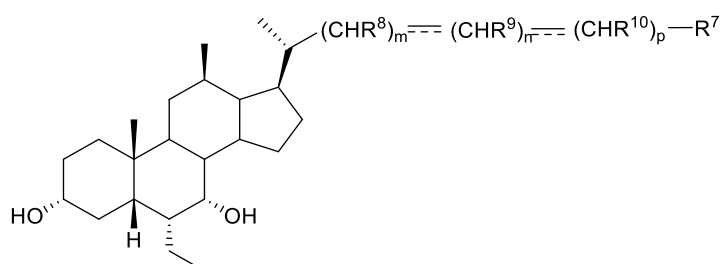
2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

p é 0 ou 1.

[00150] Em algumas modalidades, um composto da fórmula Ia ou Ib é o composto da fórmula D5



D5

ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável, em que:

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

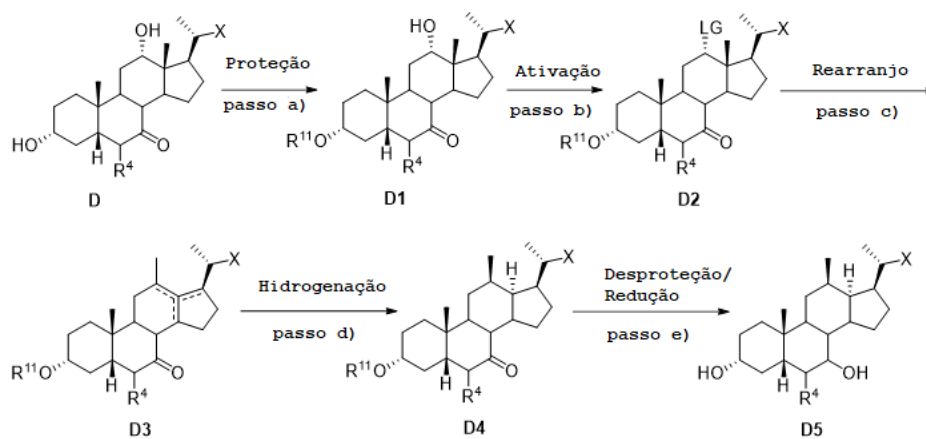
m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

p é 0 ou 1.

[00151] Em algumas modalidades, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula Ia (ou Ib) tendo uma estrutura da fórmula D5; compreendendo o método as etapas 1-8 como mostrado no Esquema 7. O composto da fórmula Ia (ou Ib) podem ser preparados de acordo com um esquema sintético análogo ao Esquema 7.

Esquema 7:



[00152] De acordo com o esquema 7, o método de preparação do composto da fórmula Ia compreende as etapas de

- proteção de um composto da fórmula D para preparar um composto da fórmula D1;
- reação do composto da fórmula D1 com um reagente ativante para converter o álcool C-12 em um grupo lábil, preparando assim um composto da fórmula D2;
- reação do composto da fórmula D2 com uma base para preparar o composto da fórmula D3;
- reação de um composto da fórmula D3 com uma fonte de hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação para gerar um composto da fórmula D4; e
- reação de um composto da fórmula D4 com reagentes desprotetores e um agente redutor para preparar um composto da fórmula D5,

em que R^{11} é um grupo protetor, X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-R^7$, onde R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} podem ser protegidos por R^{11} ou outro grupo protetor.

[00153] O agente ativante inclui, mas não está limitado a, cloreto de etanossulfonila, anidrido trifluorometanossulfônico, cloreto de nonafluorobutanossulfonila, cloreto de tionila, SO_3 -piridina, cloreto de fosforila, brometo de fosforila, *etc.*, na presença de uma base adequada (p.ex., piridina, trietilamina, imidazol, *etc.*) para gerar o composto intermediário da fórmula D2, onde LG é um grupo lábil (p.ex., derivado de sulfonato, derivado fosfonilado, haleto, *etc.*).

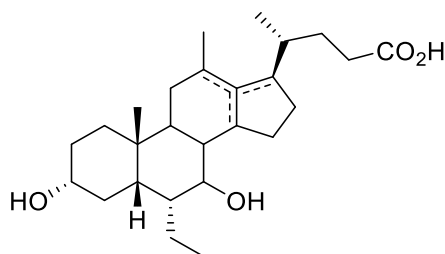
[00154] A base para o rearranjo do composto da fórmula D2 pode incluir, mas não está limitada a, sais de acetato (p.ex., LiOAc, NaOAc, KOAc, CsOAc), DBU, alcóxidos de metal (p.ex., *terc*-butóxido de potássio, amilato de sódio, *etc.*), imidazol, piridina, *etc.*, em um solvente de elevado ponto de ebulição (p.ex., HMPA, DMPU, DMI, DMSO, DMF, DMA, NMP, *etc.*) ou solvente de baixo ponto de ebulição (p.ex., DCM, MTBE, THF, *etc.*) apropriado. A temperatura ótima para o rearranjo do composto da fórmula D2 pode variar de cerca de $-20^{\circ}C$ a cerca de $120^{\circ}C$, dependendo da natureza do grupo lábil que é gerado. Alternativamente, o agente ativante, base e temperatura podem ser escolhidos para promoverem a conversão direta do composto da fórmula D1 no composto da fórmula D3 em uma etapa única sem isolamento do composto da fórmula D2.

[00155] A fonte de hidrogênio e catalisador para a hidrogenação do composto da fórmula D3 podem incluir as, mas não estão limitados às, combinações de hidrogênio, ácido fórmico, formato de amônio, hidrazina, *etc.*, na presença de paládio catalítico, platina, níquel, *etc.* em suporte sólido (p.ex., carbono, sílica-gel, alumina, SMOPEX® (fibra de poliolefina enxertada com mercaptoetilacrilato), terra diatomácea, *etc.*), opcionalmente em uma forma de sal ou solvato orgânico.

[00156] Os reagentes de desproteção podem ser escolhidos de reagentes padrão conhecidos pelos peritos na técnica e estão dependentes dos grupos protetores escolhidos. Por exemplo, para um grupo protetor acila ou carbonato em C-3 e grupo protetor éster do ácido da cadeia lateral, um hidróxido de metal (p.ex., LiOH, NaOH, KOH, CsOH, *etc.*) pode ser removido para se remover a função de C-3 acila enquanto se remove a funcionalidade de éster da cadeia lateral. Na etapa subsequente, o intermediário pode ser reduzido com um agente redutor que pode incluir, mas não está limitado a, boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, *etc.*, opcionalmente na presença de hidróxido de sódio aquoso. Alternativamente, a etapa de redução pode ser conduzida antes da desproteção, e os agentes redutores podem incluir, adicionalmente aos reagentes de boro-hidreto acima mencionados, complexos de borano e seus derivados mono- e dissustituídos (p.ex., BH_3 THF, texilborano, disiamilborano, catecolborano, *etc.*), seguido por tratamento com um reagente de desproteção apropriado para gerar o composto da fórmula D5.

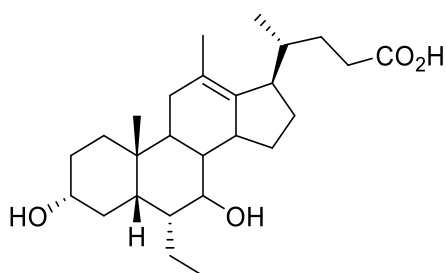
[00157] Em uma das modalidades, o composto da fórmula Ia é o composto D3 ou o seu análogo desprotegido.

[00158] Em uma da modalidade, o composto da fórmula Ia é o composto 44.



ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmaceuticamente aceitável.

[00159] Em uma das modalidades, o composto da fórmula 44 é o composto 44a.

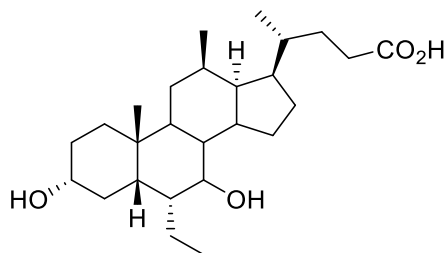


44a

ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmaceuticamente aceitável.

[00160] Em uma modalidade, o composto da fórmula Ia é o composto D5 ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmaceuticamente aceitável.

[00161] Em uma da modalidade, o composto da fórmula Ib é o composto 45.

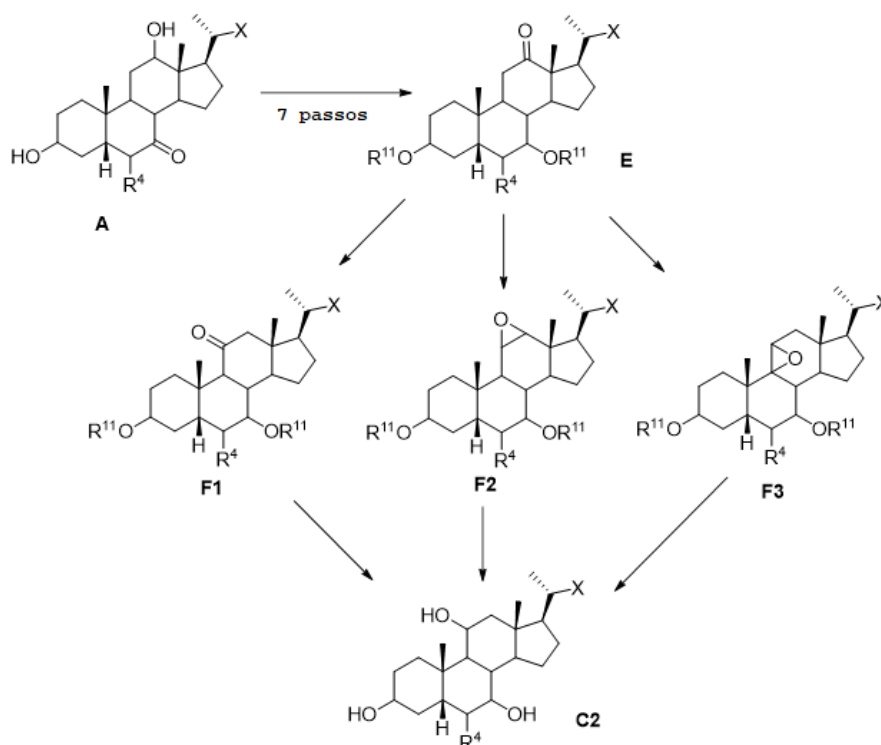


45

ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida farmaceuticamente aceitável.

[00162] Em alguns dos aspectos, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula I, compreendendo o método as etapas como mostrado no Esquema 8.

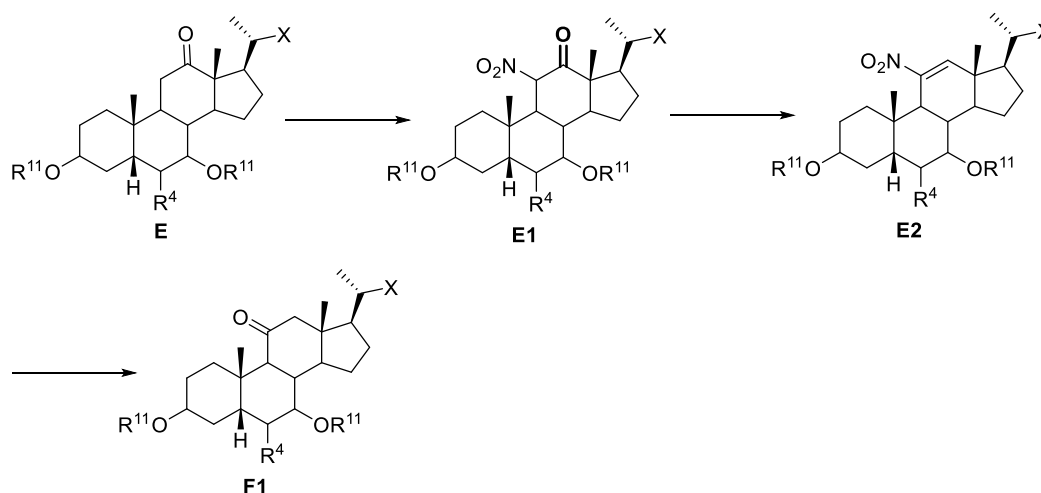
Esquema 8:



[00163] Em uma das modalidades, o composto da fórmula E é preparado a partir do composto da fórmula A em 7 etapas com base no procedimento previamente divulgado em Pellicciari *et al.*, *J. Med Chem.* 59 (2016) 9201-9214.

[00164] Em algumas das modalidades, um composto da fórmula E sofre transposição 12-ceto para proporcionar um composto da fórmula F1. Em uma das modalidades, um composto da fórmula F1 é preparado de acordo com o Esquema 9.

Esquema 9:



em que R⁴, R¹¹ e X são como descritos aqui.

[00165] De acordo com o Esquema 9, o processo de preparação de um composto da fórmula F1 compreende as etapas de:

- a) reação do composto da fórmula E com um reagente nitrante para preparar um composto da fórmula E1;
- b) redução do composto da fórmula E1 em meios ácidos para proporcionar um composto da fórmula E2;
- c) conversão do composto da fórmula E2 no composto da fórmula F1 com métodos oxidativos e redutores.

[00166] Em alguns dos aspectos, um composto da fórmula E1 é preparado por reação com agentes nitrantes (p.ex., nitrato de *n*-butila, nitrociclo-hexadienonas, nitrato de tionila, *etc.*) na presença de um ácido (p.ex., HNO₃, ácido acético, HF, *etc.*) ou uma base (p.ex., *t*-butóxido, *etc.*). Em algumas modalidades, a reação é levada a cabo a cerca de 25°C, cerca de 35°C, cerca de 45°C ou cerca de 55°C.

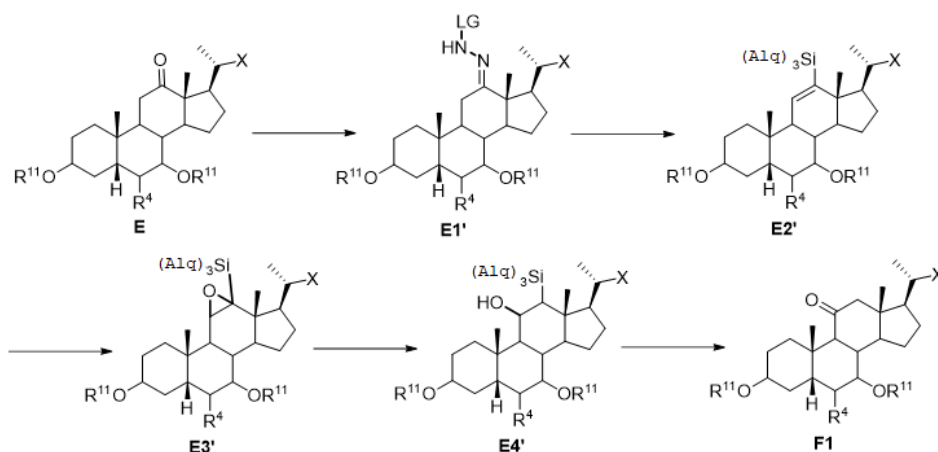
[00167] Algumas modalidades da presente descrição se relacionam com métodos de conversão de um composto da fórmula E1 em E2 por uso de agentes redutores (p.ex., NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, *i*-Bu₂AlH, *etc.*) em meios básicos ou ácidos. Em algumas modalidades, a reação é levada a cabo a cerca de 0 °C, cerca de 25°C, cerca de 35°C, cerca de 45°C ou cerca de 55°C ou até à temperatura de refluxo de um solvente apropriado (p.ex., cloreto de metileno, metanol, *etc.*).

[00168] Em certas modalidades, um composto da fórmula E2 é convertido no composto da fórmula F1 por reação de Nef usando reagentes que incluem, mas não estão limitados a, oxone, TiCl₃, DBU, KMnO₄/KOH e KH/Me₃SiCl. Alternativamente, o composto da fórmula E1 pode ser convertido em nitroalqueno da fórmula E2 por redução com agentes redutores (p.ex., NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, *etc.*) na presença de tricloreto de cério (Stork G. *et al. Tet. Lett.* 25 (1984) 5367). O composto da fórmula F1 é convertido no composto da fórmula C2 como mostrado

no Esquema 8 e descrito aqui (através de desproteção e redução, também mostrado nos Esquemas 1-6 descritos aqui).

[00169] Em uma das modalidades, um composto da fórmula F1 é preparado de acordo com o Esquema 10.

Esquema 10:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui. De acordo com o Esquema 10, o processo de preparação de um composto da fórmula F1 compreende as seguintes etapas:

- tratamento do composto da fórmula E com um reagente de hidrazida para originar um composto da fórmula E1';
- reação de um composto da fórmula E1' com reagente de lítio de alquila para dar vinilsilano da fórmula E2';
- oxidação de um composto da fórmula E2' em epóxido da fórmula E3';
- redução do composto da fórmula E3' em álcool de β -silila da fórmula E4';
- tratamento do composto da fórmula E4' com agentes oxidantes e operação em condições de dessililação hidrolítica para formar o composto da fórmula F1.

[00170] Em alguns aspectos, um composto da fórmula E1' é preparado a partir do composto E por reação com reagentes de hidrazida (p.ex., hidrazida de benzenossulfonila, hidrazida nicotínica,

hidrazida de ácido propanoico, hidrazida de *p*-toluenossulfonila, hidrazida fórmica, hidrazida 3-hidroxibenzoico, hidrazida *p*-toluica, hidrazida *m*-anísica, *etc.*) em meios ácidos (p.ex., ácido acético, ácido fórmico, *etc.*). Em algumas modalidades, a reação pode ser conduzida em álcoois (p.ex., metanol, etanol, isopropanol, *etc.*) na presença de quantidades catalíticas de ácido (HCl, ácido *p*-toluenossulfônico, *etc.*). Em algumas modalidades, o composto da fórmula E1' é obtido em cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que cerca de 95% de rendimento. O composto da fórmula E1' pode ser purificado (p.ex., por cromatografia ou cristalização) ou usado para a próxima etapa sem purificação. Em uma das modalidades, o composto da fórmula E' é cristalizado e opcionalmente recristalizado. Em uma das modalidades, o composto da fórmula E' é usado sem purificação.

[00171] Algumas modalidades divulgados no presente pedido se relacionam com métodos de conversão de um composto da fórmula E1' a E2' usando reagentes de lítio de alquila (p.ex., *n*-butillítio, amida de diisopropila de lítio, etilítio, *t*-butilítio, *etc.*), uma base (p.ex., trimetilamina, tetrametilenodiamina, piridina, dietilamina, lutidina, *etc.*) e agentes sililantes (p.ex., clorotrimetilsilano, metildiclorossilano, metildietoxissilano, metildimetoxissilano, triclorossilano, trietoxissilano, trimetoxissilano, *etc.*) em condições puras ou em um solvente apropriado (p.ex., tetra-hidrofurano, tetra-hidrofurano de metila, éter de dietila) a baixa temperatura (cerca de -78°C, cerca de -65°C, cerca de -55°C, cerca de -45°C, cerca de -35°C, cerca de -25°C, cerca de -15°C ou cerca de 0°C).

[00172] Em certas modalidades, um composto da fórmula E2' é convertido em um composto da fórmula E3' usando reagentes oxidantes incluindo mas não se limitando a ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido peracético, H₂O₂, oxone, *terc*-butil-hidroperóxido, *etc.* em um solvente

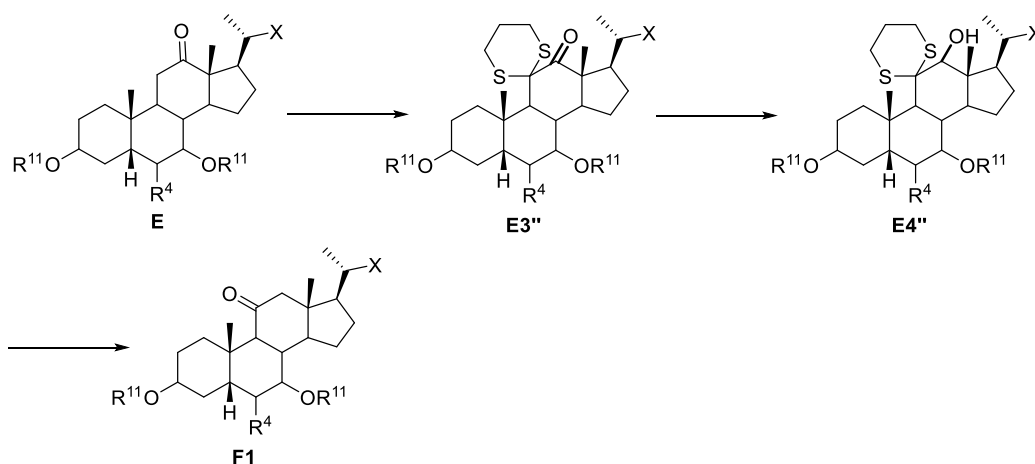
apropriado (p.ex., diclorometano, acetato de etila, acetonitrila, acetona, água/acetonitrila, tolueno, *etc.*).

[00173] Em algumas modalidades, um composto E2' é reagido com agentes redutores (p.ex., LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , $\text{Na}(\text{BH}_3\text{CN})$, hexa-hidreto de lítio e alumínio, *etc.*) para fornecer o composto da fórmula E4'.

[00174] Em algumas modalidades, a oxidação do álcool de β -silila da fórmula E4' com reagentes de cromo (p.ex., dicromato de sódio, dicromato de potássio, trióxido de cromo) em meios fortemente ácidos com geração *in situ* de ácido crômico gera o composto da fórmula F1. O composto da fórmula F1 é convertido no composto da fórmula C2 como mostrado no Esquema 8 e descrito aqui (através de desproteção e redução, também mostrado nos Esquemas 1-6 descritos aqui).

[00175] Em uma das modalidades, um composto da fórmula F1 é preparado de acordo com o Esquema 11.

Esquema 11:



em que R^4 , R^{11} e X são como descritos aqui.

[00176] De acordo com o Esquema 11, o método para preparação de um composto da fórmula F1 é baseado nas seguintes etapas:

- tratamento do composto da fórmula E com agentes de tiolação para formar um composto da fórmula E3'';
- redução de um composto da fórmula E3'' até um

composto da fórmula E4";

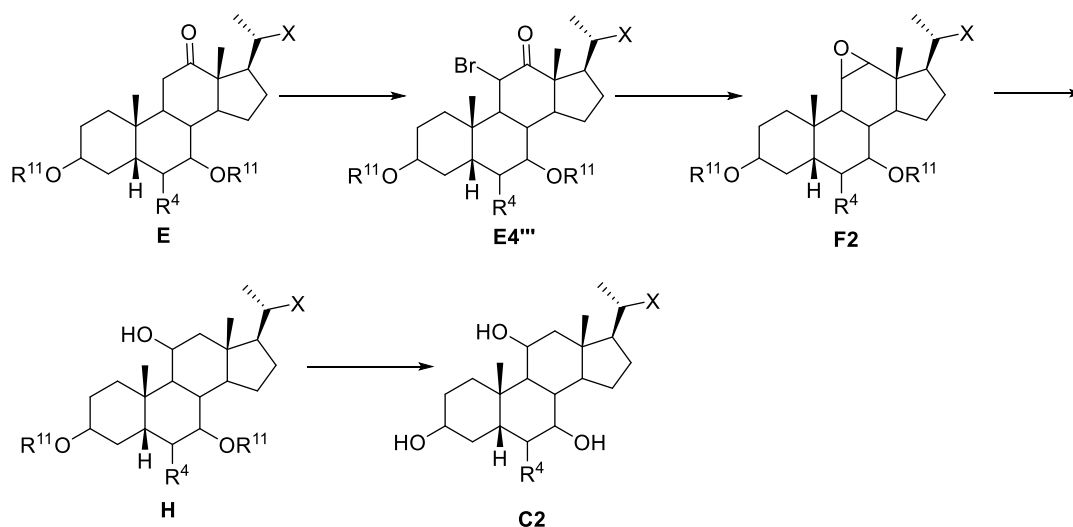
c) conversão de E4" no acetato C12 correspondente e hidrólise para originar o composto da fórmula F1; Em certas modalidades, um composto da fórmula E3" é preparado a partir de um composto da fórmula E por reação com agentes de tiolação incluindo, mas não se limitando a, 1,3-propanoditiol, di-*p*-toluenossulfonato na presença de uma base (p.ex., acetato de potássio, acetato de sódio, hidreto de sódio, *t*-butóxido, *etc.*).

[00177] Em outra modalidade, um composto da fórmula E3" é reduzido por meio de agentes redutores incluindo, mas não se limitando a, LiAlH₄, NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, *i*-Bu₂AlH, *etc.*) para originar um composto da fórmula E4". Em algumas modalidades, a reação é levada a cabo a cerca de 0 °C, cerca de 25°C, cerca de 35°C, cerca de 45°C ou cerca de 55°C ou até à temperatura de refluxo de um solvente apropriado (p.ex., cloreto de metileno, metanol, *etc.*).

[00178] Em alguns aspectos, um composto da fórmula E4" é convertido em um composto da fórmula F1 por meio de hidrólise com agentes redutores (p.ex., Ca/NH₃, Li/NH₃, Na/NH₃, Li/EDA, *etc.*). O composto da fórmula F1 é convertido no composto da fórmula C2 como mostrado no Esquema 8 e descrito aqui (através de desproteção e redução, também mostrado nos Esquemas 1-6 descritos aqui).

[00179] Em algumas das modalidades, um composto da fórmula E4'" sobre transformação de 11,12-epoxidação/abertura para proporcionar um composto da fórmula H. Em uma das modalidades, um composto da fórmula H é preparado de acordo com o Esquema 12.

Esquema 12:



em que R⁴, R¹¹ e X são como descritos aqui.

[00180] De acordo com o Esquema 12, o processo de preparação de um composto da fórmula C2 compreende as seguintes etapas:

- bromação do composto da fórmula E para preparar um composto da fórmula E4''';
- redução de um composto da fórmula E4''' em meios básicos para proporcionar um composto da fórmula F2;
- abertura de anel de epóxido redutora para formar um composto da fórmula H;
- desproteção para proporcionar o composto da fórmula C2.

[00181] Em uma das modalidades, o composto da fórmula F2 é preparado a partir do composto da fórmula E em 3 etapas com base no procedimento previamente divulgado em Pellicciari *et al.*, *J. Med Chem.* 59 (2016) 9201-9214. Alternativamente, um composto da fórmula F2 é preparado usando reagentes oxidantes (ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido peracético, H₂O₂, oxone, *tert*-butil-hidroperóxido, *etc.*) em um solvente apropriado (p.ex., diclorometano, acetato de etila, acetonitrila, acetona, água/acetonitrila, tolueno, *etc.*). O composto da fórmula H é convertido no composto da fórmula C2 como mostrado e descrito aqui.

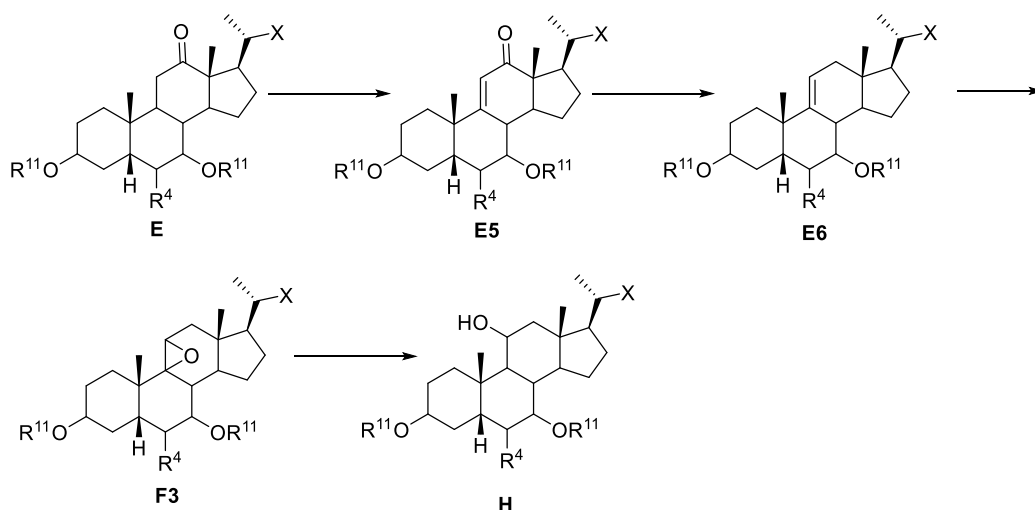
[00182] Em certas modalidades, um composto da fórmula H é

preparado a partir de um composto da fórmula F2 por hidrogenólise em um solvente orgânico adequado (p.ex., etanol, ácido acético, tetra-hidrofurano, piridina, água, *etc.* ou sua mistura) pode ser tratado com um catalisador ou reagente de metal (p.ex., Níquel de Raney®, Ni de Raney, Ra-Ni)) ou, opcionalmente, na presença de hidrogênio e um catalisador (p.ex., Pd, Pt, Rh, Ni e seus sais, *etc.*). Em certas modalidades, o reagente de metal pode ser usado sozinho em quantidades estequiométricas ou em quantidades catalíticas na presença de hidrogênio. Em outras modalidades, a reação pode ser conduzida sob hidrogenação por transferência catalítica usando doadores de hidrogênio (1,3-ciclo-hexadieno, 1,7-octadieno, ciclo-hexeno, formato de amônio, formato de potássio, ácido fórmico, etanol, *i*-propanol, *etc.*). Em uma das modalidades, a hidrogenação e hidrogenação por transferência catalítica são realizadas sob condições de fluxo contínuo.

[00183] Em outras modalidades, o composto da fórmula F2 é reagido com metais dissolventes (p.ex., lítio, sódio, potássio, *etc.*) em um solvente apropriado (p.ex., etilenodiamina, amônia, etanol, metanol, *etc.*) à temperatura ambiente, cerca de 30 °C, cerca de 40 °C ou cerca de 50 °C ou com hidretos de metal (p.ex., NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, NaH, hidreto de tributilestano, *i*-Bu₂AlH) acoplados com ácidos de Lewis (p.ex., AlBr₃, AlCl₃, BCl₃, BF₃, C₄H₈BF₃O₄, CH₄BF₃O, BF₃·C₂H₆O, C₄H₈BF₃O, SnCl₄, AlCl₃Ti₃, Cl₄Ti, Bi(OTf)₃, MgClO₄, ZnI, *etc.*) em solventes orgânicos (diclorometano, tetra-hidrofurano, éter de dietila, dimetoxietano, dimetoximetano, metanol, etanol, água, *etc.* ou misturas).

[00184] Em algumas das modalidades, um composto da fórmula E sofre transformação de 9,11-epoxidação/abertura para proporcionar um composto da fórmula C2. Em uma das modalidades, um composto da fórmula C2 é preparado de acordo com o Esquema 13.

Esquema 13:



em que R⁴, R¹¹ e X são como descritos aqui.

[00185] De acordo com o Esquema 13, o processo de preparação de um composto da fórmula C2 compreende as seguintes etapas:

- a) oxidação do composto da fórmula E para preparar um composto da fórmula E5;
- b) redução de um composto da fórmula E5 até um composto da fórmula E6;
- c) epoxidação de um composto da fórmula E6 até um composto da fórmula F3;
- d) redução de um composto da fórmula F3 até um composto da fórmula H;
- e) desproteção de um composto da fórmula H para preparar um composto da fórmula C2.

[00186] Em uma das modalidades, o composto da fórmula E5 é preparado a partir de um composto da fórmula E com base no procedimento previamente divulgado por Fieser *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) 4133.

[00187] Em certas modalidades, um composto da fórmula E5 é reagido com reagentes redutores (p.ex., NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, NaH, hidreto de tributilestanho, *i*-Bu₂AlH, *t*-butilaminoborano, trietilsilano)

acoplados com ácidos de Lewis (AlBr_3 , AlCl_3 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, MgClO_4 , ZnI_2 , BCl_3 , BF_3 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{BF}_3\text{O}_4$, $\text{CH}_3\text{BF}_3\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{BF}_3\text{O}$, SnCl_4 , $\text{AlCl}_3\text{TiCl}_3$, TiCl_4) em solventes orgânicos (diclorometano, tetra-hidrofurano, éter de dietila, dimetoxietano, dimetoximetano, metanol, etanol, água, *etc.* ou misturas). Em algumas modalidades, o composto da fórmula E6 é obtido em cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95% ou mais do que 95% de rendimento. O composto da fórmula E6 pode ser purificado (p.ex., por cromatografia ou cristalização) ou usado para a próxima etapa sem purificação.

[00188] Em algumas modalidades, o composto da fórmula E6 é sintetizado de acordo com o procedimento previamente divulgado em Hicks *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1945) 633-640.

[00189] Em outras modalidades, a reação do composto da fórmula E6 é oxidada por meio de peróxidos (p.ex., ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido peracético, H_2O_2 , oxone, *t*-butil-hidroperóxido, *t*-butilperoxibenzoato, dióxido de manganês, *etc.*) em um solvente apropriado (p.ex., diclorometano, acetato de etila, acetonitrila, acetona, água/acetonitrila, tolueno, *etc.*).

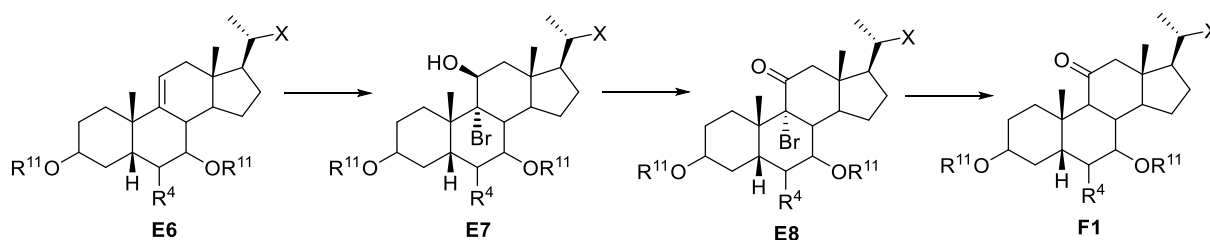
[00190] Em uma das modalidades, o epóxido da fórmula F3 é submetido a hidrogenólise em um solvente orgânico adequado (p.ex., etanol, ácido acético, tetra-hidrofurano, piridina, água, *etc.* ou sua mistura) pode ser tratado com um catalisador ou reagente de metal (p.ex., Níquel Raney[®], Ni Raney, Ra-Ni) ou, opcionalmente, na presença de hidrogênio e um catalisador (p.ex., Pd, Pt, Rh, Ni e seus sais, *etc.*). Em certas modalidades, os reagentes de metal podem ser usados sozinhos em quantidades estequiométricas ou em quantidades catalíticas na presença de hidrogênio. Em outras modalidades, a reação pode ser conduzida sob hidrogenação por transferência catalítica usando doadores de hidrogênio (p.ex., 1,3-ciclo-hexadieno, 1,7-

octadieno, ciclo-hexeno, formato de amônio, formato de potássio, ácido fórmico, etanol, *i*-propanol, *etc.*). Em uma das modalidades, a hidrogenação e hidrogenação por transferência catalítica são realizadas sob condições de fluxo contínuo.

[00191] Em outras modalidades, o composto da fórmula F3 é reagido com metais dissolventes (lítio, sódio, potássio, *etc.*) em um solvente apropriado (etilenodiamina, amônia, etanol, metanol, *etc.*) à temperatura ambiente, cerca de 30 °C, cerca de 40 °C ou cerca de 50 °C ou com hidretos de metal (p.ex., NaBH₄, NaCNBH₃, LiBH₄, NaH, hidreto de tributilestanho, (*i*-Bu₂AlH)₂) acoplados com ácidos de Lewis (p.ex., AlBr₃, AlCl₃, BCl₃, BF₃, C₄H₈BF₃O₄, CH₄BF₃O, BF₃·C₂H₆O, C₄H₈BF₃O, SnCl₄, AlCl₁₂Ti₃, TiCl₄, Bi(OTf)₃, MgClO₄, ZnI, *etc.*) em solventes orgânicos (diclorometano, tetra-hidrofurano, éter de dietila, dimetoxietano, dimetoximetano, metanol, etanol, água, *etc.* ou misturas).

[00192] Em alguns dos aspectos, a presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula F1 como mostrado no Esquema 14.

Esquema 14:



[00193] De acordo com o Esquema 14, a síntese do composto da fórmula F1 compreende as etapas de

- reação de um composto da fórmula E6 com um reagente bromante para proporcionar um composto da fórmula E7;
- reação do composto da fórmula E7 com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula E8;
- reação do composto da fórmula E8 com um agente redutor para preparar um composto da fórmula F1 (desalogenação ou

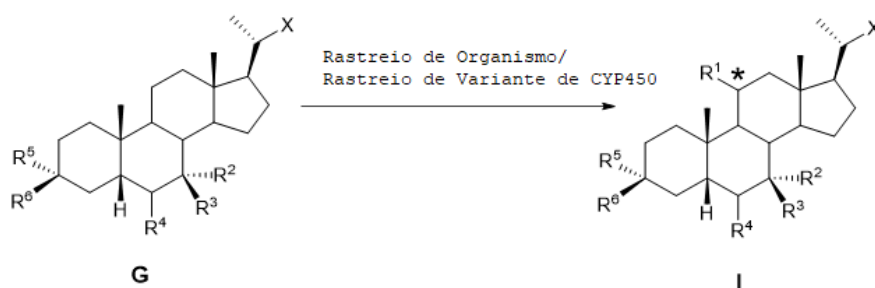
desbromação redutora);

[00194] Em uma das modalidades, o composto da fórmula F1 é preparado de acordo com o Esquema 14 usando os métodos mostrados nos Esquemas 3-5 e descritos aqui. Em uma das modalidades, o composto da fórmula F1 é preparado em 3 etapas a partir do composto da fórmula E6 seguindo o procedimento previamente relatado em Hicks *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1946) 641-644. O composto da fórmula F1 é convertido no composto da fórmula C2 como mostrado no Esquema 12 e descrito aqui.

[00195] Em algumas modalidades, o material de partida da fórmula E ou E6 nos Esquemas 9-14 pode ser substituído por um composto tendo uma cetona (ou grupo oxo) ao invés de grupo OR¹¹ em C7 como mostrado, por exemplo, nos Esquemas 1-6.

[00196] Em algumas modalidades, os métodos de preparação dos compostos das fórmulas F1, F2 e F3 podem utilizar procedimentos conhecidos na técnica incluindo aqueles divulgados em Hassner, *et al.*, *J. Org. Chem.* 33 (1968), 1733-1739; Paquette, *et al.*, *J. Org. Chem.* 45 (1980), 3017; Fristad, *et al.*, *J. Org. Chem.* 45 (1980), 3028; Marshall, *et al.*, *J. Org. Chem.* 34 (1969), 4188; e Constantin, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952), 3908.

[00197] Em certas modalidades, da presente descrição refere-se a um método de preparação do composto da fórmula I de acordo com os seguintes processos biocatalíticos:

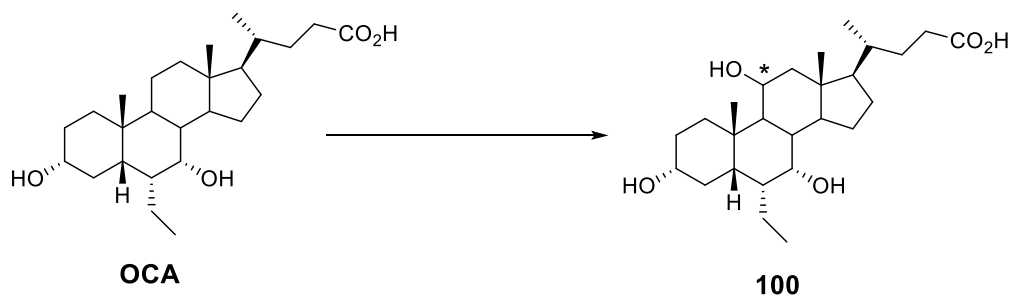


em

que R¹¹ é um grupo protetor, X é $-(\text{CHR}^8)_m-\text{---}(\text{CHR}^9)_n-\text{---}(\text{CHR}^{10})_p-\text{---R}^7$,

onde R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} podem ser protegidos por R^{11} ou outro grupo protetor, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 são como descritos aqui.

[00198] Em uma das modalidades, o método biocatalítico proporciona o composto 100 (a partir de ácido obeticólico (OCA)):



[00199] Uma ampla variedade de organismos microbianos é capaz de catabolizar xenobióticos. Os organismos que são capazes de bio-oxidação podem ser extraídos de mesófilos ou extremófilos, incluindo mas não se limitando a procariotas e eucariotas de tipo selvagem ou geneticamente modificados. Em alguns casos, os organismos são classificados no mesmo gênero mas diferem na estirpe tipo com base na fonte de isolamento ou condições de crescimento. Exemplos de organismos microbianos incluem os, mas não estão limitados aos seguintes: bactérias, leveduras, fungos, algas e bolores. A fermentação pode ter lugar durante qualquer fase do ciclo de vida microbiano incluindo a fase lag, fase exponencial ou fase estacionária, usando condições aeróbicas e anaeróbicas. Os organismos adequados incluem, mas não estão limitados a, *Streptomyces diastatochromogenes*, *Streptomyces griseus*, *Streptomyces sp*, *Streptomyces rimosus*, *Streptomyces albidoflavus*, *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces griseolus*, *Streptomyces platensis*, *Streptomyces violascens*, *Streptomyces ochraceiscleroticus*, *Methylobacterium extorquens*, *Methylophaga thalassica*, *Rhizopus stolonifer*, *Absidia coerulea*, *Beauveria bassiana*, *Cunninghamella elegans*, *Rhizopus oryzae*, *Gliocladium roseum*, *Verticillium lecanii*, *Fusarium oxysporum*, *Curvularia lunata*,

Mortierella isabellina, *Cunninghamella blakesleeana*, *Mortierella ramanniana*, *Mucor rouxii*, *Rhodococcus* sp., *Streptomyces griseus*, *Gluconobacter oxydans*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Saccharyomyces cerevisiae*, *Candida parapsilosis*, *Rhodococcus erythropolis*, *Rhodotorula glutinis*, *Kluyveromyces lactis*, *Debrayomyces hansenii*, *Pichia angusta*, *Kluyveromyces polysporus*, *Pichia guilliermondii*, *Saccharyomyces cerevisie S288c*, *Lactobacillus brevis*, *Ruegeria pomeroyi* (*Silicibacter pomeroyi*), *Leucanostoc mesenteroides*, *Burkholderia thailandensis*, *Bradyrhizobium* sp., *Rhodopseudomonas palustris*, *Nakamurella multipartite*, *Sphingomonas wittichii*, *Rhodopiruellula baltica*, *Rhodococcus opacus*, *Helicostylum piriforme*, *Agrobacterium* sp., *Streptomyces lincolnensis*, *Bacillus megaterium*, *Pseudomonas* sp., *Penicillium chrysogenum*, *Nonomuraea recticatena*, *Verticillium theobromae*, *Cunninghamella echinulate*, *Syncephalastrum racemosum*, *Absidia pseudocylindrospora*, *Petromyces alliaceus*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus oryzae*, *Mucor plumbeus*, *Cyathus striatus*, *Absidia corymbifera*, *Gliocladium viride*, *Geotrichum candidum*, *Kluyveromyces marxianus*, *Cladophialophora psammophila*, *Cladophialophora immunda*, *Pseudeurotium zonatum*, *Cunninghamella echinulate*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Streptomyces* sp., *Azoarcus toluovorans*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Phanerochaete chrysosporium*, *Pseudomonas putida mt-2*, *Cupriavidus necator*, *Cupriavidus basilensis*, *Novosphingobium subterraneum*, *Novosphingobium aromaticivorans*, *Rhodococcus rhodochrous*, *Novosphingobium stygium*, *Burkholderia* sp., *Pseudoxanthomonas spadix*, *Mycobacterium gilvum*, *Delftia acidovorans*, *Paracoccus denitrificans*, *Mycobacterium neoaurum*, *Streptomyces rimosus*, *Streptomyces ambofaciens*, *Pleurotis sapidus*, *Emericella nidulans*, *Fusarium solani*, *Comamonas testosteroni*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium longipes*, *Fusarium cerealis*, *Fusarium sporotrichiodes*,

Fusarium equiseti, *Fusarium cerealis*, *Fusarium incarnatum*, *Nonomuraca dietziae*, *Methyloccus capsulatus*, *Rhizopus stolonifera*, *Mucor flavus*, *Streptomyces lilacinus*, *Xanthobacter* sp., *Rhizopus microspores*, *Sporidiobolus johnsonii*, *Bradyrhizobium japonicum*, *Ogataea methanolica*, *Bacillus benzeovorans*, *Cupriavidus necator*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Actinoplanes* sp., *Paracoccus pantotrophus*, *Streptomyces rochii*, *Mycoplasma lipofaciens*, *Aspergillus niger* 402, *Agrocybe aegerita*, *Agrocybe aegerita*, *Caldariomyces fumago*, *Mycobacterium* sp., *Rhodococcus* sp., *Rhodococcus rhodochrous*, *Rhizopus oryzae*, *Phanerochaete chrysosporium*, *Fusarium ciliatum*, *Escherichia coli*, *Mucor griseocyanus*, *Rhodopirellula baltica*.

[00200] Em uma das modalidades, os microrganismos são cultivados em tubos de centrífuga cônicos de cerca de 50 mL contendo cerca de 10 mL do meio de cultura requerido. Em algumas modalidades, os meios de crescimento podem ser Caldo de Nutrientes (p.ex., 15 g de Peptona, 3 g de Extrato de levedura, 6 g de NaCl, 1 g de Glucose); Meios Gym Streptomyces (p.ex., 4 g de Glucose, 4 g de Extrato de levedura, 10 g de Extrato de malte); Peptona de extrato de malte (p.ex., 30 g de Extrato de malte, 3 g de Peptona); ou Meios de batata dextrose (p.ex., 30 g de Extrato de batata, 10 g de Glucose). Após inoculação de meios a partir de estoques de glicerol microbiano, as culturas são incubadas durante 7 dias a cerca de 28 °C com agitação. Após isso, cerca de 1 mL de cada cultura microbiana foi transferido para os poços de placas com 96 poços profundos. As placas são incubadas a cerca de 28 °C com agitação durante 48 horas antes da adição de OCA dissolvido em DMSO (até à concentração final de cerca de 2 mg/mL). As placas são incubadas durante 36 horas adicionais antes da adição de cerca de 1 mL de acetonitrila a 100%, após o que as placas são incubadas à temperatura ambiente antes da centrifugação a 9.000×g durante 15

mins. Cerca de 200 µL de sobrenadante são transferidos para uma placa com 96 poços limpa antes da análise por UHPLC (cromatografia líquida de desempenho ultraelevado). Em uma das modalidades, o processo de biotransformação pode utilizar o(s) método(s) relatado(s) em Ishida, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 46 (1998), 12-16 para o produto natural ácido 3α,7α,11α-tri-hidróxi-5β-colan-24-oico (11α-OH CDCA).

[00201] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ está na posição α. Em uma modalidade, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ é alquila C₁-C₄. Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ é metila, etila ou propila. Em uma modalidade, R⁴ é etila. Em outra modalidade, R⁴ é alfa-etila. Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ é H ou halogênio. Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH. Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁴ é alquenila C₂-C₆ ou alquinila C₂-C₆.

[00202] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁷ é OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H ou C(O)NHOH.

[00203] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R⁷ é OH, OSO₃H, OSO₂NH₂, OPO₃H₂ ou CO₂H.

[00204] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona

compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é OH.

[00205] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é CO_2H .

[00206] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é OSO_3H .

[00207] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é SO_3H .

[00208] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é OSO_2NH_2 ou SO_2NH_2 .

[00209] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é OPO_3H_2 , PO_3H_2 ou $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$.

[00210] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

[00211] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2 ou D5, em que R^7 é OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , CO_2H , tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

[00212] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, em que R^5 é OSO_3H , OCOCH_3 ou OPO_3H_2 .

[00213] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, em que R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila.

[00214] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, C2 ou D5, em que m é 0.

[00215] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, C2 ou D5, em que m é 1.

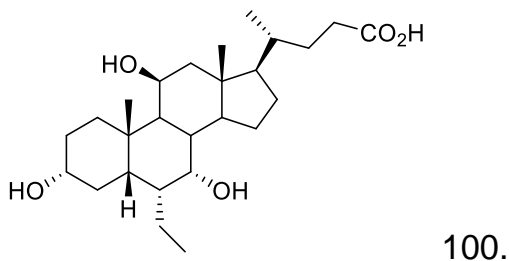
[00216] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, C2 ou D5, em que m é 2.

[00217] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, III, C2 ou D5, em que n é 1.

[00218] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos de I, Ia, Ib, I-9, II, III, C2 ou D5, em que p é 0.

[00219] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona compostos da fórmula I, Ia, Ib, I-9, II, C2 ou D5, em que R^1 está na posição β (posição beta).

[00220] Em uma modalidade, o composto preparado pelos métodos da presente descrição é o composto 100:



[00221] Em um aspecto, o método do presente pedido produz um composto substancialmente puro da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O termo "pureza" como usado aqui se refere à quantidade de composto da fórmula I com base em métodos analíticos comumente usados na técnica (p.ex., HPLC). Em algumas modalidades, o composto da fórmula I tem uma pureza de mais do que cerca de 90%. Em uma modalidade, o composto da fórmula I tem uma pureza de mais do que cerca de 95%. Em uma modalidade, o composto

da fórmula I tem uma pureza de mais do que cerca de 98%. Por exemplo, a pureza do composto sintetizado da Fórmula I é cerca de 96,0%, cerca de 97,0%, cerca de 98,0%, cerca de 99,0% ou cerca de 100%. Por exemplo, a pureza do composto sintetizado da fórmula I é 98,5%, 99,0% ou 99,5%. Em uma modalidade, a pureza é determinada por HPLC.

[00222] O presente pedido proporciona métodos para a síntese de compostos altamente puros da fórmula I que são seguros e que podem produzir compostos da fórmula I em uma larga escala. Em uma modalidade, o método do presente pedido produz compostos da fórmula I em elevado rendimento (>98%) e com número limitado de impurezas.

[00223] Os compostos da descrição têm centros assimétricos e podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. É bem conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas, tal como por resolução de formas racêmicas ou por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Muitos isômeros geométricos de olefinas e similares podem estar também presentes nos compostos descritos aqui, e todos tais isômeros estáveis estão contemplados na presente descrição. Os isômeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da descrição e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Todas as formas diastereoisoméricas, racêmicas e isoméricas geométricas quirais de uma estrutura são pretendidas, a não ser que a estereoquímica ou forma isomérica específica seja especificamente indicada. Todos os processos usados para preparar compostos da presente descrição e intermediários preparados nela são considerados como sendo parte da presente descrição. Todos os tautômeros dos compostos mostrados ou descritos são também considerados como sendo parte da presente descrição. Além do mais, a descrição inclui também metabolitos dos compostos descritos aqui.

[00224] A descrição compreende também compostos da descrição isotopicamente marcados, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, que são idênticos àqueles referidos nas fórmulas do pedido e seguintes, exceto quanto ao fato de que um ou mais átomos estão substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa mais comumente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da descrição, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, tais como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C e ^{18}F .

[00225] Isótopos deuterados, *i.e.*, ^2H , tritiados, *i.e.*, ^3H , e carbono-14, *i.e.*, ^{14}C , podem ser usados pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Adicionalmente, a substituição por isótopos mais pesados tais como deutério, *i.e.*, ^2H , pode originar certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo meia-vida *in vivo* aumentado ou requisitos de dosagem reduzidos e, conseqüentemente, pode ser usada em algumas circunstâncias. Os compostos da descrição isotopicamente marcados, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, podem ser geralmente preparados levando a cabo os procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos, por substituição de um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível por um reagente não isotopicamente marcado. No entanto, um perito na técnica reconhecerá que nem todos os isótopos podem ser incluídos por substituição do reagente isotopicamente marcado. Em uma modalidade, os compostos da descrição, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmaceuticamente aceitáveis, não estão isotopicamente marcados. Em uma modalidade, os compostos deuterados da descrição são úteis para ensaios bioanalíticos. Em outra modalidade, os

compostos da descrição, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacêuticamente aceitáveis, estão radiomarcados.

Composições Farmacêuticas

[00226] Uma "composição farmacêutica" é uma formulação contendo um ou mais compostos da descrição em uma forma adequada para administração a um sujeito. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é a granel ou em forma de dosagem unitária. Pode ser vantajoso formular composições em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária como usada aqui se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o sujeito a ser tratado, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de reagente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação ao veículo farmacêutico requerido. A especificação para as formas de dosagem unitárias é ditada pelas, e está diretamente dependente das, características únicas do reagente ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado e limitações inerentes à técnica de composição de um tal agente ativo para o tratamento de indivíduos.

[00227] Formulações possíveis incluem aquelas adequadas para administração oral, sublingual, bucal, parenteral (p.ex., subcutânea, intramuscular ou intravenosa), retal, tópica incluindo transdérmica, intranasal e por inalação. Os meios o mais adequados de administração para um paciente em particular irão depender da natureza e gravidade da doença sendo tratada ou da natureza da terapia sendo usada e da natureza do composto ativo mas, onde possível, a administração oral pode ser usada para a prevenção e tratamento de doenças e condições mediadas por FXR. As formulações adequadas para administração oral podem ser proporcionadas como unidades discretas, tais como comprimidos, cápsulas, hóstias, drageias, contendo cada uma uma quantidade predeterminada do composto ativo; como pós ou grânulos;

como soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; ou como emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo. As formulações adequadas para administração sublingual ou bucal incluem drageias compreendendo o composto ativo e, tipicamente, uma base aromatizada, tal como açúcar e acácia ou tragacanto e pastilhas compreendendo o composto ativo em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose, acácia.

[00228] As formulações adequadas para administração parenteral compreendem tipicamente soluções aquosas estéreis contendo uma concentração predeterminada do composto ativo; a solução pode ser isotônica com o sangue do receptor pretendido. Formulações adicionais adequadas para administração parenteral incluem formulações contendo cossolventes fisiologicamente adequados e/ou agentes complexantes tais como tensoativos e ciclodextrinas. As emulsões óleo-em-água são também formulações adequadas para formulações parenterais. Embora tais soluções possam ser administradas intravenosamente, elas podem ser também administradas por injeção subcutânea ou intramuscular.

[00229] As formulações adequadas para administração retal podem ser proporcionadas como supositórios de dose unitária compreendendo o princípio ativo em um ou mais veículos sólidos formando a base do supositório, por exemplo, manteiga de cacau.

[00230] As formulações adequadas para aplicação tópica ou intranasal incluem pomadas, cremes, loções, pastas, géis, pulverizações, aerossóis e óleos. Veículos adequados para tais formulações incluem vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois e suas combinações.

[00231] As formulações da descrição podem ser preparadas por qualquer método adequado, tipicamente por mistura por adição uniforme e íntima do composto ativo com líquidos ou veículos sólidos

finamente divididos ou ambos, nas proporções requeridas e depois, se necessário, moldagem da mistura resultante na forma desejada.

[00232] Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão de uma mistura íntima compreendendo um pó ou grânulos do ingrediente ativo e um ou mais ingredientes opcionais, tais como um aglutinante, lubrificante, diluente inerte ou agente dispersante tensoativo, ou por moldagem de uma mistura íntima de ingrediente ativo em pó e diluente líquido inerte. As formulações adequadas para administração por inalação incluem poeiras ou névoas de partículas finas que podem ser geradas por meio de vários tipos de aerossóis pressurizados, nebulizadores ou insufladores de dose calibrada.

[00233] Para administração pulmonar através da boca, o tamanho de partículas do pó ou gotículas está tipicamente na gama de 0,5-10 μm ou pode ser de cerca de 1-5 μm , para assegurar distribuição na árvore brônquica. Para administração nasal pode ser usado um tamanho de partículas na gama de 10-500 μm para assegurar retenção na cavidade nasal.

[00234] Os inaladores de dose calibrada são dispensadores pressurizados de aerossóis, contendo tipicamente uma formulação de uma suspensão ou solução do ingrediente ativo em um propulsor liquefeito. Durante o uso, estes dispositivos descarregam a formulação através de uma válvula adaptada para distribuir um volume calibrado, tipicamente de 10 a 150 μm , para produzir uma pulverização de partículas finas contendo o ingrediente ativo. Propulsores adequados incluem certos compostos de clorofluorocarbono, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano e suas misturas. A formulação pode conter adicionalmente um ou mais cossolventes, por exemplo, tensoativos em etanol, tais como ácido oleico ou trioleato de sorbitana, antioxidantes e agentes aromatizantes adequados.

[00235] Os nebulizadores são dispositivos comercialmente disponíveis que transformam soluções ou suspensões do ingrediente ativo em uma névoa terapêutica de aerossol por meio da aceleração de um gás comprimido, tipicamente ar ou oxigênio, através de um orifício de Venturi estreito, ou por meio de agitação ultrassônica. As formulações adequadas para uso em nebulizadores consistem no ingrediente ativo em um veículo líquido e compreendem até 40% p/p da formulação, preferencialmente menos do que 20% p/p. O veículo é tipicamente água ou uma solução alcoólica aquosa diluída, preferencialmente tornada isotônica com fluidos corporais pela adição de, por exemplo, cloreto de sódio. Aditivos opcionais incluem conservantes se a formulação não for preparada de forma estéril, por exemplo, hidróxi-benzoato de metila, antioxidantes, agentes aromatizantes, óleos voláteis, agentes tamponantes e tensoativos.

[00236] As formulações adequadas para administração por insuflação incluem pós finamente triturados que podem ser distribuídos por meio de um insuflador ou levados para a cavidade nasal na forma de um rapé. No insuflador, o pó está contido em cápsulas ou cartuchos, tipicamente feitos de gelatina ou plástico, que são perfurados ou abertos *in situ* e o pó distribuído por ar extraído através do dispositivo após inalação ou por meio de uma bomba manualmente operada. O pó empregue no insuflador consiste meramente no ingrediente ativo ou em uma combinação de pós compreendendo o ingrediente ativo, um diluente adequado para o pó, tal como lactose, e um tensoativo opcional. O ingrediente ativo compreende tipicamente de 0,1 a 100 % p/p da formulação.

[00237] Em uma modalidade adicional, a presente descrição proporciona uma composição farmacêutica compreendendo, como ingrediente ativo, um composto da descrição em conjunto com, e/ou em mistura com adição, com pelo menos um veículo ou diluente

farmacêutico. Estas composições farmacêuticas podem ser usadas na prevenção ou tratamento das doenças ou condições anteriores.

[00238] O veículo é farmaceuticamente aceitável e tem de ser compatível com, *i.e.*, não pode ter um efeito prejudicial sobre, os outros ingredientes na composição. O veículo pode ser um sólido ou um líquido e é preferencialmente formulado como uma formulação de dose unitária; por exemplo, um comprimido que pode conter de 0,05 a 95% em peso do ingrediente ativo. Se desejado, outros ingredientes fisiologicamente ativos podem ser também incorporados nas composições farmacêuticas da descrição.

[00239] Adicionalmente aos ingredientes especificamente mencionados acima, as formulações da presente descrição podem incluir outros agentes conhecidos dos peritos na técnica da farmácia, tendo em consideração o tipo de formulação em questão. Por exemplo, as formulações adequadas para administração oral podem incluir agentes aromatizantes e as formulações adequadas para administração intranasal podem incluir perfumes.

[00240] Em uma das modalidades, a presente descrição proporciona uma composição farmacêutica compreendendo os compostos da fórmula I e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Métodos de Tratamento

[00241] Os compostos da descrição (p.ex., compostos das fórmulas I, Ia, Ib, I-9, II, III, IIIa, IIIb, C2, D5, 44, 44a, 45 e 100) são úteis para terapia em sujeitos tais como mamíferos, incluindo humanos. Em particular, os compostos da descrição são úteis em um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a doença ou condição é mediada por FXR (p.ex., o FXR

desempenha um papel no início ou progresso da doença ou condição). Em uma modalidade, a doença ou condição é mediada por atividade de FXR diminuída. Em uma modalidade, a doença ou condição é selecionada de doença cardiovascular, doença hepática crônica, disfunção de lipídeos, doença gastrointestinal, doença renal, doença metabólica, câncer e doença neurológica.

[00242] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doença cardiovascular em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de doença cardiovascular. Em uma modalidade, a doença cardiovascular é selecionada de aterosclerose, arteriosclerose, dislipidemia, hipercolesteremia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

[00243] O termo "hiperlipidemia" se refere à presença de um nível anormalmente elevado de lipídeos no sangue. A hiperlipidemia pode aparecer em pelo menos três formas: (1) hipercolesterolemia, *i.e.*, um nível elevado de colesterol; (2) hipertrigliceridemia, *i.e.*, um nível elevado de triglicerídeos; e (3) hiperlipidemia combinada, *i.e.*, uma combinação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

[00244] O termo "dislipidemia" se refere a níveis anormais de lipoproteínas no plasma sanguíneo incluindo níveis muito reduzidos e/ou elevados de lipoproteínas (p.ex., níveis elevados de LDL, VLDL e níveis muito reduzidos de HDL).

[00245] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método selecionado de regulação dos níveis de colesterol ou modulação do metabolismo do colesterol, catabolismo, absorção de colesterol alimentar e transporte reverso de colesterol em um sujeito,

compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

[00246] Em outra modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença afetando os níveis de colesterol, triglicerídeos ou ácidos biliares em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00247] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de diminuição dos triglicerídeos em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00248] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de um estado de doença associado a um nível elevado de colesterol em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de um estado de doença associado a um nível elevado de colesterol em um sujeito. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de um estado de doença associado a um nível elevado de colesterol em um sujeito. Em uma modalidade, o estado de doença é selecionado de doença arterial coronária, angina de peito, doença da artéria carótida, acidentes vasculares cerebrais, arteriosclerose cerebral e xantoma.

[00249] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma disfunção de lipídeos em um sujeito,

compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de uma disfunção de lipídeos. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de uma disfunção de lipídeos.

[00250] As disfunções de lipídeos são o termo para anormalidades no colesterol e triglicerídeos. As anormalidades de lipídeos estão associadas a um risco aumentado de doença vascular e especialmente ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais. As anormalidades nas disfunções de lipídeos são uma combinação de predisposição genética bem como da natureza da ingestão alimentar. Muitas disfunções de lipídeos estão associadas a se ter excesso de peso. As disfunções de lipídeos podem estar também associadas a outras doenças incluindo diabetes, síndrome metabólica (por vezes chamada a síndrome de resistência à insulina), tireoide subativa ou o resultado de certas medicações (tais como aquelas usadas para regimes antirrejeição em pessoas que foram submetidas a transplantes).

[00251] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas de doença afetando o metabolismo de lipídeos (*i.e.*, lipodistrofia) em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de um ou mais sintomas de uma doença afetando o metabolismo de lipídeos. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de um ou mais sintomas de uma doença afetando o metabolismo de lipídeos.

[00252] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de

diminuição do acúmulo de lipídeos em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00253] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doença hepática em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de doença hepática crônica. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de doença hepática crônica. Em uma modalidade, a doença hepática mediada por FXR é selecionada de uma doença hepática colestática tal como cirrose biliar primária (PBC), também conhecida como colangite biliar primária (PBC), colangite esclerosante primária (PSC), doença hepática crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), infecção por hepatite C, doença hepática alcoólica, danos hepáticos devidos a fibrose progressiva e fibrose hepática. Outros exemplos de doenças mediadas por FXR incluem também hipertensão portal, diarreia de ácidos biliares, hiperlipidemia, colesterol LDL elevado, colesterol HDL elevado, triglicerídeos elevados e doenças cardiovasculares. Outras doenças hepáticas incluem xantomatose cerebrotendinosa (CTX), colestase induzida por fármacos, colestase intra-hepática da gravidez, colestase associada à nutrição parenteral (PNAC), sobrecrecimento bacteriano ou colestase associada à sépsis, hepatite autoimune, hepatite viral crônica, doença do enxerto *versus* hospedeiro associada ao transplante hepático, regeneração hepático de transplante de doador vivo, fibrose hepática congênita, coledocolitíase, doença hepática granulomatosa, malignidade intra ou extra-hepática,

síndrome de Sjögren, Sarcoidose, doença de Wilson, doença de Gaucher, hemocromatose e deficiência em alfa 1-antitripsina.

[00254] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas de colestase, incluindo complicações de colestase em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido ou profármaco farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de um ou mais sintomas de colestase. Em uma modalidade, a descrição refere-se a a prevenção de um ou mais sintomas de colestase.

[00255] A colestase é tipicamente causada por fatores dentro do fígado (intra-hepáticos) ou fora do fígado (extra hepáticos) e leva ao acúmulo de sais biliares, pigmento biliar bilirrubina e lipídeos na corrente sanguínea em vez de serem eliminados normalmente. A colestase intra-hepática é caracterizada pelo bloqueio disseminado de pequenos dutos ou por disfunções tais como hepatite, que prejudicam a capacidade do corpo de eliminar a biliar. A colestase intra-hepática pode ser também causada por doença hepática alcoólica, cirrose biliar primária, câncer que se espalhou (metastizou) a partir de outra parte do corpo, colangite esclerosante primária, cálculos biliares, cólicas biliares e colecistite aguda. Pode também ocorrer como uma complicação de cirurgia, lesão grave, fibrose cística, infecção ou alimentação intravenosa ou ser induzida por fármacos. A colestase pode também ocorrer como uma complicação da gravidez e, frequentemente, se desenvolve durante os segundo e terceiro trimestres. A colestase extra-hepática é o mais frequentemente causada por coledocolitíase (Pedras do Duto Biliar), restrições biliares benignas (estreitamentos não cancerígenos do duto comum), colangiocarcinoma (carcinoma dutal) e carcinoma pancreático. A colestase extra-hepática pode ocorrer como um efeito secundário de

muitas medicações.

[00256] Um composto da descrição pode ser usado para tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas de colestase intra-hepática ou extra-hepática incluindo, sem limitação, atresia biliar, colestase obstétrica, colestase neonatal, colestase induzida por fármacos, colestase surgindo de infecção por Hepatite C, doença hepática colestática crônica tal como cirrose biliar primária (PBC) e colangite esclerosante primária (PSC).

[00257] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de intensificação da regeneração hepática em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido ou profármaco farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o método é intensificação da regeneração hepática para transplante hepático.

[00258] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de fibrose em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido ou profármaco farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de fibrose. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de fibrose.

[00259] Conformemente, como usado aqui, o termo fibrose se refere a todas as disfunções fibróticas reconhecidas, incluindo fibrose devida a condições patológicas ou doenças, fibrose devida a trauma físico ("fibrose traumática"), fibrose devida a lesão por radiação e fibrose devida a exposição a quimioterapêuticos. Como usado aqui, o termo "fibrose de órgão" inclui, mas não está limitado a fibrose hepática, fibrose dos rins, fibrose do pulmão e fibrose do intestino. "Fibrose

traumática" inclui, mas não está limitada a fibrose derivada de cirurgia (cicatrização cirúrgica), trauma físico acidental, queimaduras e cicatrização hipertrófica.

[00260] Como usada aqui, "fibrose hepática" inclui fibrose hepática devido a qualquer causa, incluindo mas não se limitando a fibrose hepática viralmente induzida tal como aquela devido ao vírus da hepatite B ou C;

exposição ao álcool (doença hepática alcoólica), certos compostos farmacêuticos incluindo mas não se limitando a metotrexato, alguns agentes quimioterapêuticos e ingestão crônica de compostos com arsênio ou vitamina A em megadoses, estresse oxidativo, radioterapia contra o câncer ou certos químicos industriais incluindo mas não se limitando a tetracloreto de carbono e dimetilnitrosamina; e doenças tais como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, fígado gordo, obesidade, esteato-hepatite não alcoólica, fibrose cística, hemocromatose, hepatite autoimune e esteato-hepatite. A terapia corrente para a fibrose hepática é principalmente dirigida à remoção do agente causador, p.ex., remoção de ferro em excesso (p.ex., no caso da hemocromatose), diminuição da carga viral (p.ex., no caso da hepatite viral crônica) ou eliminação ou diminuição da exposição a toxinas (p.ex., no caso da doença hepática alcoólica). Os fármacos anti-inflamatórios tais como corticoesteroides e colchicina são também conhecidos para uso no tratamento de inflamação que pode levar à fibrose hepática. Como é conhecido na técnica, a fibrose hepática pode ser clinicamente classificada em cinco etapas de gravidade (S0, S1, S2, S3 e S4), usualmente com base em exame histológico de uma amostra de biópsia. S0 indica ausência de fibrose, ao etapa que S4 indica cirrose. Embora existam vários critérios para escalonamento da gravidade da fibrose hepática, em geral as etapas iniciais da fibrose são identificadas por áreas localizadas, discretas, de cicatrizes em uma

porta (zona) do fígado, considerando que estágios posteriores da fibrose são identificadas por fibrose em ponte (cicatriz que cruza zonas do fígado).

[00261] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de fibrose de órgão em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a fibrose é fibrose hepática.

[00262] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doença gastrointestinal em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido ou profármaco farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de doença gastrointestinal. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de doença gastrointestinal. Em uma modalidade, a doença gastrointestinal é selecionada de doença inflamatória do intestino (IBD), síndrome do intestino irritável (IBS), sobrecrecimento bacteriano, má absorção, colite pós-irradiação e colite microscópica. Em uma modalidade, a doença inflamatória do intestino é selecionada de doença de Crohn e colite ulcerativa.

[00263] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doença renal em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de doença renal. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de doença renal. Em uma modalidade, a doença renal é

selecionada de nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal (FSGS), nefrosclerose hipertensiva, glomerulonefrite crônica, glomerulopatia crônica do transplante, nefrite intersticial crônica e doença renal policística.

[00264] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de doença metabólica em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de doença renal. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de doença renal. Em uma modalidade, a doença metabólica é selecionada de resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes *mellitus*, diabetes e obesidade. Em uma modalidade, a diabetes *mellitus* é diabetes do tipo I. Em uma modalidade, a diabetes *mellitus* é a diabetes do tipo II.

[00265] A diabetes *mellitus*, comumente chamada diabetes, se refere a uma doença ou condição que é geralmente caracterizada por defeitos metabólicos na produção e utilização da glucose que resultam em incapacidade de manter níveis de açúcar no sangue apropriados no corpo.

[00266] No caso da diabetes do tipo II, a doença é caracterizada por resistência à insulina, na qual a insulina perde sua capacidade de exercer seus efeitos biológicos ao longo de uma ampla gama de concentrações. Esta resistência à responsividade à insulina resulta em ativação insuficiente da insulina na captação de glucose, oxidação e armazenamento nos músculos e repressão inadequada da insulina na lipólise em tecido adiposo e da produção e secreção de glucose no fígado. A condição resultante é a glucose elevada no sangue, que é chamada "hiperglicemia". A hiperglicemia descontrolada está associada

a mortalidade aumentada e prematura devido a um risco aumentado de doenças microvasculares e macrovasculares, incluindo retinopatia (a redução ou perda da visão devido a lesão dos vasos sanguíneos nos olhos); neuropatia (lesão nervosa e problemas dos pés devido a lesão dos vasos sanguíneos no sistema nervoso); e nefropatia (doença renal devida a lesão de vasos sanguíneos nos rins), hipertensão, doença vascular cerebral e doença cardíaca coronária. Portanto, o controle da homeostase da glucose é uma abordagem criticamente importante para o tratamento da diabetes.

[00267] Foi colocada a hipótese de que a resistência à insulina unifica o agrupamento da hipertensão, intolerância à glucose, hiperinsulinemia, níveis aumentados de triglicerídeos e colesterol HDL diminuído e obesidade central e global. A associação da resistência à insulina à intolerância à glucose, um aumento nas concentrações de triglicerídeos no plasma e uma diminuição no colesterol de lipoproteínas de elevada densidade, hipertensão, hiperuricemia, partículas de lipoproteínas de baixa densidade mais pequenas e mais densas e níveis mais elevados em circulação do inibidor do ativador do plasminogênio-1 tem sido referida como "Síndrome X". Conformemente são proporcionados métodos de tratamento ou prevenção de quaisquer disfunções relacionadas com a resistência à insulina incluindo o agrupamento de estados de doença, condições ou disfunções que constituem a "Síndrome X". Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de síndrome metabólica em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de síndrome metabólica. Em outra modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de síndrome metabólica.

[00268] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de câncer em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de câncer. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de câncer. Em uma modalidade, o câncer é selecionado de carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer renal, câncer da próstata, câncer adrenal, câncer pancreático, câncer da mama, câncer da bexiga, câncer das glândulas salivares, câncer dos ovários, câncer do corpo uterino e câncer do pulmão. Em uma modalidade, o câncer é um carcinoma hepatocelular. Em uma modalidade, o câncer é câncer colorretal. Em uma modalidade, o câncer é câncer gástrico. Em uma modalidade, o câncer é câncer renal. Em uma modalidade, o câncer é câncer da próstata. Em uma modalidade, o câncer é câncer adrenal. Em uma modalidade, o câncer é câncer pancreático. Em uma modalidade, o câncer é câncer da mama. Em uma modalidade, o câncer é câncer da bexiga. Em uma modalidade, o câncer é câncer das glândulas salivares. Em uma modalidade, o câncer é câncer ovárico. Em uma modalidade, o câncer é câncer do corpo uterino. Em uma modalidade, o câncer é câncer do pulmão.

[00269] Em outra modalidade, pelo menos um de um agente selecionado de Sorafenib, Sunitinib, Erlotinib ou Imatinib é coadministrado com o composto da descrição para tratar o câncer. Em uma modalidade, pelo menos um de um agente selecionado de Abarelix, Aldeleucina, Alopurinol, Altretamina, Amifostina, Anastozol, Bevacizumab, Capecitabina, Carboplatina, Cisplatina, Docetaxel, Doxorubicina, Erlotinib, Exemestano, 5-Fluorouracila, Fulvestrant, Gemcitabina, Acetato de Goserelina, Irinotecano, Ditosilato de

Lapatinib, Letozol, Leucovorina, Levamisol, Oxaliplatina, Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed Dissódico, Profímero Sódico, Tamoxifeno, Topotecano e Trastuzumab é coadministrado com o composto da descrição para tratar o câncer.

[00270] O tratamento apropriado para os cânceres depende do tipo de célula a partir da qual o tumor derivou, da etapa e gravidade da malignidade e da anormalidade genética que contribui para o tumor.

[00271] Os sistemas de escalonamento de cânceres descrevem a extensão da progressão de cânceres. Em geral, os sistemas de escalonamento descrevem quão longe o tumor se espalhou e colocam os pacientes com prognóstico e tratamento similares no mesmo grupo de escalonamento. Em geral existem prognósticos piores para tumores que se tornaram invasivos ou metastizados.

[00272] Em um tipo de sistema de escalonamento, os casos são agrupados em quatro etapas, denotadas por números romanos I a IV. Na etapa I, os cânceres são frequentemente localizados e são usualmente curáveis. Os cânceres nas etapas II e IIIA estão usualmente mais avançados e podem ter invadido os tecidos circundantes e se ter espalhados para linfonodos. Os cânceres na etapa IV incluem cânceres metastáticos que se espalharam para locais fora dos linfonodos.

[00273] Um outro sistema de escalonamento é o escalonamento TNM que representa as categorias: Tumor, Nódulos e Metástases. Em este sistema, as malignidades são descritas de acordo com a gravidade das categorias individuais. Por exemplo, T classifica a extensão de um tumor primário de 0 a 4 com 0 representando uma malignidade que não tem atividade invasiva e 4 representando uma malignidade que invadiu outros órgãos por extensão a partir do local original. N classifica a extensão do envolvimento de linfonodos com 0 representando uma malignidade sem qualquer envolvimento de linfonodos e 4 representando uma malignidade com envolvimento extensivo de

linfonodos. M classifica a extensão das metástases de 0 a 1 com 0 representando uma malignidade sem metástases e 1 representando uma malignidade com metástases.

[00274] Estes sistemas de escalonamento ou variações destes sistemas de escalonamento ou outros sistemas de escalonamento adequados podem ser usados para descrever um tumor tal como um carcinoma hepatocelular. Estão disponíveis somente poucas opções para o tratamento de câncer hepatocelular dependendo da etapa e características do câncer. Os tratamentos incluem cirurgia, tratamento com Sorafenib e terapias visadas. Em geral, a cirurgia é a primeira linha de tratamento para o câncer hepatocelular localizado em fase inicial. Podem ser usados tratamentos sistêmicos adicionais para tratar tumores invasivos e metastáticos.

[00275] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento ou prevenção de cálculos biliares em um sujeito, compreendendo administração ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de tratamento de cálculos biliares. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de prevenção de cálculos biliares.

[00276] Um cálculo biliar é uma concreção cristalina formada dentro da vesícula biliar por acreção de componentes biliares. Estes cálculos são formados na vesícula biliar mas podem passar distalmente para outras partes do trato biliar tais como o duto cístico, duto biliar comum, duto pancreático ou ampola de Vater. Raramente, em casos de inflamação grave, os cálculos biliares podem corroer a vesícula biliar e passar para o intestino aderente causando potencialmente uma obstrução denominada íleo biliar. A presença de cálculos biliares na vesícula biliar pode levar a colecistite aguda, uma condição inflamatória

caracterizada por retenção de bÍlis na vesÍcula biliar e frequentemente infeção secundÁria por microrganismos intestinais, predominantemente *Escherichia coli*, e espÍcies de *Bacteroides*.

[00277] A presença de cÁculos biliares em outras partes do trato biliar pode causar obstruão nos dutos biliares, o que pode levar a condiões graves tais como colangite ascendente ou pancreatite. Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de tratamento ou prevenão de doença de cÁculos renais por colesterol em um sujeito, compreendendo administraão ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da descrião ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoÁcido farmaceuticamente aceitÁvel. Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de tratamento de doença de cÁculos renais por colesterol. Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de prevenão de doença de cÁculos renais por colesterol.

[00278] Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de tratamento ou prevenão de doença neurolÓgica em um sujeito, compreendendo administraão ao sujeito com sua necessidade de uma quantidade eficaz de um composto da invenão ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoÁcido farmaceuticamente aceitÁvel. Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de tratamento de doença neurolÓgica. Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo de prevenão de doença neurolÓgica. Em uma modalidade, a doença neurolÓgica É acidente vascular cerebral.

[00279] Em uma modalidade, a descrião refere-se a um mÉtodo como descrito aqui e adicionalmente em que o composto É administrado por uma via selecionada de oral, parenteral, intramuscular, intranasal, sublingual, intratraqueal, inalaão, ocular, vaginal, retal e intracerebroventricular. Em uma modalidade, a via É oral.

[00280] Em uma modalidade, o composto utilizado em um ou mais

dos métodos descritos aqui é um agonista de FXR. Em uma modalidade, o composto é um agonista de FXR seletivo. Em outra modalidade, o composto não ativa TGR5. Em uma modalidade, o composto não ativa outros receptores nucleares envolvidos em vias metabólicas (p.ex., como medido por um ensaio AlphaScreen). Em uma modalidade, tais outros receptores nucleares envolvidos em vias metabólicas são selecionados de LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR e ER. Em uma modalidade, o composto induz a apoptose.

[00281] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de regulação do nível de expressão de um ou mais genes envolvidos na homeostase de ácidos biliares.

[00282] Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de subregulação do nível de expressão de um ou mais genes selecionados de CYP7 α 1 e SREBP-IC em uma célula por administração à célula de um composto da descrição. Em uma modalidade, a descrição refere-se a um método de sobre-regulação do nível de expressão de um ou mais genes selecionados de OST α , OST β , BSEP, SHP, UGT2B4, MRP2, FGF-19, PPAR γ , PLTP, APOCII e PEPCK em uma célula por administração à célula de um composto da descrição.

[00283] A descrição se relaciona também com a fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma doença ou condição (p.ex., uma doença ou condição mediada por FXR), em que o medicamento compreende um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a a fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de qualquer uma das doenças ou condições descritas anteriormente, em que o medicamento compreende um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00284] A descrição se relaciona também com uma composição para uso em um método para tratamento ou prevenção de uma doença ou condição (p.ex., uma doença ou condição mediada por FXR), em que a composição compreende um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a descrição refere-se a uma composição para uso em um método para tratamento ou prevenção de qualquer uma das doenças ou condições descritas anteriormente, em que a composição compreende um composto da descrição ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00285] Os métodos da descrição compreendem o etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto da descrição. Como usado aqui, o termo "quantidade eficaz" se refere a uma quantidade de um composto da descrição que é suficiente para se alcançar o efeito referido. Conformemente, uma quantidade eficaz de um composto da descrição usado em um método para a prevenção ou tratamento de doenças ou condições mediadas por FXR será uma quantidade suficiente para prevenir ou tratar a doença ou condição mediada por FXR.

[00286] Similarmente, uma quantidade eficaz de um composto da descrição para uso em um método para a prevenção ou tratamento de uma doença hepática colestática ou aumento do fluxo biliar será uma quantidade suficiente para aumentar o fluxo biliar para o intestino. A quantidade do composto da descrição que é requerida para se alcançar o efeito biológico desejado dependerá de um número de fatores tais como o uso para o qual é pretendido, o meio de administração e o receptor e estará em última instância ao critério do médico assistente ou veterinário. Em geral pode ser esperado que uma dose diária típica para o tratamento de uma doença e condição mediadas por FXR, por exemplo, resida na gama de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg.

Esta dose pode ser administrada como uma dose unitária única ou como várias doses unitárias separadas ou como uma infusão contínua. Dosagens similares seriam aplicáveis para o tratamento de outras doenças, condições e terapias incluindo a prevenção e tratamento de doenças hepáticas colestáticas.

[00287] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável, e em que a doença ou condição é mediada por FXR.

[00288] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é selecionada de doença cardiovascular, doença hepática crônica, disfunção de lipídeos, doença gastrointestinal, doença renal, doença metabólica, câncer e doença neurológica.

[00289] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é doença cardiovascular selecionada de aterosclerose, arteriosclerose, dislipidemia, hipercolesteremia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

[00290] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é doença hepática selecionada de uma doença hepática colestática tal como

cirrose biliar primária (PBC), também conhecida como colangite biliar primária (PBC), colangite esclerosante primária (PSC), doença hepática crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), infecção por hepatite C, doença hepática alcoólica, danos hepáticos devido à fibrose progressiva e fibrose hepática. Outros exemplos de doenças mediadas por FXR incluem também hipertensão portal, diarreia de ácidos biliares, hiperlipidemia, colesterol LDL elevado, colesterol HDL elevado, triglicerídeos elevados e doenças cardiovasculares. Outras doenças hepáticas incluem xantomatose cerebrotendinosa (CTX), colestase induzida por fármacos, colestase intra-hepática da gravidez, colestase associada à nutrição parenteral (PNAC), sobrecrecimento bacteriano ou colestase associada à sépsis, hepatite autoimune, hepatite viral crônica, doença do enxerto *versus* hospedeiro associada ao transplante hepático, regeneração hepática de transplante de doador vivo, fibrose hepática congênita, coledocolitíase, doença hepática granulomatosa, malignidade intra ou extra-hepática, síndrome de Sjögren, Sarcoidose, doença de Wilson, doença de Gaucher, hemocromatose e deficiência em alfa 1-antitripsina.

[00291] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é doença gastrointestinal selecionada de doença inflamatória do intestino (IBD), síndrome do intestino irritável (IBS), sobrecrecimento bacteriano, má absorção, colite pós-irradiação e colite microscópica.

[00292] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença

inflamatória do intestino é doença de Crohn ou colite ulcerativa.

[00293] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é doença renal selecionada de nefropatia diabética, glomeruloesclerose segmentar focal (FSGS), nefrosclerose hipertensiva, glomerulonefrite crônica, glomerulopatia crônica do transplante, nefrite intersticial crônica e doença renal policística.

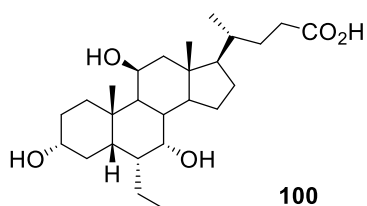
[00294] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é doença metabólica selecionada de resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes *mellitus*, diabetes e obesidade.

[00295] Em uma das modalidades, a presente descrição prova um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um sujeito com sua necessidade compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula I, em que a doença é câncer selecionado de carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer renal, câncer da próstata, câncer adrenal, câncer pancreático, câncer da mama, câncer da bexiga, câncer das glândulas salivares, câncer dos ovários, câncer do corpo uterino e câncer do pulmão.

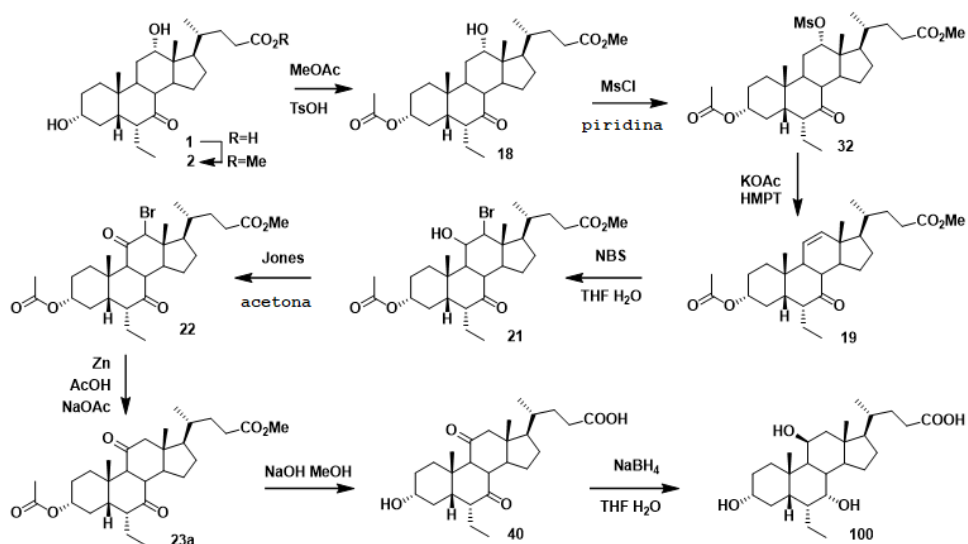
EXEMPLOS

[00296] Os seguintes exemplos se destinam a ilustrar certas modalidades da presente invenção, mas não exemplificam o escopo total da invenção.

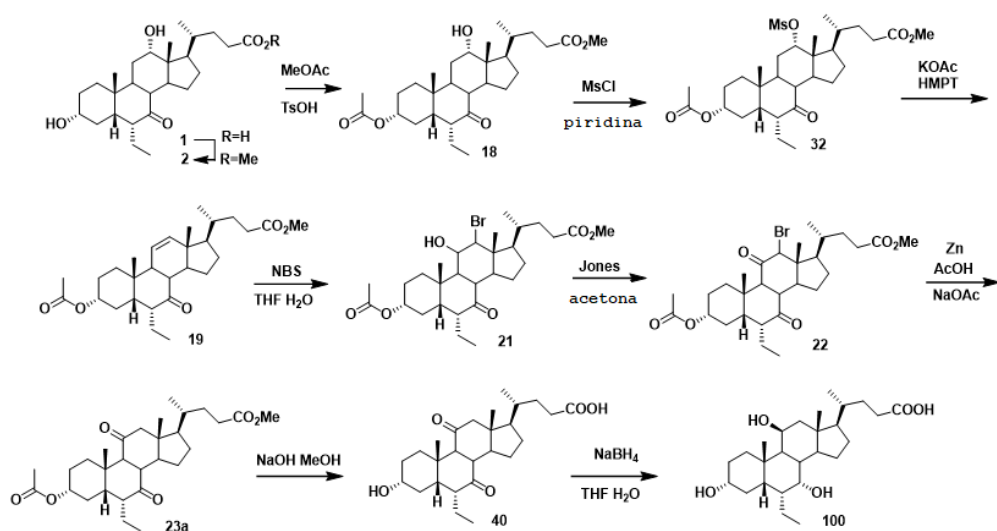
Exemplo 1. Síntese do composto **100**:



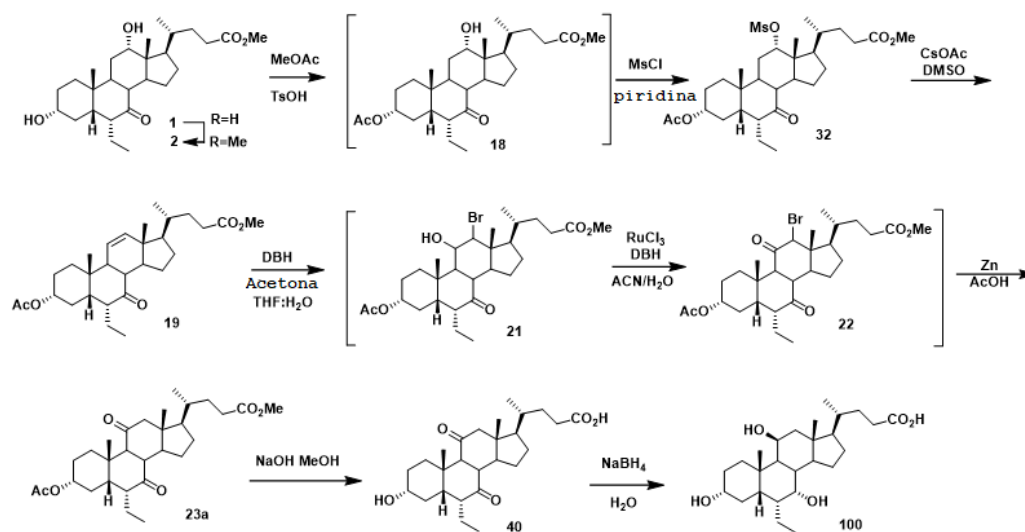
Via Exemplificativa 1:



Via Exemplificativa 2:

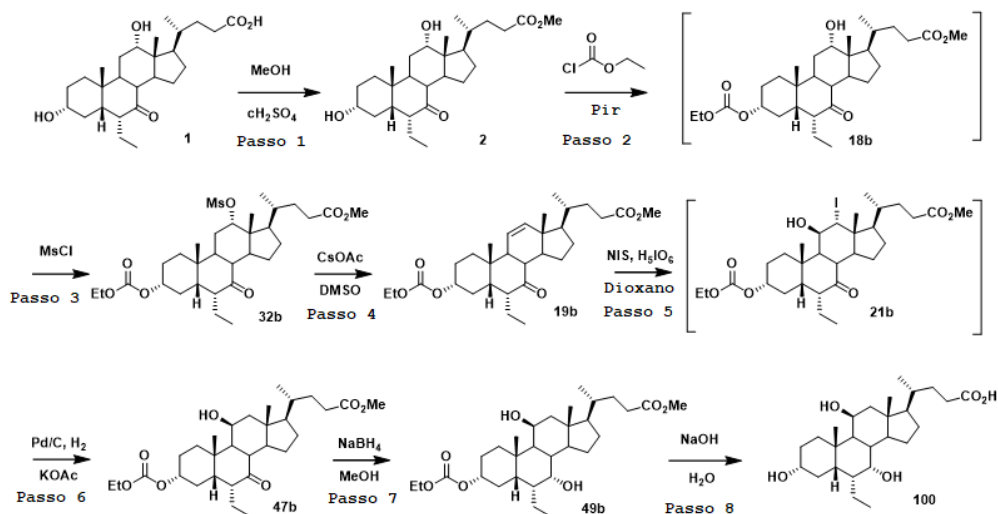


Via Exemplificativa 3:



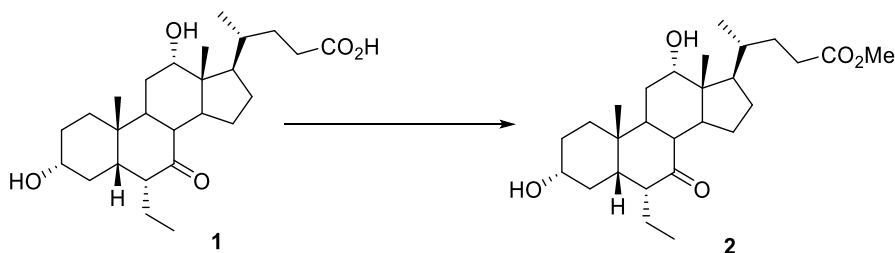
[00297] As vias 1-3 podem ser também levadas a cabo com outros grupos protetores no hidróxi C3.

Via Exemplificativa 4:



[00298] As vias 4 pode ser também levada a cabo com outros grupos protetores no hidróxi C3 (p.ex., OAc).

Exemplo 1-1: 3α,12α-Di-hidróxi-6α-etil-7-oxo-5β-colan-24-oato de metila (2)

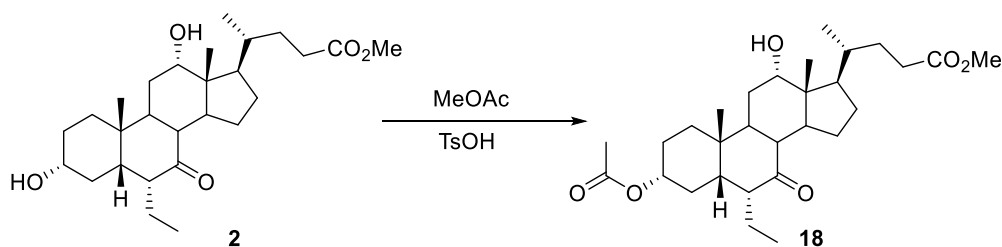


[00299] A uma solução em agitação de ácido 6-etil-7-cetocólico (**1**, 25 g, 57,52 mmol) em CH_2Cl_2 (340 mL) foi adicionado MeOH (23 mL) seguido por $p\text{TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,1 g, 5,75 mmol). A solução resultante foi aquecida a 40°C durante 20 h. A mistura reacional foi vertida em uma mistura de salmoura (500 mL) e NaHCO_3 (1,5 g). CH_2Cl_2 (500 mL) e salmoura (200 mL) foram adicionados, as camadas foram separadas, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para originar 24,91 g (97%) como um sólido esbranquiçado (composto **2**). ES-API Pos: 466,2 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]$. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,68 (s, 3H, 18- CH_3), 0,80 (t, 3H, 26- CH_3), 0,96 (d, 3H, 21- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 3,43-3,59 (3, 1H, 3-CH), 3,66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,99 (s l, 1H, 12-CH).

Procedimento Alternativo de preparação do composto **2**:

[00300] A uma suspensão de ácido 6-etil-7-cetocólico (**1**, 2,5 kg, 5,75 mol) em MeOH (12 L) foi adicionado H_2SO_4 conc. (16,1 mL; 0,29 mol) e a mistura foi aquecida até 65°C durante 3 h. A mistura foi resfriada, o pH foi ajustado com NaOH a 1 N (aq) até ca. pH 9, e água (12,5 L) foi adicionada para precipitar o produto. Os sólidos foram filtrados, lavados com MeOH-água 1:1 e secos sob vácuo. O composto **2** (2,37 kg) foi produzido em 91,8% de rendimento. (p.ex., Via 4).

Exemplo 1-2: 3 α -Acetóxi-12 α -hidróxi-6 α -etil-7-oxo-5 β -colan-24-oato de metila (**18**)



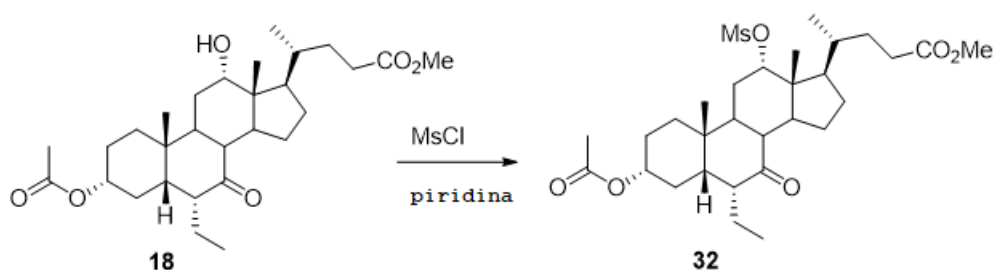
[00301] A uma suspensão em agitação do composto **2** (24,9 g, 55,5 mmol) em MeOAc (660 mL) foi adicionado $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,01 g, 5,33 mmol). A solução resultante foi aquecida a 75°C durante 4 dias. EtOAc (950 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com NaHCO_3 saturado,

salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para originar 27.2 g (rendimento quantitativo) do composto **18** como uma espuma branca. Este material foi usado sem purificação para o próximo etapa de reação. ES-API Pos: 508,8 [M + H_2O]. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,67 (s, 3H, 18- CH_3), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, 26- CH_3), 0,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 21- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 1,98 (s, 3H, OCOCH_3), 3,65 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,98 (s, 1H, 12-CH), 4,59-4,63 (m, 1H, 3-CH).

Procedimento Alternativo:

[00302] Uma solução do composto **2** (2,36 kg, 5,26 mol) em MeOAc (20 L) foi adicionado $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (100 g, 0,526 mol). A mistura foi aquecida até ao refluxo durante 13-65 h, depois os solventes foram destilados e MeOAc fresco foi adicionado e o refluxo continuado. Isto foi repetido três vezes até a reação estar completa. A mistura foi concentrada e DCM (23,6 L) foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com água (23,6 L), NaHCO_3 a 8 % (aq) (23,6 L) seguido por NaCl aquoso saturado (11,8 L). A camada orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4 , depois filtrada e concentrada até um volume final de 11,7 L. A solução em DCM do composto **18** foi usada diretamente no próximo etapa.

Exemplo 1-3: 3 α -Acetóxi-6 α -etil-7-ceto-12 α -((metilsulfonil)óxi)-5 β -colan-24-oato de Metila (**32**)



[00303] A uma solução do composto **18** (27,2 g, 55,43 mmol) em piridina (270 mL) à temperatura ambiente foi adicionado MsCl (8,58 mL, 110,87 mmol). A reação foi agitada a 20-30°C durante a noite. A mistura reacional foi vertida em água gelada e EtOAc (1 L) foi adicionado. As

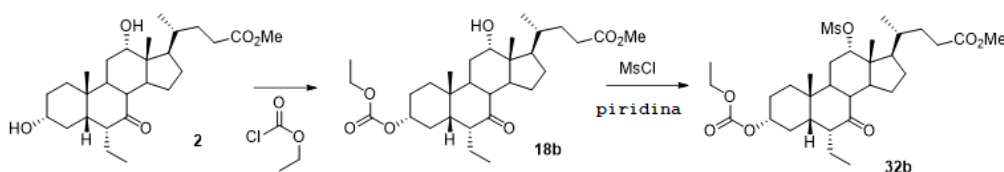
fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3×150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aq. a 2 M (3×150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ sat. (200 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Mais EtOAc foi adicionado para se remover a piridina e o bruto foi seco sob pressão reduzida durante três horas proporcionando 31,13 g (99%) do produto **32** como um sólido esbranquiçado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,75-0,81 (m, 6H, 18-CH₃, 26-CH₃), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,21 (s, 3H, 19-CH₃), 2,01 (s, 3H, OCOCH₃), 3,04 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3,67 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,59-4,62 (m, 1H, 3-CH), 5,10 (s, 1H, 12-CH).

Procedimento Alternativo:

[00304] A uma solução em DCM do composto **18** (11,7 L, ca. 5,26 mol) foram adicionados piridina (2,13 L, 26,3 mol) e MsCl (0,814 L, 10,52 mol) a 15-25 °C. A mistura foi agitada durante 96 h, depois diluída com DCM (12 L) e água (12 L). A camada orgânica foi lavada duas vezes com HCl aq. a 2 N (12 L), NaHCO₃ a 8% (aq) (12 L), depois seca sobre Na₂SO₄, depois concentrada até um volume final de 7,1 L. MTBE (24 L) foi adicionado em porções e concentrado até um volume final de 8 L. A suspensão resultante foi resfriada e filtrado em vácuo. Os sólidos foram lavados com MTBE-heptano 1:1, depois secos sob vácuo para dar o composto **32** (2,576 kg) em 86,1% de rendimento.

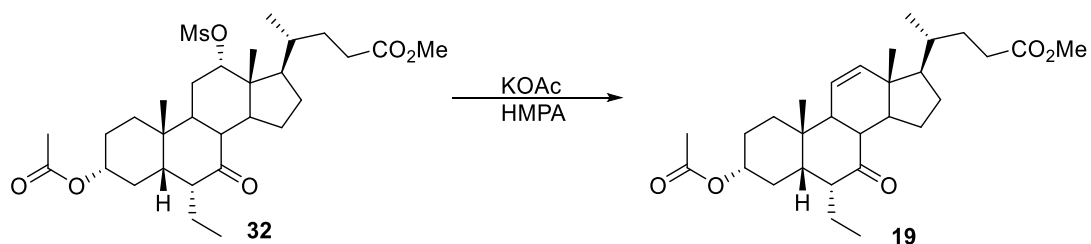
[00305] Alternativamente, o mesilato **32b** pode ser preparado através de um processo telescópico, um procedimento em um vaso usando cloroformato de etila como um grupo protetor para C3-OH como mostrado no Exemplo 1-3b. O grupo protetor carbonato de etila que pode ser instalado com elevada seletividade proporciona sólido mais cristalino e ultrapassa possíveis problemas com a completação da reação em maior escala. (Via 4)

Exemplo 1-3a: 3α-(Etoxicarbonil)óxi-12α-(metanossulfonil)óxi-6α-

etil-7-oxo-5 β -colan-24-oato de metila (32b)

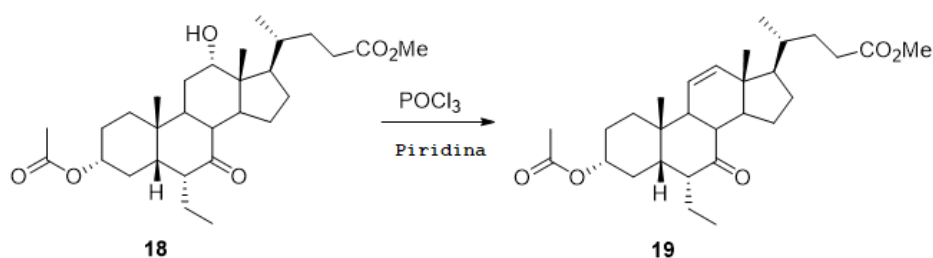
3 α ,12 α -Di-hidroxi-6 α -etil-7-oxo-5 β -colan-24-oato de metila (2) (14,0 g, 31,2 mmol) foi dissolvido em piridina (150 mL) e resfriado até 0-5°C. Cloroformato de etila, ClCO₂Et, (4,0 g, 37,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas permitindo que se alcançasse a temperatura ambiente. ClCO₂Et adicional (1,5 g, 13,5 mmol) foi adicionado e a agitação continuada até a reação estar completa (no espaço de 16 horas). A mistura foi resfriada até 0-5 °C e MsCl (7,1 g, 62,4 mmol) foi adicionado, e foi permitido que a mistura alcançasse a temperatura ambiente. MsCl adicional (3,5 g, 31,2 mmol) foi adicionado ao longo de 2 horas e a agitação continuada até a reação estar completa (no espaço de 16 h). Heptanos (200 mL) foram adicionados seguidos por água (500 mL). A suspensão resultante foi agitada durante 1 hora, depois filtrada em vácuo. Os sólidos foram triturados em heptanos/EtOAc (100 mL; 4:1) durante 1 hora, filtrados e lavados com 25 mL de heptanos/EtOAc (4:1), depois secos sob vácuo. O composto **32b** (14,7 g) foi isolado como sólido branco em 83% de rendimento. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (t, 3H, 26-CH₃), 0,96 (d, 3H, 21-CH₃), 1,22 (s, 3H, 19-CH₃), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H, OC(O)OCH₂CH₃), 3,04 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,15 (q, 2H, OC(O)OCH₂CH₃), 4,39-4,56 (m, 1H, 3-CH), 5,10 (s l, 1H, 12-CH). (p.ex., Via 4).

Exemplo 1-4: $\Delta^{11,12}$ -3 α -Acetóxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oato de metila (19)



[00306] A uma solução de 3-acetato **32** (45 g, 78,8 mmol) em HMPA (HMPT ou DMPU) (500 mL) foi adicionado KOAc (64 g, 652 mmol). Após agitação com agitador suspenso durante 15 h a 98°C, a ¹HRMN mostrou aproximadamente 70% de conversão. O aquecimento foi continuado durante 24 h adicionais e a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente. Água (2 L) e heptanos (600 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com heptanos (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aq. sat. (300 mL) e salmoura (200 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, tratada com carbono ativo (3 g) e concentrada para proporcionar 40 g (com alguns heptanos residuais; cerca de 98% de rendimento) do composto **19** em bruto. O material tinha pureza aceitável com base em ¹H-RMN. O material foi analisado por ¹H-RMN e LCMS. ES-API Pos: 490,8 [M + H₂O]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, 26-CH₃), 1,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,16 (s, 3H, 19-CH₃), 2,02 (s, 3H, OCOCH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,63-4,68 (m, 1H, 3-CH), 5,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, 12-CH), 6,18 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 10,3 Hz, 1H, 11-CH).

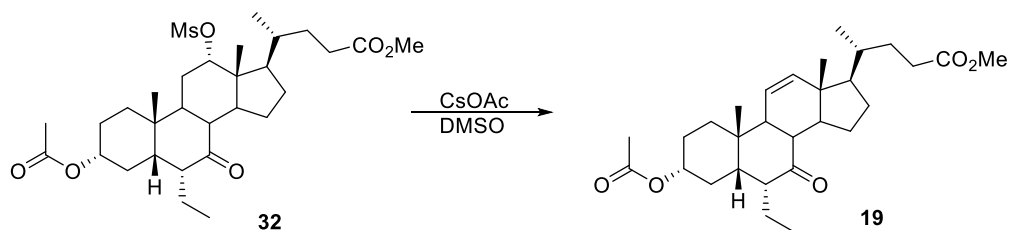
[00307] Alternativamente, o composto **19** pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento:



[00308] A uma solução de 3-acetato **18** (0,5 g, 1,02 mmol) em piridina

(5 mL) foi adicionado POCl_3 (1,5 mL, 2,25 g, 16 mmol). Após agitação durante a noite a 50°C , a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em uma mistura de gelo (20 mL) e acetato de etila (30 mL). À mistura foi adicionada salmoura (10 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com (HCl a 4 N), NaHCO_3 sat. e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada proporcionando 480 mg do composto **19** (aproximadamente 80% de rendimento por RMN e HPLC/ELSD). O produto pode ser usado para a próxima etapa sem purificação. O produto foi analisado por ^1H -RMN e LCMS. ES-API Pos: 490,8 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O}]$. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,74 (s, 3H, 18- CH_3), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, 26- CH_3), 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21- CH_3), 1,16 (s, 3H, 19- CH_3), 2,02 (s, 3H, OCOCH_3), 3,66 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,63-4,68 (m, 1H, 3-CH), 5,32 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H, 12-CH), 6,18 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 10,3$ Hz, 1H, 11-CH).

[00309] Alternativamente, o composto **19** pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento:

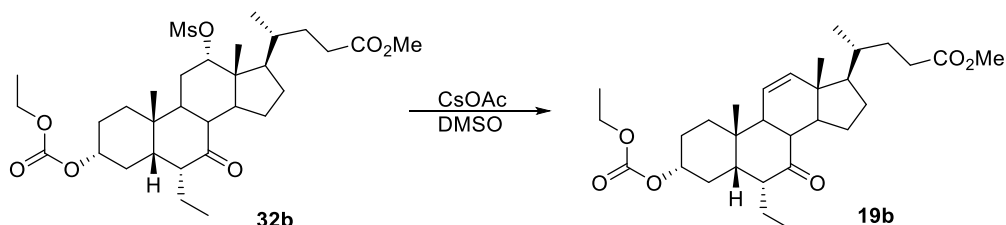


[00310] A uma solução do composto **32** (2,59 kg, 4,55 mol) em DMSO (20,2 L) foi adicionado CsOAc (3,93 kg, 20,5 mol) e a mistura foi aquecida até $90\text{-}100^\circ\text{C}$ durante 16-20 h. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e adicionada a água fria (62,1 L) ao longo de 0,5-1 h. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água (3 x 20 L), depois seca sob vácuo. Os sólidos foram absorvidos em EtOAc e cromatografados em sílica-gel (EtOAc-Heptano a 10%). As frações ricas em produto foram agrupadas e concentradas para dar o composto **19** (1,69 kg) como um sólido em 79% de rendimento. (Via 3)

[00311] Alternativamente, o Composto **19b** pode ser preparado de

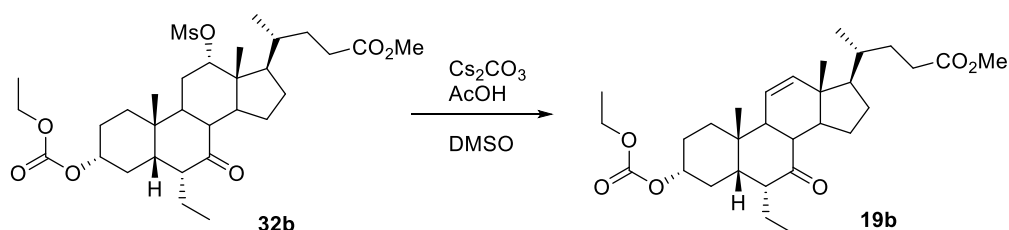
acordo com o Exemplo 1-4a.

Exemplo 1-4a: $\Delta^{11,12}$ -3 α -(Etoxicarbonil)óxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oato de metila (19b)



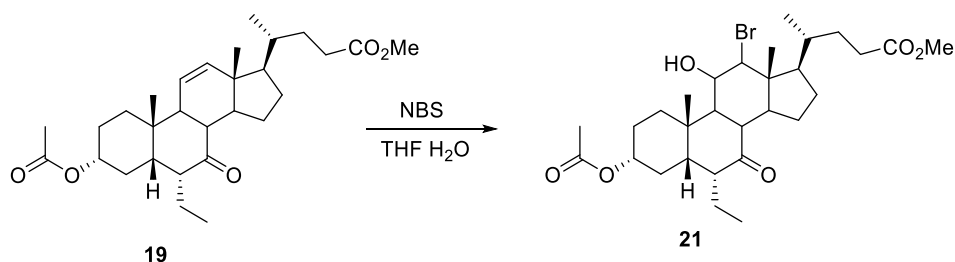
[00312] A uma solução de 3 α -(etoxicarbonil)óxi-12 α -(metanossulfonil)óxi-6 α -etil-7-oxo-5 β -colan-24-oato de metila (**32b**) (14,4 g, 25,3 mmol) em DMSO (150 mL) foi adicionado CsOAc (19,6 g, 102 mmol). A mistura foi agitada a 90-100°C durante 18 horas antes de ter sido resfriada até à temperatura ambiente. A mistura foi adicionada a água (500 mL) e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco no funil. Uma porção de 5,9 g do composto **19b** em bruto foi dissolvida em MeOH (5,9 mL) no refluxo. Água (3 mL) foi adicionada e a mistura foi resfriada até 25-35°C e o produto precipitado. Água adicional (56 mL) foi adicionada a 20-25°C, a suspensão foi agitada durante 1,5 h, depois filtrada em vácuo e lavada com água e seca sob vácuo. O composto **19b** (5,64 g) foi isolado em 88,7% de rendimento (a partir do composto **32b**). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75 (s, 3H, 18-CH₃), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H, 26-CH₃), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,17 (s, 3H, 19-CH₃), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H OC(O)OCH₂CH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,15 (q, 2H, OC(O)OCH₂CH₃), 4,38-4,64 (m, 1H, 3-CH), 5,33 (d, J = 10,3 Hz, 1H, 12-CH), 6,18 (dd, J_1 = 2,3 Hz, J_2 = 10,3 Hz, 1H, 11-CH).(Via 4)

Exemplo 1-4b: $\Delta^{11,12}$ -3 α -(Etoxicarbonil)óxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oato de metila (19b)



[00313] Cs_2CO_3 (278,6 g, 855,1 mmol) e AcOH (41,08 g, 39,1 mL, 684,0 mmol) foram misturados em DMSO (1 L) e agitados durante 30 min a 50-70 °C. 3 α -(Etoxicarbonil)óxi-12 α -(metanossulfonyl)óxi-6 α -etil-7-oxo-5 β -colan-24-oato de metila (**32b**) (102,4 g, 171,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 90°C durante 18 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e depois foi adicionada lentamente a 4 L de água pré-resfriada (0-5°C) contendo 200 mL de HCl concentrado. O precipitado esbranquiçado foi filtrado, lavado com água (3 \times 1 L) e seco em um filtro de vácuo. Os sólidos foram absorvidos em heptanos (2 L) e aquecidos. A água restante foi removida e a solução contendo alcatrão marrom insolúvel foi filtrada sobre uma camada de Celite. O filtrado resultante foi concentrado originando o composto **19b** (84,9 g, 98,8%) como sólido marrom-claro.

Exemplo 1-5: 3 α -Acetóxi-12-bromo-6 α -etil-7-ceto-11-hidróxi-5 β -colan-24-oato de metila (**21**)



[00314] A uma solução do composto **19** (53,5 g, 113 mmol) em MeCN (455 mL) e H_2O (116 mL) foi adicionado NBS (24,13 g, 135 mmol) de cerca de -5°C a cerca de 5°C em porções ao longo de 25 min. Após adição completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura foi vertida em NaHSO_3 aq. a 2,5% (1,5 L) e agitada à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com EtOAc :heptanos 10:1

(500 mL e 200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com NaHSO_3 aq. a 5% (200 mL), NaHCO_3 aq. a 10% (400 mL), salmoura (200 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para dar o composto **21** (62 g) como uma espuma amarelada. Este material foi usado sem purificação no próximo etapa de reação. ES-API Pos: 586,6 [M + H_2O]. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (s, 3H, 26- CH_3), 1,03-1,07 (m, 6H, 18- CH_3 , 21- CH_3), 1,44 (s, 3H, 19- CH_3), 2,01 (s, 3H, OCOCH_3), 3,68 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,37 (s, 1H, CH-11), 4,44 (s, 1H, CH-12), 4,63-4,69 (m, 1H, CH-3).

[00315] Alternativamente, a uma solução resfriada em banho de água do composto **19** (1,5 g, 3,17 mmol) em THF (11 mL) e H_2O (4 mL) foi adicionada NBS (677 mg, 3,8 mmol) em porções ao longo de 5 min. a 20°C. No final da adição, a cor permaneceu ligeiramente laranja. Após adição completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 18 h, a mistura foi vertida em NaHSO_3 aq. a 2,5% (20 mL) e agitada à temperatura ambiente. À mistura, salmoura (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc:heptanos 10:1 (40 mL e 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO_3 aq. a 10% (15 mL), salmoura (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para dar o composto **21** (1,86 g) como uma espuma amarelada contendo algum EtOAc. Este material foi usado sem purificação na próxima etapa de reação.

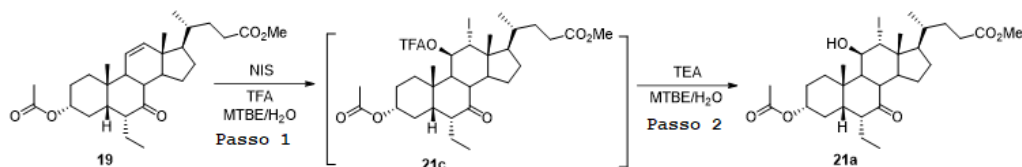
[00316] Alternativamente, o composto **21** pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento:

[00317] Dibromamina-T (**TsNBr₂**): A uma solução de Cloramina-T (10 g, 40,7 mmol) em 200 mL de água foi adicionado bromo (2 mL, 6,24 g, 78 mmol) de um modo gota a gota. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com água (2 x 20 mL) e seco sob vácuo para proporcionar 12 g (90% de rendimento) de dibromamina-T.

[00318] A uma solução do composto **19** (416 mg, 1 mmol) em MeCN (4 mL) e H₂O (1 mL) foi adicionada dibromamina-T (329 mg, 1 mmol) em porções. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 5 a cerca de 30 min. A mistura foi extinta com tiosulfato de sódio (284 mg, 1,8 mmol), diluída com água (20 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ a 10%, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir o composto **21** em bruto.

[00319] Alternativamente, a iodação do composto **19** usando um agente de iodação tal como N-iodossuccinimida na presença de TFA, seguida por destrifluoroacetilação seletiva do intermediário **21c**, pode gerar a halo-hidrina (iodo-hidrina) **21a**. O procedimento é mostrado no Exemplo 1-5a.

Exemplo 1-5a: 3 α -Acetóxi-6 α -etil-12-iodo-7-ceto-11 β -trifluoroacetóxi-5 β -colan-24-oato de metila (**21a**)

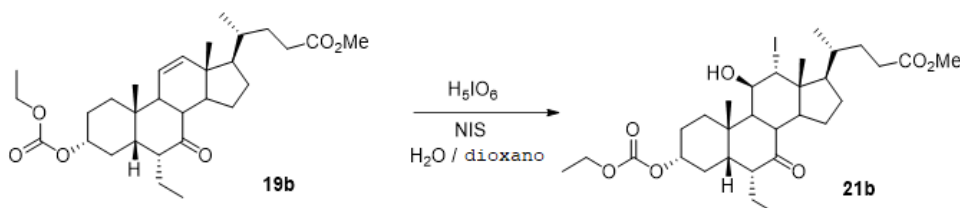


[00320] A uma mistura do composto **19** (10,0 g, 21,16 mmol), N-iodossuccinimida (6,66 g, 29,62 mmol), MTBE (100 mL) e água (6,47 mL) a 5-15°C foi carregado ácido trifluoroacético (8,1 mL, 105,8 mmol). A mistura foi aquecida até 20-25°C e agitada até à completação da reação (no espaço de 7 h). Uma solução de bissulfito de sódio a 0,5 M (50 mL) foi adicionada e a camada orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. À solução em MTBE contendo o composto **21c** foram adicionadas água (1 mL) e trietilamina (4,42 mL, 31,74 mmol) e agitadas a 20-25°C até à completação da reação (no espaço de 74 h). O pH foi ajustado com ácido acético como necessário até ter sido alcançado pH 5-7. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 30,0 mL), depois concentrada sob vácuo para gerar iodo-hidrina **21a** (12,7 g,

20,60 mmol) como um sólido esbranquiçado em 97,3% de rendimento.

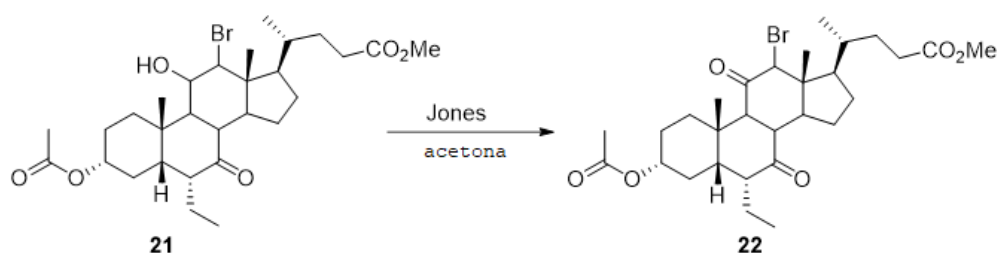
[00321] Alternativamente, a iodação do composto **19b** usando um agente de iodação tal como NIS na presença de H_5IO_6 pode gerar a halo-hidrina **21b** em uma única etapa. O procedimento é mostrado no Exemplo 1-5b.

Exemplo 1-5b: 3 α -(Etoxicarbonil)óxi-6 α -etil-11 β -hidróxi-12-iodo-7-ceto-5 β -colan-24-oato de metila (**21b**)



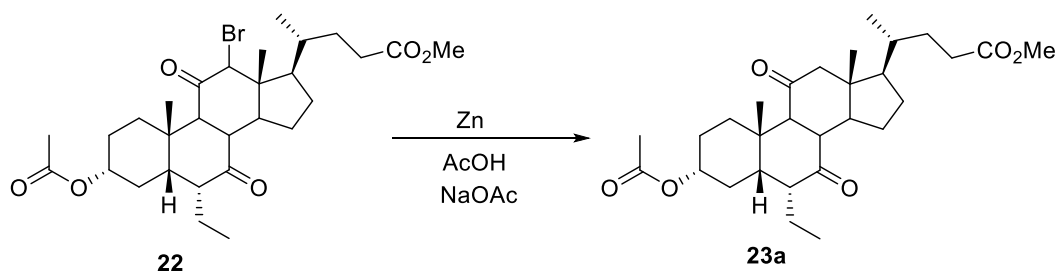
[00322] A uma mistura agitada do composto **19b** (4,1 g, 8,16 mmol), H_5IO_6 (0,45 g, 1,63 mmol), dioxano (41 mL) e água (10,3 mL) a 0-5°C foi adicionada M-iodossuccinimida (2,75 g, 12,24 mmol). A mistura foi agitada a 0-5 °C até à completação da reação (no espaço de 3 h), depois tratada com bissulfito de sódio aquoso a 10% em peso (20,5 mL), diluída com metanol (41 mL), depois adicionada a água gelada (0-5°C). O precipitado resultante foi filtrado e seco sob vácuo para dar 5,4 g do composto **21b** úmido que foi usado diretamente na próxima etapa (etapa de desalogenação redutora). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H, 26- CH_3), 1,05 (d, 3H, 21- CH_3), 1,10 (s, 3H, 18- CH_3), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H OC(O)OCH $_2$ CH $_3$), 1,41 (s, 3H, 19- CH_3), 2,01 (s, 3H, OCOCH $_3$), 3,66 (s, 3H, CO $_2$ CH $_3$), 4,16 (q, 2H, OC(O)OCH $_2$ CH $_3$), 4,39-4,59 (m, 2H, 3-CH, 11-CH), 4,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 12-CH).

Exemplo 1-6: 3 α -Acetóxi-12-bromo-6 α -etil-7,11-diceto-5 β -colan-24-oato de metila (**22**)



[00323] A uma solução agitada resfriada em banho de gelo de bromo-hidrina **21** (em bruto, cerca de 113 mmol) a 6 °C em acetona (1 L) foi adicionado gota a gota reagente de Jones (32 mL) ao longo de aproximadamente 15 min. A mistura reacional foi agitada durante 30 min a 6°C. Isopropanol (45 mL) foi adicionado gota a gota. Após adição, a reação foi agitada durante 30 min. e filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, absorvido em CH₂Cl₂ (700 mL), lavado com água (400 mL), NaHCO₃ aq. a 10% (100 mL) e seco sobre Na₂SO₄ e concentrado sob pressão reduzida para originar o composto **22** (55 g). ES-API Pos: 584,2 [M + H₂O]. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,77-0,85 (m, 6H, 18-CH₃, 26-CH₃), 0,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,45 (s, 3H, 19-CH₃), 2,02 (s, 3H, OCOCH₃), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,28 (s, 1H, 12-CH), 4,59-4,70 (m, 1H, 3-CH).

Exemplo 1-7: 3α-Acetóxi-6α-etil-7,11-diceto-5β-colan-24-oato de metila (23a)

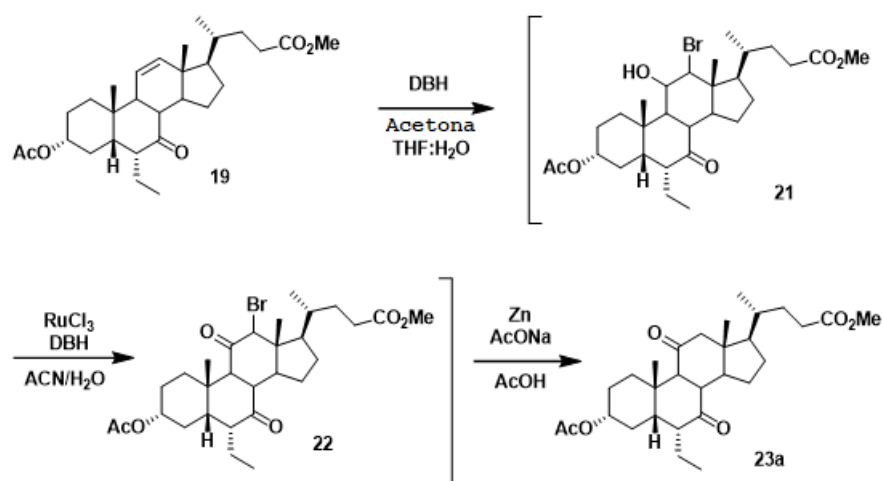


[00324] A uma solução em agitação do composto **22** (em bruto, cerca de 113 mmol) em AcOH (1,2 L) foram adicionados NaOAc (64,5 g, 786 mmol) e Zn (56 g, 850 mmol). A suspensão resultante foi aquecida lentamente até 78°C. Após 5 h, uma amostra de ¹H-RMN revelou consumo total do composto **22**. Foi permitido a mistura reacional

resfriasse até à temperatura ambiente e EtOAc (2,5 L) foi adicionado à mistura reacional e a suspensão resultante foi filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (2×500 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para originar do composto **23a** em bruto. Este material em bruto foi suspenso em CH₂Cl₂ (250 mL), purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, 2,5 kg, EtOAc:heptanos 1:4) e analisado por ¹H-RMN e LCMS. ES-API Pos: 506,8 [M + H₂O]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (s, 3H, 18-CH₃), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, 26-CH₃), 0,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,41 (s, 3H, 19-CH₃), 1,96 (s, 3H, OCOCH₃), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,58-4,63 (m, 1H, 3-CH).

[00325] Alternativamente, o composto **23a** pode ser preparado através de um processo telescópado, onde o composto **22** é preparado sem isolamento do intermediário **21** e o composto **23a** é preparado sem isolamento do composto **22**. O procedimento telescópado é mostrado em baixo.

Procedimento Telescópico: 3α-Acetóxi-6α-etil-7,11-diceto-5β-colan-24-oato de metila (23a)

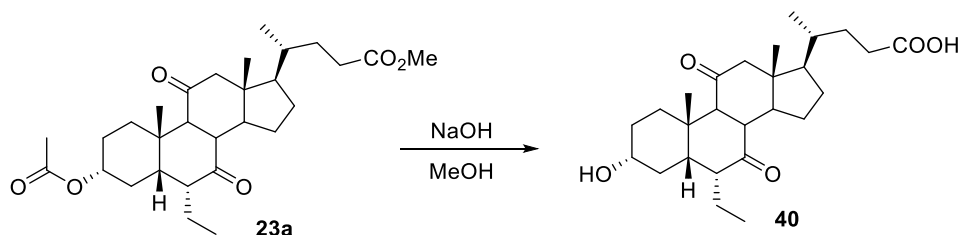


[00326] Uma solução do composto **19** (1,67 kg, 3,53 mol) em acetona (3,3 L), THF (10 L) e água (3,3 L) foi aspergida com nitrogênio e resfriada até 0-5 °C. Hidantoína de dibromodimetila (DBH) (1,11 kg, 3,88 mol) foi adicionada em porções ao longo de 0,5 h. A mistura foi agitada

na ausência de luz a 5-15°C até a reação estar completa (no espaço de 12 h). A mistura reacional inicial contendo o composto **21** foi adicionada a uma mistura pré-resfriada (0-5 °C), agitada de DBH (1,01 kg, 3,53 mol), NaOAc (0,58 kg, 7,06 mol) e RuCl₃ (22 g, 0,106 mol) em acetonitrila (4,2 L) e água (4,2 L) ao longo de 0,5 h. A mistura foi agitada a 4-10 °C até à completação da reação (no espaço de 4 h). A reação foi extinta com NaHSO₃ a 2,5% em peso (18 L) e dividida com EtOAc (18 L). A camada aquosa foi retrolavada com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂SO₄ (aq) a 10% em peso (2 x 10 L). A solução em EtOAc do composto **22** foi concentrada até um volume final de 8,4 L.

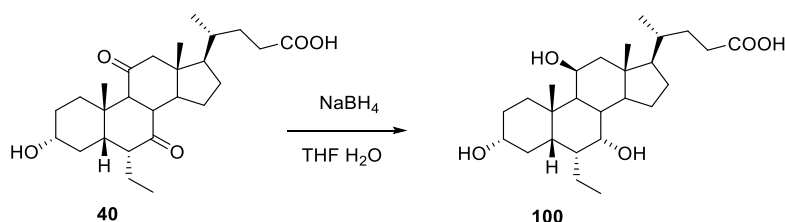
[00327] A um vaso contendo NaOAc (1,16 kg, 14,12 mol) e zinco em pó (1,15 kg, 17,65 mol) foi adicionada uma solução do composto **22** em EtOAc (8,4 L) seguida por AcOH glacial (8 L). A mistura foi aquecida até 70-80 °C e agitada até à completação da reação (no espaço de 4 h). A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e filtrada através de Celite®, e a Celite® foi lavada com EtOAc (3 x 4 L). O filtrado foi lavado sequencialmente com água (10 L), NaHCO₃ (aq) a 8% (2 x 10 L) e água (10 L). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada até um resíduo (1,74 kg) e cromatografada em sílica-gel (EtOAc-Heptano a 5-10%). As frações ricas em produto foram agrupadas e concentradas para dar o composto **23a** (0,882 kg) em 51,1% de rendimento (a partir do composto **19**). As frações contendo o composto **19** (um subproduto da reação) foram agrupadas e concentradas para dar 0,266 kg do composto **19** recuperado.

Exemplo 1-8: ácido 3α-hidróxi-7,11-diceto-6α-etil-5β-colan-24-oico (40**)**



[00328] A uma solução em agitação do composto **23a** (9,7 g, 19,8 mmol) em MeOH (170 mL) foi adicionado NaOH (9 g, 225 mmol). A solução resultante foi aquecida a 45 °C durante 18 h. A ¹H-RMN mostrou conversão total. A mistura foi concentrada até aproximadamente 30 mL. Água (150 mL) foi adicionada. A mistura foi resfriada em um banho de gelo e HCl aq. a 3 N foi adicionado gota a gota até pH <2. A suspensão resultante foi agitada durante 0,5 h adicionais. O produto foi separado por filtração, lavada com água (20 mL) e seco *in vacuo* para dar 9,45 g do composto **40** como sólido bege (cerca de 100% de rendimento), que foi usado sem purificação no próximo etapa de reação. ES-API Pos: 450,6 [M + H₂O]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63 (s, 3H, 18-CH₃), 0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, 26-CH₃), 0,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,44 (s, 3H, 19-CH₃), 3,55-3,59 (m, 1H, 3-CH).

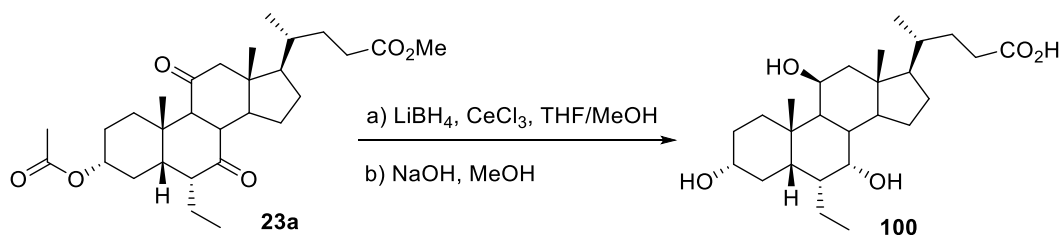
Exemplo 1-9: Ácido 3α,7α,11β-tri-hidróxi-6α-etil-5β-colan-24-oico (100**)**



[00329] A uma solução resfriada em banho de gelo agitada de dicetona **40** (cerca de 6,7 g, 15,5 mmol) em uma mistura de THF (160 mL) e água (30 mL), NaBH₄ (3,48 g, 91 mmol) foi adicionado em pequenas porções. A solução resultante foi agitada durante 18 h à temperatura ambiente. A ¹H-RMN revelou conversão total. Salmoura (40 mL), EtOAc (100 mL) e HCl aq. a 2 N (até pH <2) foram adicionados, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 mL), secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida para originar 6,2 g do composto **100**. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna. ES-API Neg: 435,5 [M-H]. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89-0,92 (s, 6H, 18-CH₃, 26-CH₃), 1,00

(d, $J = 6,35$ Hz, 3H, 21-CH₃), 1,18 (s, 3H, 19-CH₃), 3,31-3,34 (m, 1H, 3-CH), 3,73 (s, 1H, 7-CH), 4,20 (s, 1H, 11-CH). ¹³C-RMN (100,6 MHz, CD₃OD): δ 10,1, 12,7, 16,8, 21,6, 22,7, 25,7, 27,0, 30,0 (x 2), 30,3, 32,8, 34,4, 34,9 (x 2), 36,3 (x 2), 40,6, 40,8, 46,4, 48,1, 50,2, 55,8, 67,1, 69,4, 71,4, 177,4.

Exemplo 1-10: Ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (100)



[00330] A uma solução do composto **23a** (442 mg, 0,91 mmol) em THF/MeOH (9 mL, 1:1), CeCl₃·7H₂O (674 mg, 1,81 mmol) e LiBH₄ (69 mg, 3,62 mmol) foram sequencialmente adicionados em uma porção a 0°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 4 h. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (15 mL) e extinta a 0°C por adição de H₂O (15 mL) e HCl a 3 N (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (20 mL), salmoura (20 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O bruto (444 mg) foi dissolvido em MeOH/H₂O (4,5 mL, 9:1) e agitado durante a noite à temperatura ambiente na presença de NaOH (360 mg, 9,01 mmol). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e acidificado com HCl a 3 N. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O (30 mL), salmoura (30 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel originando 272 mg do composto **100** puro (0,62 mmol). ES-API Neg: 435,5 [M-H]. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89-0,92 (s, 6H,

18-CH₃, 26-CH₃), 1,00 (d, $J = 6,35$ Hz, 3H, 21-CH₃), 1,18 (s, 3H, 19-CH₃), 3,31-3,34 (m, 1H, 3-CH), 3,73 (s, 1H, 7-CH), 4,20 (s, 1H, 11-CH). ¹³C-RMN (100,6 MHz, CD₃OD): δ 10,1, 12,7, 16,8, 21,6, 22,7, 25,7, 27,0, 30,0 (x 2), 30,3, 32,8, 34,4, 34,9 (x 2), 36,3 (x 2), 40,6, 40,8, 46,4, 48,1, 50,2, 55,8, 67,1, 69,4, 71,4, 177,4.

Procedimento Telescópico: Ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (100)

[00331] A uma solução de 3 α -acetóxi-7-ceto- $\Delta^{11,12}$ -6 α -etil-5 β -colan-24-oato de metila (**19**) (1,1 g, 2,4 mmol) em THF/H₂O (24 mL, 4:1), *N*-iodossuccinimida recém-cristalizada (807 mg, 3,59 mmol) e reagente de Jones (2,4 mL) foram sequencialmente adicionados à temperatura ambiente e a mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 1 h. Foi permitido que a mistura resfriasse até à temperatura ambiente e depois foi extinta por adição de MeOH (25 mL) e solução aquosa a 5% p/v de Na₂S₂O₃ (25 mL). A mistura foi diluída com EtOAc e filtrada em uma almofada de Celite. A fase orgânica foi lavada com solução saturada aquosa de NaHCO₃, H₂O, salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto (1,39 g, 95% de recuperação) foi dissolvido em AcOH (24 mL) e submetido ao refluxo durante 1,5 h na presença de NaOAc (1,18 g, 14,3 mmol) e Zn em pó (1,17 g, 17,9 mmol). Foi permitido que a suspensão resfriasse até à temperatura ambiente e foi filtrada em uma curta almofada de Celite. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O, solução saturada aquosa de NaHCO₃, H₂O, salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida originando o intermediário de diceto **23a** em bruto (1,07 g, 92% de recuperação) como sólido amarelo-pálido. A uma solução de 3 α -acetóxi-7,11-diceto-6 α -etil-5 β -colan-24-oato de metila (**23a**) (442 mg, 0,91 mmol) em THF/MeOH anidro (9 mL, 1:1), CeCl₃·7H₂O (674 mg, 1,81 mmol) e LiBH₄ (69 mg, 3,62 mmol) foram sequencialmente adicionados em uma porção a 0 °C e a mistura

resultante foi agitada a 0 °C durante 4 h. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e extinta a 0 °C por adição de H₂O e HCl a 3 N. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, salmoura, secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O bruto (444 mg) foi dissolvido em MeOH/H₂O (4,5 mL, 9:1) e agitado durante a noite à temperatura ambiente na presença de NaOH (360 mg). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e acidificado com HCl a 3 N (pH = 2). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, salmoura, secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, originando 280 mg do composto **100**.

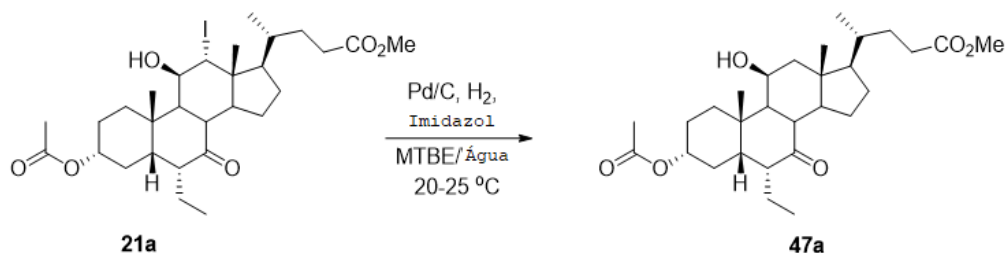
Procedimento Alternativo:

[00332] Uma solução do composto **40** (0,736 kg, 1,70 mol) em água (6,94 L) contendo NaOH a 50% em peso (0,734 kg, 9,18 mol) foi aquecida até 74-80 °C. Uma solução de NaBH₄ (0,135 kg, 3,57 mol) em água (0,37 L) contendo NaOH a 50% em peso (68 g, 0,85 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada até à completação da reação (no espaço de 21 h). A mistura foi resfriada e MTBE (7,3 L) foi carregado, seguido por adição de HCl a 3 N (aq) (ca. 4,4 L) até ter sido alcançado pH 2. A camada orgânica foi descartada e a camada orgânica foi lavada com água (5,4 L), depois seca sobre Na₂SO₄ e concentrada até 1,2 L. A solução de produto foi diluída com heptano (0,25 L) e cromatografada em sílica-gel (MTBE-Heptano a 75-80%). As frações contendo produto foram concentradas até um sólido e dissolvidas em água (5 L) contendo NaOH a 50% em peso (0,242 kg). A solução foi concentrada sob vácuo para se removerem ca. 2,2 L de destilados. A mistura foi acidificada até pH 2 com HCl a 2 N (1,55 L) e a suspensão foi adicionalmente diluída com água (3 L). A suspensão foi aquecida até 40 °C durante 1 h,

resfriada até 20-25 °C e filtrada em vácuo, lavada com água (4 x 2 L), depois seca sob vácuo. O composto **100** (0,652 kg) foi obtido em 88% de rendimento.

[00333] Uma síntese análoga a uma mostrada na Via Exemplificativa 4 pode proceder através do intermediário **47a**, que pode ser preparado por desalogenação redutora do composto da fórmula **21a** sob condições de hidrogenação ligeiras na presença de paládio catalítico e uma base como mostrado no Exemplo 1-10.

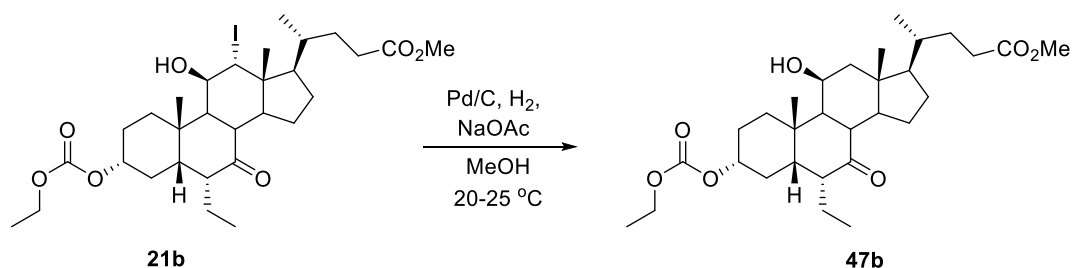
Exemplo 1-10: 3 α -Acetóxi-6 α -etil-11 β -hidróxi-7-ceto-5 β -colan-24-oato de metila (**47a**)



[00334] Uma mistura do composto **21a** (100 mg, 0,16 mmol), Pd/C (12 mg), imidazol (54,5 mg, 0,80 mmol), MTBE (1,5 mL) e água (1 mL) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) a 20-25 °C. A mistura foi agitada a 20-25°C até à completação da reação. A mistura foi filtrada através de Celite® e a Celite® foi lavada com MTBE (2 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com água (2 x 1 mL), depois concentrada para gerar o composto **47a** (67 mg) em 78,5% de rendimento.

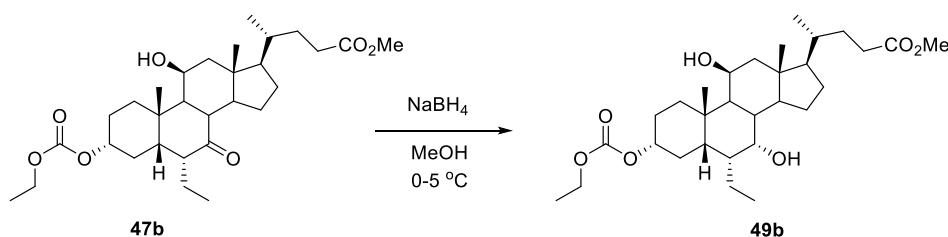
[00335] Alternativamente, como mostrado na Via 4, a desalogenação redutora do composto da fórmula **21b** sob condições de hidrogenação ligeiras na presença de paládio catalítico e uma base pode produzir o composto **47b** como mostrado no Exemplo 1-10a.

Exemplo 1-10a: 3 α -(Etoxicarbonil)óxi-6 α -etil-11 β -hidróxi-7-ceto-5 β -colan-24-oato de metila (**47b**)



[00336] Uma mistura do composto **21b** (5,4 g, peso úmido), NaOAc (3,35 g, 40,8 mmol), Pd/C (0,41 g) em MeOH (82 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (0,5 a 2 bar) a 20-25 °C até à completação da reação (no espaço de 18 h). A mistura foi filtrada sobre Celite® e o filtrado foi adicionado a uma solução fria (0-5 °C) de bissulfito de sódio a 0,2% em peso (aq). Os sólidos resultantes foram filtrados, lavados com água e secos sob vácuo para dar o composto **47b** (3,6 g) como um sólido em 84,8% de rendimento (rendimento em 2 etapas a partir do composto **19b**). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, 26-CH₃), 0,88 (s, 3H, 18-CH₃), 0,91 (d, 3H, 21-CH₃), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H OC(O)OCH₂CH₃), 1,46 (s, 3H, 19-CH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,00-4,24 (m, 3H, OC(O)OCH₂CH₃, 11-CH), 4,39-4,69 (m, 1H, 3-CH).

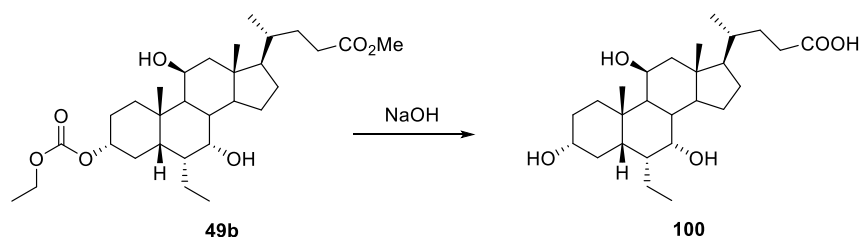
Exemplo 1-11: 3α-(Etoxicarbonil)óxi-6α-etil-7α,11β-di-hidróxi-5β-colan-24-oato de metila (49b)



[00337] Uma solução do composto **47b** (3,6 g, 6,91 mmol) em metanol (72 mL) foi resfriada até 0-5 °C com agitação. À solução fria foi adicionado NaBH₄ (0,522 g, 13,82 mmol) em porções e continuou a agitar a 0-5°C até à completação da reação (no espaço de 1,5 h). A reação foi extinta com HCl a 1 N e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para gerar o composto **49b** (3,26 g) como um sólido em 90% de rendimento. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ

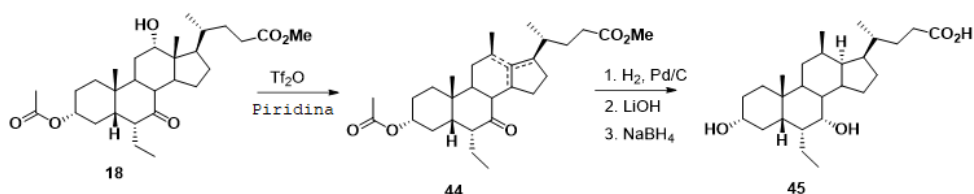
0,80-1,00 (m, 6H, 26-CH₃, 21-CH₃), 0,91 (d, 3H, 21-CH₃), 1,15 (s, 3H, 18-CH₃), 1,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H OC(O)OCH₂CH₃), 1,54 (s, 3H, 19-CH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,18 (q, 3H, OC(O)OCH₂CH₃), 4,23 (s l, 1H, 11-CH) 4,30-4,55 (m, 1H, 3-CH).

Exemplo 1-12: Ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (100)



[00338] A uma solução do composto 49b (1,5 g, 2,8 mmol) em metanol (15 mL) à temperatura ambiente com agitação foi adicionado LiOH (0,20 g, 8,4 mmol). A mistura foi aquecida até 30-35°C e foi agitada até à completação da reação (no espaço de 36 h). Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e MTBE (40 mL), depois acidificada com HCl a 1 N (aq) até pH 1-2. Os sólidos foram filtrados em vácuo e lavados com água, depois secos sob vácuo para gerar o composto **100** (1,1 g, 2,5 mmol) em 91% de rendimento.

Exemplo 2-1: ácido 3 α ,7 α -di-hidróxi-6 α -etil-12 β -metil-13-nor-5 β -colan-24-oico (45)



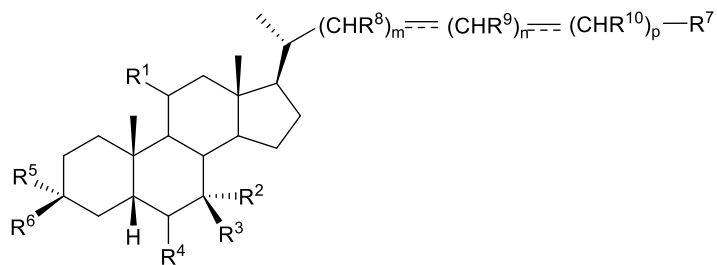
[00339] A uma solução do composto **18** (49 mg, 0,1 mmol) em DCM anidro (0,5 mL) e piridina (2,4 eq) a -15 ~ -10 °C foi adicionado Tf₂O (1,1 eq). A reação foi gradualmente aquecida até 0 – 5 °C e agitada durante 2 h, depois gradualmente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 15 h adicionais. A reação foi diluída com acetato de etila

e lavada com HCl a 1 N (aq), NaHCO₃ aquoso e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada e cromatografada em sílica-gel (acetato de etila em heptanos a 10%) para originar 40 mg do composto **44** como uma mistura de regioisômeros (85% de rendimento). ES-API Pos: 473,2 [M + 1]; 413,2 [M – OAc]. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (t, 3H, 26-CH₃), 0,98 (d, 3H, 21-CH₃), 1,14 (s, 3H, 19-CH₃), 1,59 (s, 3H, 18-CH₃), 2,00 (s, 3H, -OCOCH₃), 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,63-4,67 (m, 1H, 3-CH).

[00340] O produto (composto **44**) é dissolvido em metanol e Paládio a 5% em carbono é adicionado. A mistura é agitada na presença de pressão de hidrogênio até a hidrogenação estar completa. A mistura de produto é filtrada e tratada com LiOH em excesso até a reação estar completa. A mistura foi extinta com HCl (aq) e o produto foi extraído com DCM, lavado com água, seco sobre Na₂SO₄ e concentrado até à secura. O produto da etapa prévia foi dissolvido em NaOH aquoso e contatado com NaBH₄ e agitado até a reação estar completa. A reação é extinta com HCl (aq) e extraída em acetato de etila, lavada com água e seca sobre Na₂SO₄. A solução de acetato de etila foi concentrada até à secura para gerar 20 mg do Composto **45**. ES-API Pos: 492,2 [M + H₂O]. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75-0,90 (m, 6H, C18-CH₃ / 26-CH₃), 0,93 (d, 3H, 21-CH₃), 1,14 (s, 3H, 19-CH₃), 1,98 (s, 3H, -OCOCH₃), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,55-4,69 (m, 1H, 3-CH).

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de um composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I



ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável,

em que:

R^1 é OH, alcóxi ou oxo;

R^2 e R^3 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, alquenila ou alquinila;

R^5 e R^6 são cada um independentemente H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^5 e R^6 tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma carbonila;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais

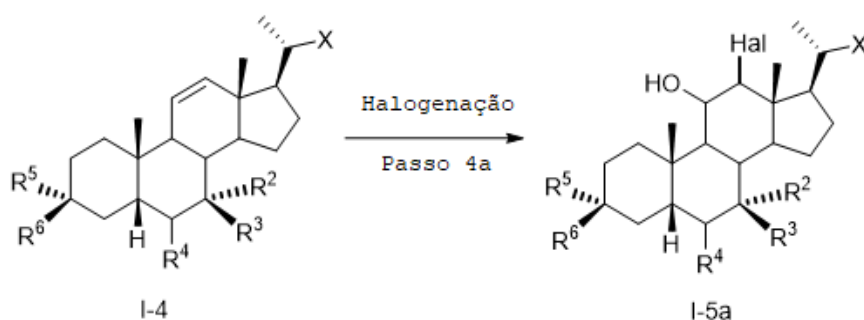
halogênios ou OH, ou R⁸ e R⁹ tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R⁹ e R¹⁰ tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

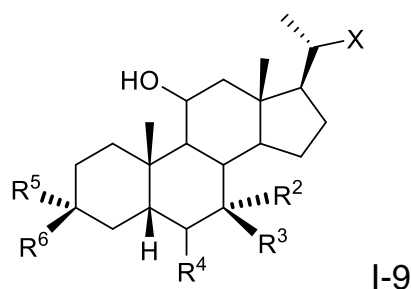
P é 0 ou 1;

o método compreendendo a etapa de reação de um composto da fórmula I-4 com um reagente halogenante para proporcionar um composto da fórmula I-5a



em que X é $-(\text{CHR}^8)_m - (\text{CHR}^9)_n - (\text{CHR}^{10})_p - \text{R}^7$, onde R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ podem ser protegidos por R¹¹ ou outro grupo protetor.

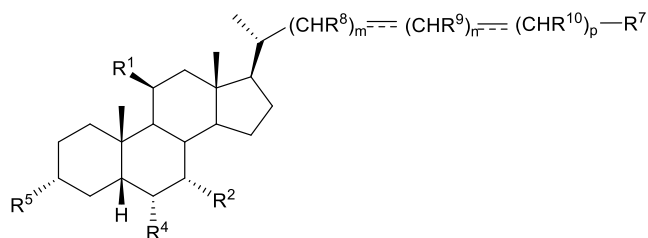
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é o composto da fórmula I-9



ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido,

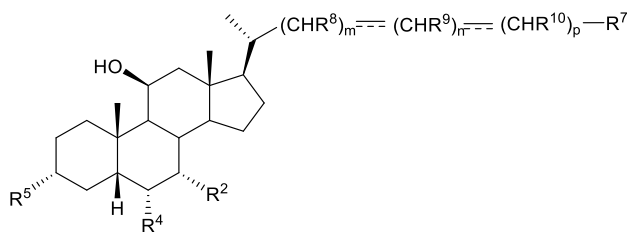
sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é o composto da fórmula II



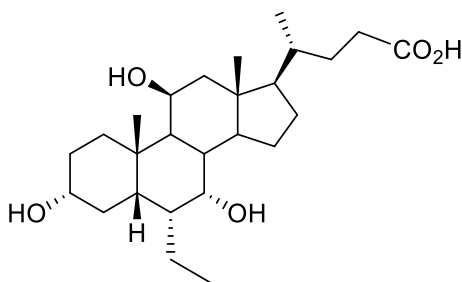
ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é o composto da fórmula III



ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável, onde é R² e R⁵ e OH.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I é o composto da fórmula 100



6. Método, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o agente halogenante é um agente bromante.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o reagente halogenante é um reagente iodante.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-1 no composto da fórmula I-4 compreendendo as etapas de

1) proteção do composto da fórmula I-1 para proporcionar o composto da fórmula I-2;

2) formação de um grupo lábil em C12 para proporcionar o composto da fórmula I-3; e

3) eliminação do grupo lábil em C12 para proporcionar o composto de alqueno da fórmula I-4.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-5a no composto da fórmula I-6a compreendendo a etapa de

5) reação do composto da fórmula I-5a com um agente oxidante para preparar um composto da fórmula I-6a.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-6a no composto da fórmula I-7 compreendendo a etapa de

6) reação do composto da fórmula I-6a com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-7.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-7 no composto da fórmula I compreendendo

as etapas de

7) desproteção opcional do composto da fórmula I-7 para se obter o composto da fórmula I-8 e

8) reação do composto da fórmula I-7 ou I-8 com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-5 ou I-5b no composto da fórmula I compreendendo as etapas de:

4) reação do composto da fórmula I-5b com um agente redutor para preparar o composto da fórmula I-5c;

5) reação do composto da fórmula I-5c com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-5d; e

6) desproteção do composto da fórmula I-5d para proporcionar o composto da fórmula I.

13. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente conversão do composto da fórmula I-7 ou I-7a no composto da fórmula I compreendendo as etapas de:

3) reação do composto da fórmula I-7a com um agente redutor para proporcionar o composto da fórmula I-8a;

4) desproteção do composto da fórmula I-8a para se obter o composto da fórmula I.

14. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o agente bromante é N-bromossuccinimida.

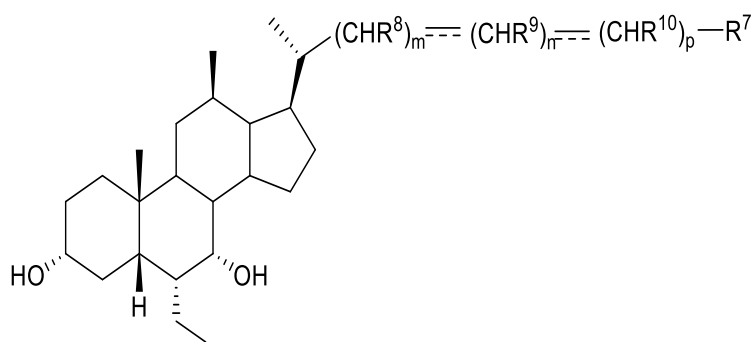
15. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o agente iodante é N-iodossuccinimida.

16. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o agente oxidante é RuCl_3 .

17. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente redutor é metal de zinco.

18. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o agente redutor é boro-hidreto de sódio.

19. Método de preparação de um composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula D5



ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável, em que:

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, $NH(CH_2)_2SO_3H$, $NHCH_2CO_2H$ ou tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidina-dionila, tiazolidina-dionila, 3-hidróxi-isoxazolila, 3-hidróxi-isotiazolila, pirimidina, 3,5-difluoro-4-hidroxifenila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila opcionalmente substituída;

R^8 , R^9 e R^{10} são cada um independentemente H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão anexados formam um anel carbocíclico ou heterocíclico com 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1; e

P é 0 ou 1;

o método compreendendo as etapas de

a) proteção de um composto da fórmula D para preparar um composto da fórmula D1;

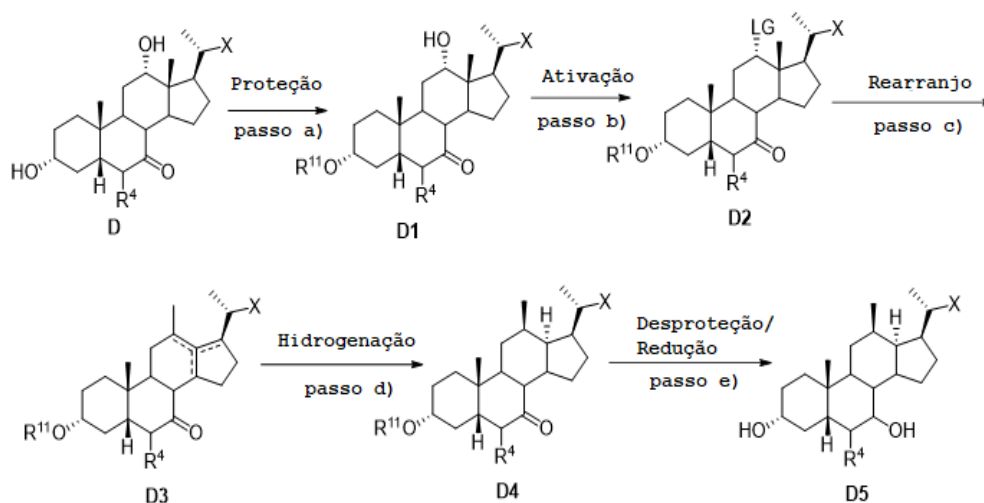
b) reação do composto da fórmula D1 com um reagente ativante para converter o álcool C-12 em um grupo lábil, preparando assim um composto da fórmula D2;

c) reação do composto da fórmula D2 com uma base para preparar o composto da fórmula D3;

d) reação de um composto da fórmula D3 com uma fonte de hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação para gerar um composto da fórmula D4; e

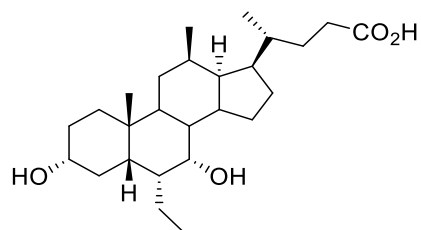
e) reação de um composto da fórmula D4 com reagentes desprotetores e um agente redutor para preparar um composto da fórmula D5,

em que R^{11} é um grupo protetor, X é $-(CHR^8)_m- (CHR^9)_n- (CHR^{10})_p-R^7$, onde R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} podem ser protegidos por R^{11} ou outro grupo protetor



20. Método, de acordo com a reivindicação 20,

caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula D5 é o composto da fórmula 45

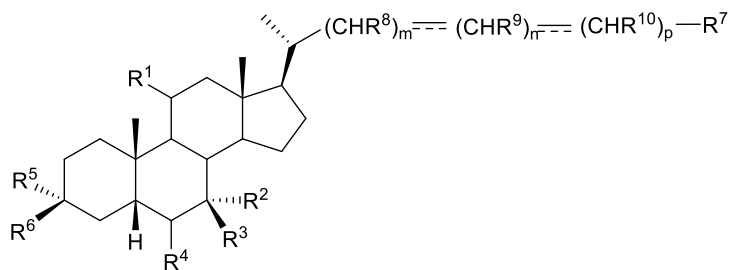


45.

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES"**.

A presente descrição refere-se a métodos e novos intermediários úteis na preparação de um composto da fórmula I



(I),

ou seu sal, hidrato, solvato ou conjugado de aminoácido, sulfato ou glucuronida ou profármaco farmaceuticamente aceitável.