



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018006892-6 B1

(22) Data do Depósito: 07/10/2016

(45) Data de Concessão: 11/04/2023

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DO MESMO E SEUS USOS COMO MODULADORES DO RECEPTOR FARNESOIDE X

(51) Int.Cl.: A61K 31/56; A61K 31/57; A61K 31/575; C07J 43/00; C07J 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/10/2015 US 62/238,246.

(73) Titular(es): INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ROBERTO PELLICCIARI; ANTIMO GIOIELLO.

(86) Pedido PCT: PCT US2016055980 de 07/10/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/062763 de 13/04/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/04/2018

(57) Resumo: MODULADORES DO RECEPTOR FARNESOIDE X. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula I: ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável, tal como aqui descrito. A presente invenção refere-se em geral a moduladores do FXR e a métodos de preparação e uso dos referidos compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DO MESMO E SEUS USOS COMO MODULADORES DO RECEPTOR FARNESOIDE X".

ANTECEDENTES

[001] O receptor farnesoide X (FXR) é um receptor nuclear que funciona como um sensor de ácidos biliares, controlando a homeostase dos ácidos biliares. O FXR é expresso em vários órgãos e foi mostrado que está envolvido em muitas doenças e condições patológicas tais como doenças hepáticas, doenças pulmonares, doenças renais, doenças intestinais e doenças cardíacas e processos biológicos, incluindo o metabolismo da glucose, metabolismo da insulina e metabolismo dos lipídeos. Um certo número de ácidos biliares naturais são moduladores do FXR, e são capazes de regular doenças e condições patológicas mediadas pelo FXR (Gioiello, *et al.*, 2014 Curr. Top. Med. Chem. 14, 2159). Por exemplo, os ácidos biliares naturais tais como o ácido chenodesoxicólico (CDCA), ácido desoxicólico (DCA), ácido litocólico (LCA), e os seus conjugados de taurina e glicina servem como ligantes do FXR.

[002] Os derivados dos ácidos biliares naturais também foram descritos como moduladores do FXR. A Patente Europeia Nº 0312867 descreve derivados de 6-metila de ácidos biliares naturais tais como o ácido ursodesoxicólico, ácido ursocólico, ácido chenodesoxicólico e ácido cólico. A patente WO 2002/75298 divulga o ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oico (doravante também referido como ácido 6-etil-chenodesoxicólico ou 6-ECDCA), seus sais, solvatos, e conjugados de aminoácidos como moduladores do FXR, que podem ser usados para prevenir ou tratar doenças ou condições patológicas mediadas pelo FXR.

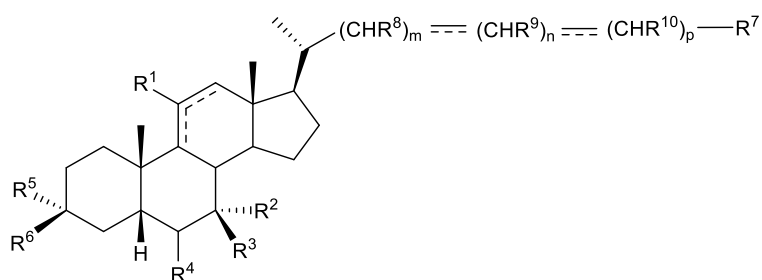
[003] No entanto, é bem sabido que os ácidos biliares naturais e

os derivados de ácidos biliares modulam não apenas outros receptores de hormônios nucleares, mas são também moduladores do receptor acoplado à proteína G (GPCR), o TGR5. A seletividade do receptor é um problema relativamente ao desenvolvimento de um composto terapêutico dirigido à modulação de um receptor de um hormônio nuclear tal como o FXR. Um composto terapêutico não seletivo pode acarretar um risco aumentado de efeitos secundários. Outros obstáculos a ultrapassar no desenvolvimento de um composto terapêutico incluem um perfil farmacocinético não adequado, problemas de segurança tais como toxicidade (p.ex. no fígado) e interações indesejáveis fármaco-fármaco.

[004] Assim, permanece a necessidade de moduladores adicionais seletivos do FXR, adequados para desenvolvimento de fármacos, por exemplo de um composto que seja seletivo contra outros receptores nucleares e/ou que não ative significativamente o GPCR TGR5 de ácidos biliares.

SUMÁRIO

[005] Um objetivo da presente invenção consiste em fornecer compostos que modulem o FXR. Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



[006] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[007] R^1 é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[008] R^2 e R^3 são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais

halogênios ou OH, ou R² e R³, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[009] R⁴ é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[0010] R⁵ e R⁶ são, cada um independentemente, H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio, ou R⁵ e R⁶, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[0011] R⁷ é OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[0012] R⁸, R⁹ e R¹⁰ são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R⁸ e R⁹, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R⁹ e R¹⁰, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0013] m é 0, 1 ou 2;

[0014] n é 0 ou 1;

[0015] p é 0 ou 1; e

[0016] == é uma ligação simples ou dupla, desde que quando cada == for uma ligação simples, a soma de m, n e p for 2, R¹ for OH, e R⁸, R⁹ e R¹⁰ forem, cada um, H, então R⁷ não seja CO₂H.

[0017] A presente invenção fornece ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável,

e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0018] A presente invenção também fornece um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica mediada pelo FXR, compreendendo a administração a um indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável.

[0019] A presente invenção também fornece a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica mediada pelo FXR, em que o medicamento compreende um composto de fórmula I ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável.

[0020] A presente invenção fornece ainda composições, incluindo composições farmacêuticas, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição patológica mediada pelo FXR, em que a composição compreende um composto de fórmula I ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável.

[0021] Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado que o habitualmente entendido por um perito na técnica à qual esta invenção pertence. Embora possam ser usados métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos na prática ou teste da presente invenção, são descritos abaixo métodos e materiais adequados. Os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitativos.

[0022] Outras características e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada que se segue.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[0023] Certos termos usados no relatório descritivo e nas

reivindicações são aqui coletados.

[0024] Tal como aqui usada, a frase "um composto da invenção" se refere a um composto de qualquer uma das fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, Id, ou a qualquer composto explicitamente divulgado no presente documento.

[0025] Tal como aqui usado, o termo "alquila" se refere a uma unidade de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. O termo "alquila C₁-C₆" se refere a uma unidade de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. "Alquila C₁-C₄" se refere a uma unidade de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, incluindo metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila e *t*-butila.

[0026] O termo "alcenila" se refere a uma unidade de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Tanto os isômeros *trans* como *cis* da ligação dupla carbono-carbono são englobados no termo "alcenila". Exemplos de unidades alcenila incluem, mas não estão limitados a, vinila, alila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila e 2-hexenila.

[0027] Tal como aqui usada, "alcinila" se refere a uma unidade de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de unidades alcinila incluem, mas não se limitam a, etinila, 2-propinila, 5-but-1-en-3-inila e 3-hexinila.

[0028] O termo "alcóxi" se refere a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada, covalentemente ligado a um átomo de oxigênio. Exemplos de unidades alcóxi incluem, mas não se limitam a, metóxi, etóxi, isopropilóxi, *n*-propóxi, *n*-butóxi, *t*-butóxi e pentóxi.

[0029] Tal como aqui usado, o termo "halogênio" se refere a flúor, bromo, cloro e iodo.

[0030] O termo "opcionalmente substituído" se refere à unidade indicada que pode estar ou não substituída, e que quando substituída é mono-, di- ou trissubstituída, tal como com 1, 2 ou 3 substituintes. Em alguns casos, o substituinte é halogênio ou OH.

[0031] Tal como aqui usado, "carbociclo", "carbocíclico" ou "anel carbocíclico" se destina a incluir qualquer anel monocíclico ou bicíclico estável com 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 com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono. Exemplos de carbociclos incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-heptenila, adamantila, ciclooctila, ciclooctenila e fenila.

[0032] Tal como aqui usado, "heterociclo", "heterocíclico" ou "grupo heterocíclico" inclui qualquer estrutura em anel (saturado, insaturado ou aromático) que contenha pelo menos um heteroátomo no anel (p.ex., N, O ou S). Heterociclo inclui heterocicloalquila e heteroarila. Exemplos de heterociclos incluem, mas não se limitam a, morfolina, pirrolidina, tetra-hidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetra-hidropirano, azetidina e tetra-hidrofurano. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas não se limitam 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, metilendioxifenila, morfolinila, piridinila, piridila e pirimidinila.

[0033] Tal como aqui usado, o termo "cicloalquila" se refere a um sistema de um ou múltiplos anéis de hidrocarbonetos não aromáticos

saturados ou insaturados (p.ex., anéis fundidos, em ponte ou *spiro*) com 3 a 10 átomos de carbono (p.ex., C₃-C₆). Exemplos de cicloalquilas incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclooctila, ciclopentenila, ciclo-hexenila e ciclo-heptenila

[0034] O termo "heterocicloalquila" se refere a um sistema monocíclico ou bicíclico de anéis, de 3-8 membros, não aromáticos, saturados ou insaturados (anéis fundidos, em ponte ou *spiro*), com um ou mais heteroátomos (tais como O, N ou S), salvo especificação em contrário. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, mas não se limitam a, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, dioxanila, tetra-hidrofuranila, isoindolinila, indolinila, imidazolidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, triazolidinila, tetra-hidrofuranila, oxiranila, azetidínila, oxetanila, tietanila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, tetra-hidropiranila, di-hidropiranila, piranila, morfolinila e tetra-hidrotiopiranila, e outras semelhantes.

[0035] Tal como aqui usada, qualquer unidade enunciada que inclua, mas não se limite a, alquila, alcenila, alcinila, alcóxi, anel carbocíclico, anel heterocíclico, cicloalquila, heterocicloalquila, etc., pode ser opcionalmente substituída.

[0036] O termo "modulador do FXR" se refere a qualquer composto que interaja com o receptor FXR. A interação não está limitada a um composto que atue como antagonista, agonista, agonista parcial ou agonista inverso do receptor FXR. Em uma modalidade, o composto da invenção atua como um antagonista do receptor FXR. Em um outro aspecto, o composto da invenção atua como um agonista do receptor FXR. Em um outro aspecto, o composto da invenção atua como um agonista parcial do receptor FXR. Em um outro aspecto, o composto da invenção atua como um agonista inverso do receptor FXR.

[0037] "Solvato", tal como aqui usado, se refere a uma forma de adição de solvente de um composto da invenção que contém quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm tendência para 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, e 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.

[0038] Tal como aqui usado, o termo "conjugados de aminoácidos" se refere a conjugados de um composto da invenção com qualquer aminoácido adequado. Taurina (NH(CH₂)₂SO₃H), glicina (NHCH₂CO₂H) e sarcosina (N(CH₃)CH₂CO₂H) são exemplos de conjugados de aminoácidos. Os conjugados de aminoácidos adequados dos composto têm a vantagem adicional de integridade reforçada na biliar ou fluidos intestinais. Os aminoácidos adequados não estão limitados a taurina, glicina e sarcosina.

[0039] Tal como aqui definido, o termo "metabolito" se refere a derivados glucuronidados e sulfatados dos compostos aqui descritos, em que uma ou mais unidades 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 se limitam 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 aqui descritos, e 3-sulfato, 7-sulfato, 11-sulfato 3,7-bissulfato, 3,11-bissulfato, 7,11-bissulfato e 3,7,11-trissulfato, dos compostos aqui descritos.

[0040] Tal como aqui usado, "sais farmacologicamente aceitáveis" se referem a derivados de um composto da invenção em que o composto original é modificado por formação de sais de ácidos ou de bases do mesmo. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto original formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, esses sais não tóxicos convencionais incluem mas não se limitam aos derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos selecionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxiacetossulfônico, acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etanodissulfônico, fumárico, glucoheptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, 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.

[0041] A frase "veículo farmacologicamente aceitável" é reconhecida na técnica, e inclui, por exemplo, materiais, composições ou veículos farmacologicamente aceitáveis, tais como um enchimento

líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante, envolvido no carregamento ou transporte de qualquer composição em questão de um órgão, ou parte do corpo, para um outro órgão, ou parte 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 farmacêuticamente aceitável é não pirogênico. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente 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 carboximetilcelulose sódica, etilcelulose 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 de oliva, 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 pirógenos; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções de tampão fosfato; e (21) outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas.

[0042] Uma "composição" ou "composição farmacêutica" é uma formulação contendo um composto da invenção ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é a granel ou em forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária tem qualquer uma de uma variedade de formas, incluindo, por exemplo, a forma de uma cápsula, um saco IV,

um comprimido, uma bomba única em um inalador de aerossóis ou um frasco. A quantidade de princípio ativo (p.ex., uma formulação de um composto da invenção ou de sais do mesmo) em uma dose unitária da composição é uma quantidade eficaz e que varia de acordo com o tratamento particular envolvido. Um perito na técnica saberá que pode ser necessário fazer variações de rotina à dosagem dependendo da idade e estado clínico do paciente. A dosagem dependerá também da via de administração. Contempla-se uma variedade de vias, incluindo a oral, ocular, oftálmica, pulmonar, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, e outras semelhantes. Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto deste pedido incluem pós, *sprays*, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastos e inaladores. Em uma outra modalidade, o composto ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacologicamente aceitável, e com quaisquer conservantes, tampões ou propulsores que sejam necessários.

[0043] O termo "tratar", tal como aqui usado, se refere a aliviar, atenuar, reduzir, eliminar, modular ou melhorar, isto é, a provocar a regressão do estado ou condição patológica.

[0044] O termo "prevenir", tal como aqui usado, se refere a impedir completamente ou quase por completo que um estado ou uma condição patológica ocorra em um paciente ou indivíduo, especialmente quando o paciente ou indivíduo tem predisposição para tal ou está em risco de contrair um estado ou uma condição patológica. A prevenção também pode incluir a inibição, isto é, o impedimento do desenvolvimento de um estado ou de uma condição patológica, e o alívio ou melhoria, isto é, provocando a regressão do estado ou da condição patológica, por exemplo quando o estado ou a condição patológica já possa estar presente.

[0045] A frase "redução do risco de", tal como aqui usada, se refere à redução da possibilidade ou probabilidade de uma doença do sistema nervoso central, doença inflamatória e/ou doença metabólica ocorrer em um paciente, especialmente quando o indivíduo tem predisposição para tal ocorrência.

[0046] "Terapia de combinação" (ou "coterapia") se refere à administração de um composto da invenção e pelo menos um segundo agente como parte de um regime de tratamento específico destinado a proporcionar o efeito benéfico da coação destes agentes terapêuticos (isto é, o composto da invenção e pelo menos um segundo agente). O efeito benéfico da combinação inclui, mas não se limita à coação da farmacocinética ou farmacodinâmica resultante 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 (normalmente 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 incidental e arbitrariamente resultam nas combinações do presente pedido. A "terapia de combinação" se destina a abranger a administração destes agentes terapêuticos de forma sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em uma altura diferente, bem como a administração destes agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de modo substancialmente simultâneo. A administração substancialmente simultânea pode ser conseguida, por exemplo, por administração ao indivíduo de uma cápsula individual com uma razão fixa de cada agente terapêutico, ou de múltiplas cápsulas individuais para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada

agente terapêutico pode ser efetuada por meio de qualquer via apropriada incluindo, mas não se limitando à via oral, via intravenosa, via intramuscular e absorção direta através dos 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 que 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.

[0047] A "terapia de combinação" também abrange a administração dos agentes terapêuticos tal como se descreveu acima, em combinação adicional com outros princípios biologicamente ativos e terapias não medicamentosas (p.ex., cirurgia ou tratamentos mecânicos). Quando a terapia de combinação compreende ainda um tratamento não medicamentoso, o tratamento não medicamentoso pode ser conduzido em qualquer altura adequada, desde que se alcance um efeito benéfico da coação da combinação dos agentes terapêuticos e tratamento não medicamentoso. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico é ainda conseguido quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez durante dias ou mesmo semanas.

[0048] Uma "quantidade eficaz" de um composto da invenção, ou de 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 indivíduo com necessidade de tratamento, os

sintomas que surgem devido à doença melhoram imediatamente ou após administração do composto uma ou mais vezes. A quantidade do composto a ser administrada a um indivíduo dependerá do transtorno particular, do modo de administração, compostos coadministrados, se for o caso, e das características do indivíduo, tais como da saúde em geral, outras doenças, idade, sexo, genótipo, peso corporal e tolerância a fármacos. O perito na matéria será capaz de determinar as dosagens apropriadas dependendo destes e de outros fatores.

[0049] O termo "quantidade profilaticamente eficaz" designa uma quantidade (quantidade ou concentração) de um composto da presente invenção, ou de uma combinação de compostos, que é administrada para prevenir ou reduzir o risco de uma doença – por outras palavras, uma quantidade necessária para fornecer um efeito preventivo ou profilático. A quantidade do presente composto a ser administrada a um indivíduo dependerá do transtorno particular, do modo de administração, compostos coadministrados, se for o caso, e das características do indivíduo, tais como da saúde em geral, outras doenças, idade, sexo, genótipo, peso corporal e tolerância a fármacos. O perito na matéria será capaz de determinar as dosagens apropriadas dependendo destes e de outros fatores.

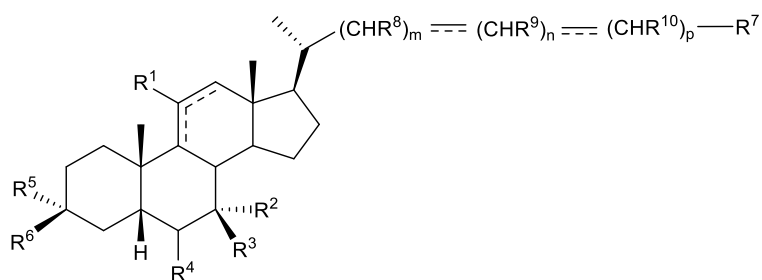
[0050] Um "indivíduo" inclui mamíferos, p.ex., seres humanos, animais de companhia (p.ex., cães, gatos, pássaros e outros semelhantes), animais de fazenda (p.ex., vacas, ovelhas, porcos, cavalos, e outros semelhantes) e animais de laboratório (p.ex., ratos, camundongos, porquinhos-da-índia, e outros semelhantes). Tipicamente, o indivíduo é humano.

[0051] Tal como aqui usado, receptor farnesoide X ou FXR se refere a todas as formas mamíferas de tal receptor incluindo, por exemplo, isoformas alternativas de emenda e isoformas que ocorrem naturalmente (ver, p.ex., Huber *et al.*, Gene 290:35-43 (2002)).

Espécies representativas de FXR incluem, sem limitação FXR de rato (Nº de Acesso ao GenBank NM 021745), FXR de camundongo (Nº de Acesso ao GenBank NM 009108), e FXR humano (Nº de Acesso ao GenBank NM 005123).

Compostos da Invenção

[0052] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



(I),

[0053] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[0054] R¹ é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[0055] R² e R³ são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R² e R³, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[0056] R⁴ é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[0057] R⁵ e R⁶ são, cada um independentemente, H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio, ou R⁵ e R⁶, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[0058] R⁷ é OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[0059] R⁸, R⁹ e R¹⁰ são, cada um independentemente, H, OH,

halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R⁸ e R⁹, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R⁹ e R¹⁰, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

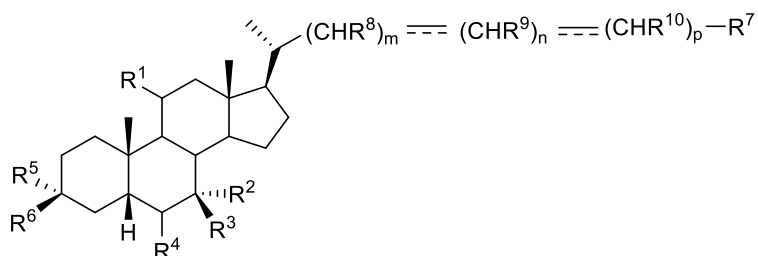
[0060] m é 0, 1 ou 2;

[0061] n é 0 ou 1;

[0062] p é 0 ou 1; e

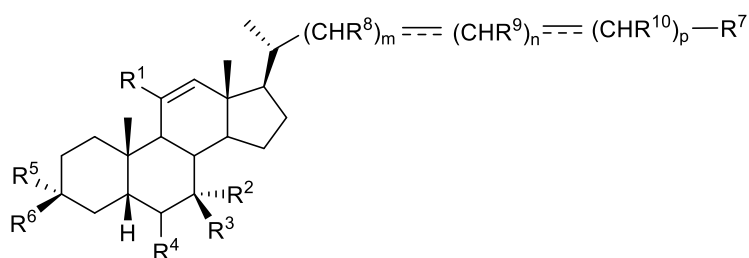
[0063] == é uma ligação simples ou dupla, desde que quando cada == for uma ligação simples, a soma de m, n e p for 2, R¹ for OH, e R⁸, R⁹ e R¹⁰ forem, cada um, H, então R⁷ não seja CO₂H.

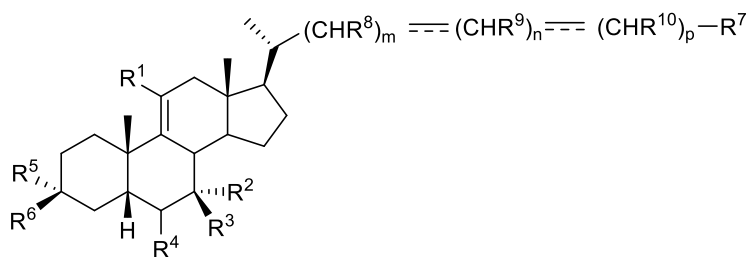
[0064] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia:



[0065] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[0066] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ib ou Ic:





[0067] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[0068] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R¹ é OH, alcóxi ou oxo.

[0069] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R¹ é OH ou alcóxi.

[0070] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R¹ é halogênio.

[0071] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R¹ é OH.

[0072] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R¹ é alcóxi.

[0073] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R³ é H.

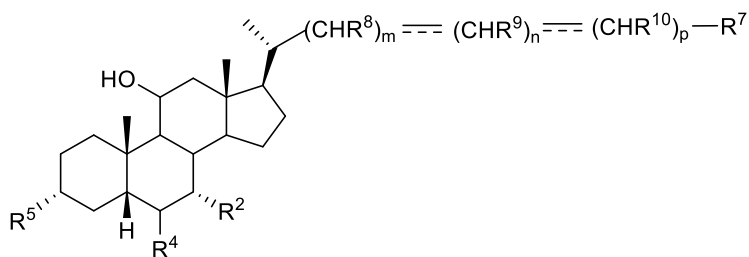
[0074] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R³ é OH ou halogênio.

[0075] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R³ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[0076] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R⁶ é OH ou H.

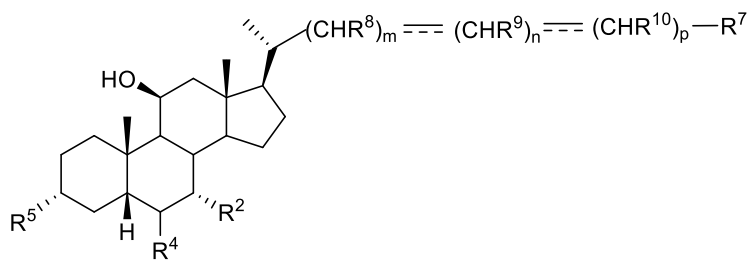
[0077] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R⁶ é OSO₃H, OCOCH₃ ou OPO₃H₂.

[0078] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula Id:



[0079] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[0080] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ie:



[0081] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[0082] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H ou $C(O)NHOH$.

[0083] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 ou CO_2H .

[0084] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é OH.

[0085] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é CO_2H .

[0086] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é OSO_3H .

[0087] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ie, em que R^7 é SO_3H .

[0088] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece

compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^7 é OSO_2NH_2 ou SO_2NH_2 .

[0089] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^7 é OPO_3H_2 , PO_3H_2 ou $C(O)NHOH$.

[0090] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^7 é tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

[0091] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, 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, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

[0092] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^2 é OH.

[0093] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^2 é H ou halogênio.

[0094] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^2 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[0095] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^5 é OH ou H.

[0096] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^5 é OSO_3H , $OCOCH_3$ ou OPO_3H_2 .

[0097] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^5 e R^6 , tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam

uma carbonila.

[0098] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^4 é H ou halogênio.

[0099] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^4 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00100] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^4 é alcenila C_2-C_6 ou alcinila C_2-C_6 .

[00101] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^4 é metila, etila ou propila.

[00102] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que m é 0.

[00103] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que m é 1.

[00104] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que m é 2.

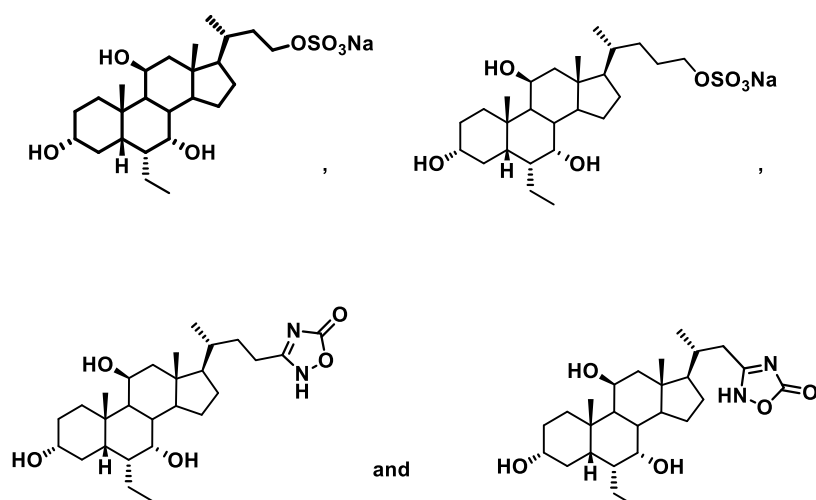
[00105] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que n é 1.

[00106] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que p é 0.

[00107] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^4 está na posição α .

[00108] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-IId, em que R^1 está na posição β .

[00109] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que o composto é selecionado de:

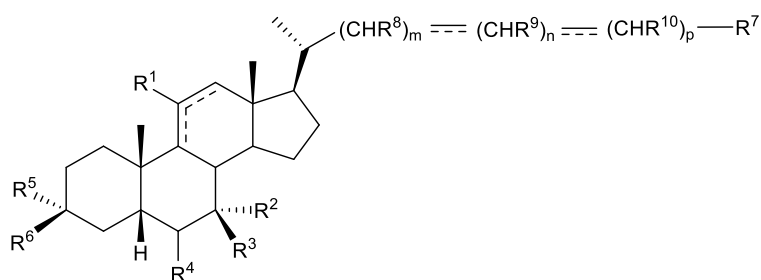


[00110] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece sais dos compostos de fórmula I e Ia-Ic.

[00111] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^7 is OSO_3^- .

[00112] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece compostos de fórmula I e Ia-Ic, em que R^7 is $OSO_3^-Na^+$.

[00113] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I



(I),

[00114] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[00115] R^1 é alcóxi ou oxo;

[00116] R^2 e R^3 são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 , tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00117] R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com

um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[00118] 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 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00119] R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[00120] R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

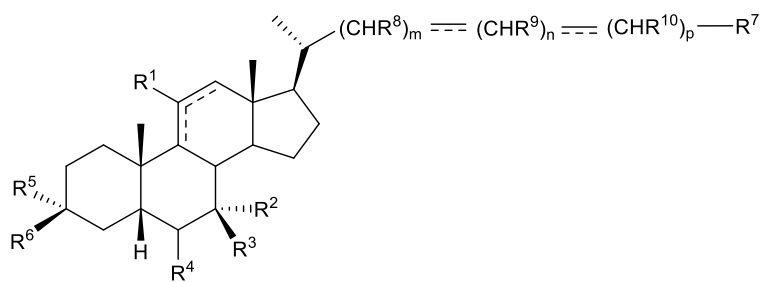
[00121] m é 0, 1 ou 2;

[00122] n é 0 ou 1;

[00123] p é 0 ou 1; e

[00124] \equiv é uma ligação simples ou dupla.

[00125] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



[00126] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido

farmaceuticamente aceitável, em que:

[00127] R^1 é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[00128] R^2 e R^3 são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 , tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00129] R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[00130] 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 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00131] R^7 é OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , $C(O)NHOH$, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[00132] R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

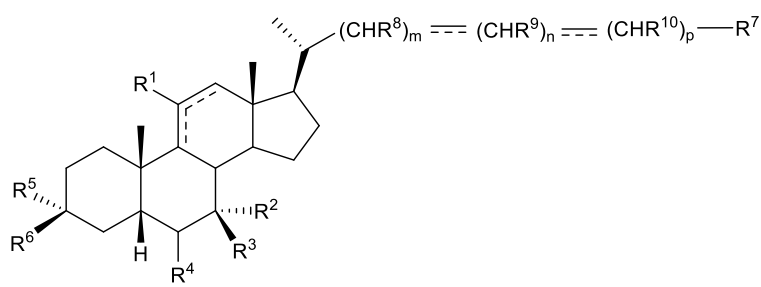
[00133] m é 0, 1 ou 2;

[00134] n é 0 ou 1;

[00135] p é 0 ou 1; e

[00136] \equiv é uma ligação simples ou dupla.

[00137] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



[00138] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[00139] R^1 é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[00140] R^2 é H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 , tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00141] R^3 é OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^2 e R^3 , tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00142] R^4 é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[00143] 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 conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00144] R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[00145] R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou

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

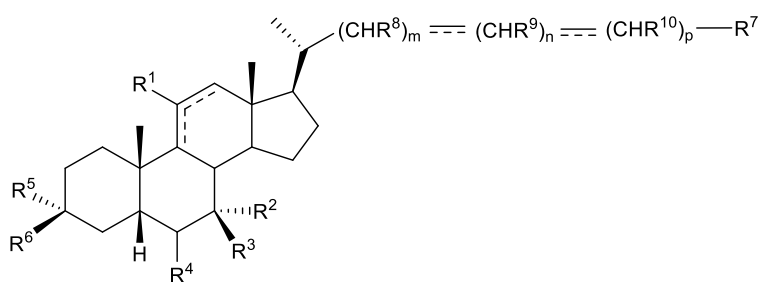
[00146] m é 0, 1 ou 2;

[00147] n é 0 ou 1;

[00148] p é 0 ou 1; e

[00149] = = = é uma ligação simples ou dupla.

[00150] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



[00151] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[00152] R¹ é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[00153] R² e R³ são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R² e R³, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00154] R⁴ é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[00155] R⁵ é OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio;

[00156] R⁶ é H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio,

[00157] ou R⁵ e R⁶, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00158] R⁷ é OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂,

PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[00159] R^8 , R^9 e R^{10} são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R^8 e R^9 , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R^9 e R^{10} , tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

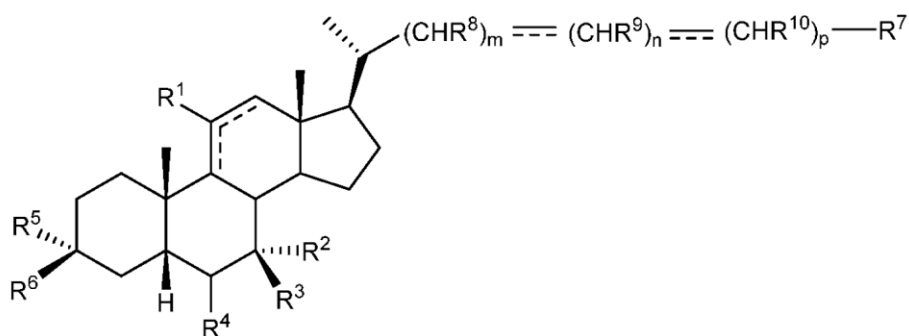
[00160] m é 0, 1 ou 2;

[00161] n é 0 ou 1;

[00162] p é 0 ou 1; e

[00163] \equiv é uma ligação simples ou dupla.

[00164] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



[00165] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que:

[00166] R^1 é OH, alcóxi, halogênio ou oxo;

[00167] R^2 e R^3 são, cada um independentemente, H, OH,

halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R² e R³, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00168] R⁴ é H, halogênio, alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, alcenila ou alcinila;

[00169] R⁵ é H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio;

[00170] R⁶ é OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂ ou halogênio,

[00171] ou R⁵ e R⁶, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila;

[00172] R⁷ é OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

[00173] R⁸, R⁹ e R¹⁰ são, cada um independentemente, H, OH, halogênio ou alquila opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH, ou R⁸ e R⁹, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou R⁹ e R¹⁰, tomados conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 6 membros compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[00174] m é 0, 1 ou 2;

[00175] n é 0 ou 1;

[00176] p é 0 ou 1; e

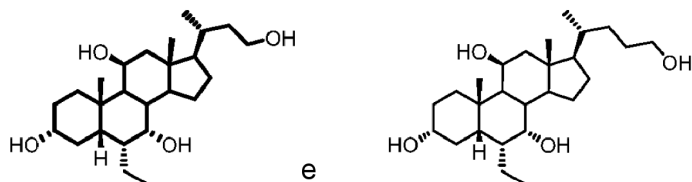
[00177] --- é uma ligação simples ou dupla.

[00178] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I, em que R₇ é OH.

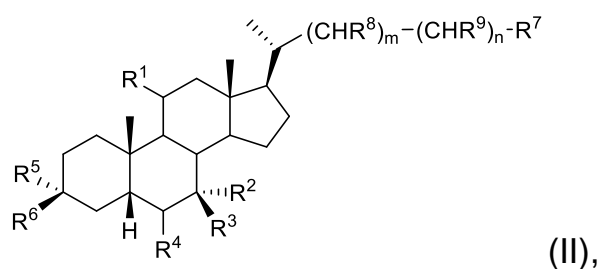
[00179] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece um

composto de fórmula I,

[00180] em que o composto é selecionado de:

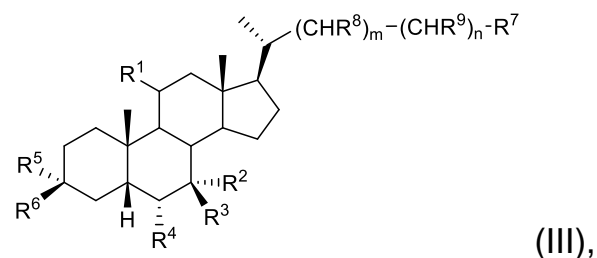


[00181] Em uma modalidade, o composto é de fórmula II:



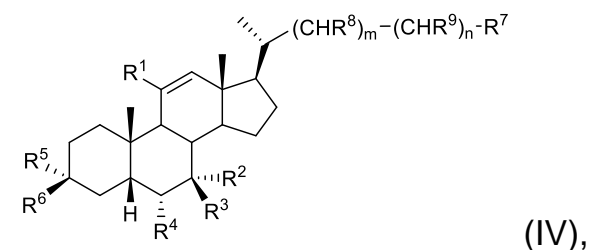
[00182] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00183] Em uma outra modalidade, o composto é de fórmula III:



[00184] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

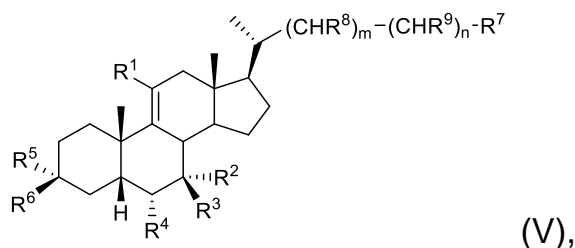
[00185] Em uma outra modalidade ainda, o composto é de fórmula IV:



[00186] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido

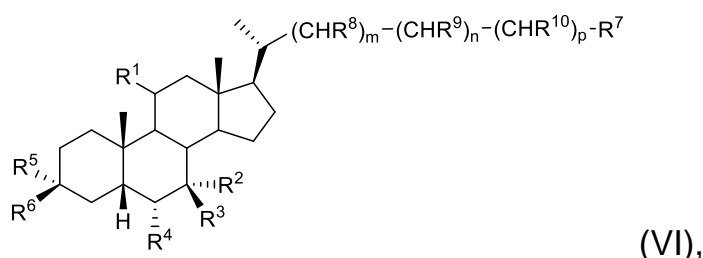
farmaceuticamente aceitável.

[00187] Em uma modalidade, o composto é de fórmula V:



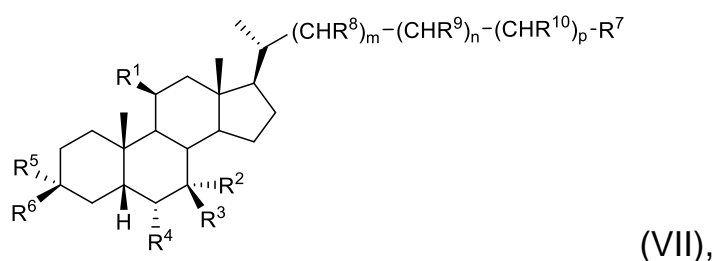
[00188] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00189] Em uma outra modalidade, o composto é de fórmula VI:



[00190] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00191] Em uma outra modalidade, o composto é de fórmula VII:



[00192] ou um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00193] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VI, em que R¹ é halogênio. Em uma outra modalidade, R¹ é flúor. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é alcóxi C₁-C₆. Em uma modalidade, a presente invenção

se refere a um composto de fórmula I, II ou III, em que R¹ é oxo.

[00194] Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R² é OH. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R² é H ou halogênio. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R² é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00195] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH e R² é OH.

[00196] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH e R² é H ou halogênio.

[00197] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH e R² é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00198] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R³ é H. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII em que R³ é OH ou halogênio. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R³ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00199] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH , R² é OH e R³ é H.

[00200] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH , R² é

OH e R³ é OH ou halogênio.

[00201] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH e R³ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00202] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R² e R³, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila.

[00203] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁴ é H ou halogênio. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁴ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH. Em uma modalidade, R⁴ é alcenila ou alcinila C₂-C₆. Em uma modalidade, R⁴ é metila, etila ou propila. Em uma modalidade, R⁴ é etila.

[00204] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH e R³ é H e R⁴ é metila, etila ou propila.

[00205] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH, R³ é H e R⁴ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00206] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH, R³ é H e R⁴ é alcenila ou alcinila C₂-C₆.

[00207] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁵ é OH ou H. Em uma outra modalidade, R⁵ é OSO₃H, OCOCH₃ ou OPO₃H₂. Em uma outra modalidade, R⁵ é halogênio.

[00208] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH, R³ é H, R⁴ é metila, etila ou propila, e R⁵ é OH ou H.

[00209] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R¹ é OH, R² é OH, R³ é H e R⁴ é alquila C₁-C₆ opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH e R⁵ é OH ou H.

[00210] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁶ é OH ou H. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁶ é OSO₃H, OCOCH₃ ou OPO₃H₂. Em uma outra modalidade, R⁶ é halogênio.

[00211] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁵ e R⁶, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam uma carbonila.

[00212] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é OH. Em uma modalidade, R⁷ é CO₂H. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é OSO₃H. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é SO₃H. Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é OSO₂NH₂ ou SO₂NH₂. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é OPO₃H₂, PO₃H₂ ou C(O)NHOH.

[00213] Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-

1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é tetrazolila. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é oxadiazolila. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é tiadiazolila. Em uma modalidade separada, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é oxazolidinodionila. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é tiazolidinodionila. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁷ é 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

[00214] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁸ é H. Em uma modalidade, R⁸ é independentemente H ou OH. Em uma modalidade, R⁸ é independentemente H ou halogênio. Em uma modalidade, R⁸ é independentemente H ou alquila. Em uma modalidade, R⁸ é independentemente H ou alquila substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00215] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁹ é H. Em uma modalidade, R⁹ é H ou OH. Em uma modalidade, R⁹ é H ou halogênio. Em uma modalidade, R⁹ é H ou alquila. Em uma modalidade, R⁹ é H ou alquila substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00216] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um

composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que R⁸ e R⁹ são alquila e, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel com o tamanho de 3, 4, 5 ou 6 átomos.

[00217] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, VI ou VII, em que R¹⁰ é H. Em uma modalidade, R¹⁰ é H ou OH. Em uma modalidade, R¹⁰ é H ou halogênio. Em uma modalidade, R¹⁰ é H ou alquila. Em uma modalidade, R¹⁰ é H ou alquila substituída com um ou mais halogênios ou OH.

[00218] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, VI ou VII, em que R⁹ e R¹⁰ são alquila e, tomados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel com o tamanho de 3, 4, 5 ou 6 átomos.

[00219] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que m é 0. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que m é 1. Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que m é 2.

[00220] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em que n é 0. Em uma modalidade, n é 1.

[00221] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, VI ou VII, em que p é 0. Em algumas modalidades, p é 1.

[00222] Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um composto de fórmula I, em que o composto é selecionado de:

de olefinas, e semelhantes, também podem estar presentes nos compostos aqui descritos, e todos esses isômeros estáveis estão contemplados na presente invenção. Os isômeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da invenção podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Todas as formas isoméricas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas e geométricas de uma estrutura são consideradas, salvo se for especificamente indicada uma estereoquímica ou forma isomérica específica. Todos os processos usados para preparar compostos da presente invenção e intermediários nela preparados são considerados como sendo parte da presente invenção. Todos os tautômeros dos compostos apresentados ou descritos são também considerados como sendo parte da presente invenção. Para além disso, a invenção inclui também metabolitos dos compostos aqui descritos.

[00225] A invenção compreende também compostos da invenção isotopicamente marcados, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacologicamente aceitáveis, que são idênticos aos referidos nas fórmulas do pedido e nas que se seguem, exceto no fato de um ou mais átomos estarem substituídos por um átomo com 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 invenção, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacologicamente aceitáveis, incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, tais como ^3H , ^{11}C , ^{14}C e ^{18}F .

[00226] Os isótopos tritiado, ou seja, ^3H e carbono-14, isto é, ^{14}C , podem ser usados pela sua facilidade de preparação e capacidade de detecção. Para além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como o deutério, isto é, ^2H , pode providenciar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por

exemplo, aumento da semivida *in vivo* ou redução dos requisitos de dosagem e, assim, pode ser utilizada em algumas circunstâncias. Os compostos da invenção isotopicamente marcados, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacêuticamente aceitáveis podem ser geralmente preparados levando a cabo os procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos, por substituição de um reagente não isotopicamente marcado por um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível. 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 invenção, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacêuticamente aceitáveis, não estão isotopicamente marcados. Em uma modalidade, os compostos deuterados da invenção são úteis para ensaios bioanalíticos. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção, ou seus sais, solvatos ou conjugados de aminoácidos farmacêuticamente aceitáveis, estão radiomarcados.

Composições Farmacêuticas

[00227] Uma "composição farmacêutica" é uma formulação contendo um ou mais compostos da invenção em uma forma adequada para administração a um indivíduo. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é a granel ou em forma de dosagem unitária. Pode ser vantajoso formular composições na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária, tal como aqui usada, se refere a unidades fisicamente discretas, adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de reagente ativo calculada de modo a produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico necessário. 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 das limitações inerentes à técnica de composição de um tal agente ativo para o tratamento de indivíduos.

[00228] Formulações possíveis incluem as adequadas para administração oral, sublingual, bucal, parenteral (p.ex., subcutânea, intramuscular, ou intravenosa), retal, tópica incluindo transdérmica, intranasal e por inalação. Os meios mais adequados de administração para um paciente em particular irão depender da natureza e gravidade da doença a ser tratada ou da natureza da terapia a ser usada e da natureza do composto ativo, mas quando possível, a administração oral pode ser usada para a prevenção e tratamento de doenças e condições patológicas mediadas pelo FXR. As formulações adequadas para administração oral podem ser fornecidas como unidades discretas, tais como comprimidos, cápsulas, sachês, drágeas, contendo cada uma uma quantidade pré-determinada 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 drágeas 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.

[00229] As formulações adequadas para administração parenteral compreendem tipicamente soluções aquosas estéreis contendo uma concentração pré-determinada do composto ativo; a solução pode ser isotônica com o sangue do receptor a que se destina. As 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 essas soluções possam ser administradas intravenosamente, elas também podem ser administradas por injeção subcutânea ou intramuscular.

[00230] As formulações adequadas para administração retal podem ser fornecidas como supositórios de dose unitária compreendendo o princípio ativo em um ou mais veículos sólidos que formam a base do supositório, por exemplo, manteiga de cacau.

[00231] As formulações adequadas para aplicação tópica ou intranasal incluem unguentos, cremes, loções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis e óleos. Veículos adequados para essas formulações incluem vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois e suas combinações.

[00232] As formulações da invenção 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 necessárias e depois, se necessário, moldagem da mistura resultante na forma desejada.

[00233] Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão de uma mistura íntima compreendendo um pó ou grânulos do princípio 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 princípio 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 de dose calibrada, nebulizadores ou insufladores.

[00234] Para administração pulmonar através da boca, o tamanho de partícula do pó ou das gotículas se encontra tipicamente na faixa

de 0,5-10 μm , ou pode ser de cerca de 1-5 μm , para assegurar a entrega na árvore brônquica. Para administração nasal, pode ser usado um tamanho de partícula na faixa de 10-500 μm para assegurar a retenção na cavidade nasal.

[00235] Os inaladores de dose calibrada são dispensadores pressurizados de aerossóis contendo tipicamente uma formulação de uma suspensão ou solução do princípio ativo em um propulsor liquefeito. Durante o uso, estes dispositivos descarregam a formulação através de uma válvula adaptada para entregar um volume calibrado, tipicamente de 10 a 150 μm , de modo a produzir um *spray* de partículas finas contendo o princípio ativo. Os propulsores adequados incluem certos compostos de clorofluorocarbono, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano e suas misturas. A formulação pode adicionalmente conter um ou mais co-solventes, por exemplo, tensoativos em etanol tais como ácido oleico ou trioleato de sorbitana, antioxidantes e agentes aromatizantes adequados.

[00236] Os nebulizadores são dispositivos comercialmente disponíveis que transformam soluções ou suspensões do princípio 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 princípio ativo em um veículo líquido e compreendem até 40% p/p da formulação, preferencialmente menos de 20% p/p. O veículo é tipicamente água ou uma solução alcoólica aquosa diluída, preferencialmente tornada isotônica com fluidos corporais pela adição, por exemplo, de cloreto de sódio. Aditivos opcionais incluem conservantes se a formulação não for preparada de forma estável, por exemplo, hidroxibenzoato de metila, antioxidantes, agentes

aromatizantes, óleos voláteis, agentes tamponantes e tensioativos.

[00237] As formulações adequadas para administração por insuflação incluem pós finamente triturados que podem ser entregues 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*, sendo o pó entregue por meio do ar extraído através do dispositivo após inalação ou por meio de uma bomba operada manualmente. O pó empregado no insuflador consiste simplesmente no princípio ativo ou em uma mistura de pós compreendendo o princípio ativo, um diluente adequado para o pó, tal como lactose e um tensioativo opcional. O princípio ativo compreende tipicamente de 0,1 a 100 % p/p da formulação.

[00238] Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo, como princípio ativo, um composto da invenção conjuntamente, e/ou à mistura, com pelo menos um veículo ou diluente farmacêutico. Estas composições farmacêuticas podem ser usadas na prevenção ou tratamento das doenças ou condições patológicas acima expostas.

[00239] O veículo é farmacêuticamente aceitável e tem de ser compatível com isto é, 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 princípio ativo. Se desejado, outros ingredientes fisiologicamente ativos também podem ser incorporados nas composições farmacêuticas da invenção.

[00240] Adicionalmente aos ingredientes especificamente mencionados acima, as formulações da presente invenção 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.

[00241] Em uma das modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo os compostos de fórmula I e Ia-Ic, e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Métodos de Tratamento

[00242] Os compostos da invenção são úteis para terapia em indivíduos tais como mamíferos, incluindo humanos. Em particular, os compostos da invenção são úteis em um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, a doença ou condição patológica é mediada pelo FXR (p.ex., o FXR desempenha um papel no início ou progresso da doença ou condição patológica). Em uma modalidade, a doença ou condição patológica é mediada pela diminuição da atividade do FXR. Em uma modalidade, a doença ou condição patológica é selecionada de uma doença cardiovascular, doença hepática crônica, transtorno lipídico, doença gastrointestinal, doença renal, doença metabólica, câncer e doença neurológica.

[00243] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença cardiovascular em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método

para tratar uma doença cardiovascular. Em uma modalidade, a doença cardiovascular é selecionada de aterosclerose, arteriosclerose, dislipidemia, hipercolesteremia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

[00244] 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, isto é, um nível elevado de colesterol; (2) hipertrigliceridemia, isto é, um nível elevado de triglicerídeos; e (3) hiperlipidemia combinada, isto é, uma combinação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

[00245] 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).

[00246] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método selecionado de redutor dos níveis de colesterol ou modulador do metabolismo do colesterol, catabolismo, absorção de colesterol alimentar e transporte reverso de colesterol em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00247] Em uma outra modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença que afeta os níveis de colesterol, triglicerídeos ou ácidos biliares em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00248] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método

para reduzir os triglicéridos em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00249] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir um estado patológico associado a um nível elevado de colesterol em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar um estado patológico associado a um nível elevado de colesterol em um indivíduo. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir um estado patológico associado a um nível elevado de colesterol em um indivíduo. Em uma modalidade, o estado patológico é selecionado de doença arterial coronariana, angina de peito, doença da artéria carótida, acidente vascular cerebral, arteriosclerose cerebral e xantoma.

[00250] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir um transtorno lipídico em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar um transtorno lipídico. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir um transtorno lipídico.

[00251] Os transtornos lipídicos são o termo para anormalidades no colesterol e triglicéridos. As anormalidades lipídicas estão associadas a um aumento do risco de doença vascular, e especialmente de ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais. As anormalidades

nos transtornos lipídicos são uma combinação de pré-disposição genética bem como da natureza da ingestão alimentar. Muitos transtornos lipídicos estão associados a se ter excesso de peso. Os transtornos lipídicos também podem estar associados a outras doenças incluindo diabetes, síndrome metabólica (por vezes denominada síndrome de resistência à insulina), hipotireoidismo ou ser resultado de certas medicações (tais como as usadas para regimes de antirrejeição em pessoas submetidas a transplantes).

[00252] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir um ou mais sintomas de uma doença que afete o metabolismo lipídico (isto é, lipodistrofia) em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar um ou mais sintomas de uma doença que afeta o metabolismo lipídico. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir um ou mais sintomas de uma doença que afeta o metabolismo lipídico.

[00253] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para diminuir a acumulação lipídica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00254] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença hepática crônica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método

para tratar uma doença hepática crônica. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma doença hepática crônica. Em uma modalidade, a doença hepática crônica é selecionada de cirrose biliar primária (PBC), xantomatose cerebrotendinosa (CTX), colangite esclerosante primária (PSC), colestase induzida por fármacos, colestase intra-hepática da gravidez, colestase associada a nutrição parenteral (PNAC), colestase associada a supercrescimento bacteriano ou a sépsis, hepatite autoimune, hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença do enxerto contra hospedeiro associada a transplante hepático, regeneração do fígado transplantado com doador vivo, fibrose hepática congênita, coledocolitíase, doença hepática granulomatosa, malignidade intra ou extra-hepática, síndrome de Sjogren, Sarcoidose, doença de Wilson, doença de Gaucher, hemocromatose e deficiência de alfa-1-antitripsina.

[00255] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir um ou mais sintomas de colestase, incluindo complicações de colestase em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar um ou mais sintomas de colestase. Em uma modalidade, a invenção se refere à prevenção de um ou mais sintomas de colestase.

[00256] A colestase é tipicamente provocada por fatores no interior do fígado (intra-hepáticos) ou fora do fígado (extra hepáticos), e conduz à acumulação 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

generalizado de pequenos dutos ou por transtornos tais como hepatite, que prejudicam a capacidade do corpo para eliminar a bÍlis. A colestase intra-hepática também pode ser provocada pela 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. Também pode ocorrer como uma complicação de cirurgia, lesão grave, fibrose cística, infecção, ou alimentação intravenosa, ou ser induzida por fármacos. A colestase também pode ocorrer como uma complicação da gravidez, e se desenvolve frequentemente durante o segundo e terceiro trimestres.

[00257] A colestase extra-hepática é mais frequentemente provocada por coledocolítíase (Pedras do Duto Biliar), estrituras 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.

[00258] Um composto da invenção pode ser usado para tratar ou prevenir 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 que surge de infecção por Hepatite C, doença hepática colestática crônica tal como cirrose biliar primária (PBC) e colangite esclerosante primária (PSC).

[00259] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para potenciar a regeneração hepática em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, o método é potenciador da

regeneração hepática para transplante hepático.

[00260] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma fibrose em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma fibrose. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma fibrose.

[00261] Consequentemente, tal como aqui usado, o termo fibrose se refere a todos os transtornos fibróticos reconhecidos, incluindo a 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 agentes quimioterápicos. Tal como aqui usado, o termo "fibrose de um órgão" inclui, mas não se limita a, fibrose hepática, fibrose renal, fibrose pulmonar e fibrose intestinal. "Fibrose traumática" inclui, mas não se limita a, fibrose derivada de cirurgia (cicatrização cirúrgica), trauma físico acidental, queimaduras e cicatrização hipertrófica.

[00262] Tal como aqui usada, a "fibrose hepática" inclui a fibrose hepática devida a qualquer causa, incluindo mas não se limitando a fibrose hepática induzida por vírus tal como a devida ao vírus da hepatite B ou C; exposição ao álcool (doença hepática alcoólica), certos compostos farmacêuticos incluindo mas não se limitando ao metotrexato, alguns agentes quimioterápicos e ingestão crônica de compostos com arsênio ou vitamina A em megadoses, estresse oxidativo, terapia de radiação contra o câncer ou certos compostos 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 atual para a fibrose hepática é principalmente dirigida à remoção do agente causador, p.ex., remoção do excesso de ferro (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 os corticosteroides e a colchicina são também conhecidos para uso no tratamento da inflamação, podendo levar a fibrose hepática. Tal como se sabe na técnica, a fibrose hepática pode ser clinicamente classificada em cinco fases de gravidade (S0, S1, S2, S3 e S4), normalmente com base no exame histológico de uma amostra de biópsia. S0 indica ausência de fibrose, enquanto que S4 indica cirrose. Embora existam vários critérios para o estadiamento da gravidade da fibrose hepática, em geral as fases iniciais da fibrose são identificadas por áreas localizadas, discretas, de cicatrizes em uma porta (zona) do fígado, enquanto que as fases tardias da fibrose são identificadas por fibrose em ponte (cicatrizes que cruzam zonas do fígado).

[00263] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir a fibrose de um órgão em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a fibrose é fibrose hepática.

[00264] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença gastrointestinal em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente

aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença gastrointestinal. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma doença gastrointestinal. Em uma modalidade, a doença gastrointestinal é selecionada de doença inflamatória do intestino (IBD), síndrome do intestino irritável (IBS), supercrescimento bacteriano, má absorção, colite pós-irradiação e colite microscópica. Em uma modalidade, a doença inflamatória do intestino é selecionada de doença de Chron e colite ulcerativa.

[00265] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença renal em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença renal. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma doença renal. Em uma modalidade, a doença renal selecionada é selecionada de nefropatia diabética, glomerulosclerose segmentar focal (FSGS), nefrosclerose hipertensiva, glomerulonefrite crônica, glomerulopatia crônica do transplante, nefrite intersticial crônica e doença renal policística.

[00266] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença metabólica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença renal. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma 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 a diabetes do tipo I. Em uma modalidade, a diabetes mellitus é a diabetes do tipo II.

[00267] A diabetes mellitus, comumente denominada diabetes, se refere a uma doença ou condição patológica que é geralmente caracterizada por defeitos metabólicos na produção e utilização da glucose, que resulta em incapacidade para manter níveis sanguíneos apropriados de açúcar no corpo.

[00268] No caso da diabetes do tipo II, a doença é caracterizada por resistência à insulina, em que a insulina perde a sua capacidade para exercer os seus efeitos biológicos ao longo de uma ampla faixa de concentrações. Esta resistência à responsividade à insulina resulta em ativação insuficiente da insulina na absorção de glucose, oxidação e armazenamento nos músculos, e repressão inadequada da insulina na lipólise em tecidos adiposos e na produção e segregação de glucose no fígado. A condição patológica resultante é a glucose elevada no sangue, a qual é denominada "hiperglicemia". A hiperglicemia descontrolada está associada a mortalidade aumentada e prematura devido a um aumento do risco 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 coronariana. Por conseguinte, o controle da homeostase da glucose é uma abordagem criticamente importante para o tratamento da diabetes.

[00269] Colocou-se a hipótese da resistência à insulina unificar o agrupamento da hipertensão, intolerância à glucose, hiperinsulinemia, aumento dos níveis de triglicérides e diminuição do colesterol HDL e

obesidade central e global. A associação da resistência à insulina com a intolerância à glucose, um aumento das concentrações dos triglicérides no plasma e uma diminuição do colesterol de lipoproteínas de alta 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 do tipo 1, foi referida como "Síndrome X". Consequentemente, são fornecidos métodos para tratar ou prevenir quaisquer transtornos relacionados com resistência à insulina, incluindo o grupo de estados patológicos, condições patológicas ou transtornos que constituem a "Síndrome X". Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir a síndrome metabólica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar a síndrome metabólica. Em uma outra modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir a síndrome metabólica.

[00270] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir o câncer em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar o câncer. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir o câncer. Em uma modalidade, o câncer é selecionado de carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer renal, câncer prostático, 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 prostático. 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.

[00271] Em uma outra modalidade, pelo menos um de um agente selecionado de Sorafenibe, Sunitinibe, Erlotinibe, ou Imatinibe é coadministrado com o composto da invenção para tratar o câncer. Em uma modalidade, pelo menos um de um agente selecionado de abarelix, aldeleucina, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, bevacizumabe, capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, doxorubicina, erlotinibe, exemestano, 5-fluorouracila, fulvestrante, gemcitabina, acetato de goserelina, irinotecano, ditosilato de lapatinibe, letozol, leucovorina, levamisol, oxaliplatina, paclitaxel, panitumumabe, pemetrexede dissódico, profímero de sódio, tamoxifeno, topotecano e trastuzumabe é coadministrado com o composto da invenção para tratar o câncer.

[00272] O tratamento apropriado para os cânceres depende do tipo de célula da qual o tumor derivou, da fase e gravidade da malignidade, e da anormalidade genética que contribui para o tumor.

[00273] Os sistemas de estadiamento do câncer descrevem a extensão da progressão do câncer. Em geral, os sistemas de estadiamento descrevem quão longe o tumor se espalhou, e colocam

os pacientes com prognóstico e tratamento semelhante no mesmo grupo de estadiamento. Em geral, há prognósticos piores para tumores que se tornaram invasivos ou metastizados.

[00274] Em um tipo de sistema de estadiamento, os casos são agrupados em quatro fases, denotadas por números romanos I a IV. Na fase I, os cânceres estão frequentemente localizados e são normalmente curáveis. Os cânceres nas fase II e IIIA estão normalmente mais avançados e podem ter invadido os tecidos circundantes e se espalhado para os nódulos linfáticos. Os cânceres na fase IV incluem cânceres metastáticos que se espalharam para locais fora dos nódulos linfáticos.

[00275] Um outro sistema de estadiamento é o estadiamento TNM, o qual representa as categorias: Tumor, Nódulos e Metástases. Neste 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 a representar a malignidade que não tem atividade invasiva e 4 a representar uma malignidade que invadiu outros órgãos, por extensão a partir do sítio original. N classifica a extensão do envolvimento do nódulo linfático, com 0 a representar uma malignidade sem qualquer envolvimento dos nódulos linfáticos e 4 a representar uma malignidade com envolvimento extensivo dos nódulos linfáticos. M classifica a extensão das metástases de 0 até 1, com 0 a representar uma malignidade sem quaisquer metástases e 1 a representar uma malignidade com metástases.

[00276] Estes sistemas de estadiamento ou variações destes sistemas de estadiamento ou outros sistemas de estadiamento adequados podem ser usados para descrever um tumor tal como um carcinoma hepatocelular. Estão disponíveis apenas algumas opções para o tratamento do câncer hepatocelular, dependendo da fase e características do câncer. Os tratamentos incluem cirurgia, tratamento

com Sorafenibe e terapias alvejadas. Em geral, a cirurgia é a primeira linha de tratamento para o câncer hepatocelular localizado em fase inicial. Podem ser usados sistemas de tratamento adicionais para tratar tumores invasivos e metastáticos.

[00277] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir cálculos biliares em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar os cálculos biliares. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir os cálculos biliares.

[00278] Um cálculo biliar é uma concreção cristalina formada na vesícula biliar por acréscimo 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, provocando potencialmente uma obstrução denominada íleo biliar. A presença de cálculos biliares na vesícula biliar pode levar a colecistite aguda, uma condição patológica inflamatória caracterizada pela retenção de bÍlis na vesícula biliar e frequentemente infecção secundária por micro-organismos intestinais, predominantemente *Escherichia coli*, e espécies de Bacteroides.

[00279] A presença de cálculos biliares em outras partes do trato biliar pode provocar obstrução nos dutos biliares, o que pode levar a condições patológicas sérias tais como colangite ascendente e pancreatite.

[00280] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença de cálculos renais de colesterol em

um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença de cálculos renais de colesterol. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma doença de cálculos renais de colesterol.

[00281] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar ou prevenir uma doença neurológica em um indivíduo, compreendendo a administração ao indivíduo com necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou de um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para tratar uma doença neurológica. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método para prevenir uma doença neurológica. Em uma modalidade, a doença neurológica é um acidente vascular cerebral.

[00282] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método tal como aqui descrito e ainda no qual o composto é administrado por uma via selecionada de oral, parenteral, intramuscular, intranasal, sublingual, intratraqueal, inalação, ocular, vaginal, retal e intracerebroventricular. Em uma modalidade, a via é a oral.

[00283] Em uma modalidade, o composto utilizado em um ou mais dos métodos aqui descritos é um agonista do FXR. Em uma modalidade, o composto é um agonista seletivo do FXR. Em uma outra modalidade, o composto não ativa o TGR5. Em uma modalidade, o composto não ativa outros receptores nucleares envolvidos em vias metabólicas (p.ex., tal como medido por um ensaio AlphaScreen). Em uma modalidade, esses 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.

[00284] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método de regulação do nível de expressão de um ou mais genes envolvidos na homeostase dos ácidos biliares.

[00285] Em uma modalidade, a invenção se refere a um método de regulação negativa do nível de expressão de um ou mais genes selecionados de CYP7 α 1 e SREBP-IC em uma célula pela administração à célula de um composto da invenção. Em uma modalidade, a invenção se refere a um método de regulação positiva 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 PEPCCK em uma célula pela administração à célula de um composto da invenção.

[00286] A invenção também se refere à fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica (p.ex., uma doença ou condição patológica mediada pelo FXR), em que o medicamento compreende um composto da invenção ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere à fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir qualquer uma das doenças ou condições patológicas aqui descritas acima, em que o medicamento compreende um composto da invenção ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00287] A invenção também se refere a uma composição para uso em um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica (p.ex., uma doença ou condição patológica mediada pelo FXR), em que a composição compreende um composto da invenção ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido

farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a invenção se refere a uma composição para uso em um método para tratar ou prevenir qualquer uma das doenças ou condições patológicas aqui descritas acima, em que a composição compreende um composto da invenção ou um seu sal, solvato, ou conjugado de aminoácido farmaceuticamente aceitável.

[00288] Os métodos da invenção compreendem a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção. Tal como aqui usado, o termo "quantidade eficaz" se refere a uma quantidade de um composto da invenção que é suficiente para se alcançar o efeito referido.

[00289] Consequentemente, uma quantidade eficaz de um composto da invenção usado em um método para a prevenção ou tratamento de doenças ou condições patológicas mediadas pelo FXR será uma quantidade suficiente para prevenir ou tratar a doença ou condição patológica mediada pelo FXR.

[00290] De modo semelhante, uma quantidade eficaz de um composto da invenção para uso em um método para a prevenção ou tratamento de uma doença hepática colástica ou para aumentar o fluxo biliar, será uma quantidade suficiente para aumentar o fluxo biliar para o intestino.

[00291] A quantidade do composto da invenção que é necessária para se alcançar o efeito biológico desejado irá depender de um número de fatores tais como o uso para o qual se destina, o meio de administração e o destinatário, e estará, em última análise, ao critério do médico assistente ou do veterinário. Em geral, uma dose diária típica para o tratamento de uma doença e condição patológica mediada pelo FXR, por exemplo, pode se esperar que caia na faixa 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. Seriam aplicáveis dosagens semelhantes para o tratamento de outras doenças, condições patológicas e terapias, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças hepáticas colestáticas.

[00292] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic ou de um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, e em que a doença ou condição patológica é mediada pelo FXR.

[00293] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é selecionada de uma doença cardiovascular, doença hepática crônica, transtorno lipídico, doença gastrointestinal, doença renal, doença metabólica, câncer e doença neurológica.

[00294] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é uma doença cardiovascular selecionada de aterosclerose, arteriosclerose, dislipidemia, hipercolesteremia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

[00295] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é uma doença hepática crônica selecionada de

cirrose biliar primária (PBC), xantomatose cerebrotendinosa (CTX), colangite esclerosante primária (PSC), colestase induzida por fármacos, colestase intra-hepática da gravidez, colestase associada a nutrição parenteral (PNAC), colestase associada a supercrescimento bacteriano ou a sépsis, hepatite autoimune, hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença do enxerto contra hospedeiro associada a transplante hepático, regeneração do fígado transplantado com doador vivo, fibrose hepática congênita, coledocolitíase, doença hepática granulomatosa, malignidade intra ou extra-hepática, síndrome de Sjogren, Sarcoidose, doença de Wilson, doença de Gaucher, hemocromatose e deficiência de alfa-1-antitripsina.

[00296] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é uma doença gastrointestinal selecionada de doença inflamatória do intestino (IBD), síndrome do intestino irritável (INS), supercrescimento bacteriano, má absorção, colite pós-radiação e colite microscópica.

[00297] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença inflamatória do intestino é a doença de Crohn ou a colite ulcerativa.

[00298] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a

administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é uma 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.

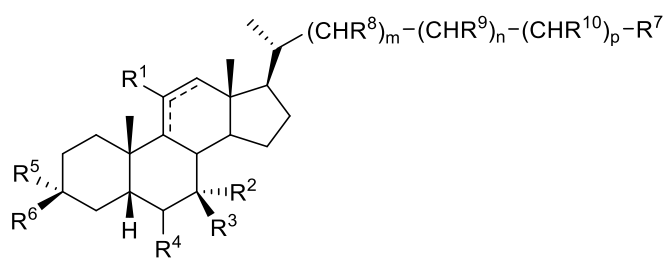
[00299] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é uma doença metabólica selecionada de resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes mellitus, diabetes e obesidade.

[00300] Em uma das modalidades, a presente invenção comprova um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição patológica em um indivíduo com necessidade do mesmo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto de fórmula I ou Ia-Ic, em que a doença é um câncer selecionado de carcinoma hepatocelular, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer renal, câncer prostático, câncer adrenal, câncer pancreático, câncer da mama, câncer da bexiga, câncer das glândulas salivares, câncer ovárico, câncer do corpo uterino e câncer do pulmão.

Síntese dos Compostos da Invenção

[00301] Os Esquemas e Exemplos que se seguem são ilustrativos e não devem ser interpretados de modo algum como limitativos do escopo da invenção.

[00302] A presente invenção fornece um método de síntese de compostos de Fórmula I,



(I),

[00303] ou de um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável, em que R¹-R¹⁰, m, n, p, e --- são tais como aqui descritos.

[00304] Os processos sintéticos da invenção podem tolerar uma ampla variedade de grupos funcionais; por conseguinte, podem ser usados vários materiais de partida substituídos. Os processos fornecem geralmente o composto final desejado no final ou perto do final do processo global, embora possa ser desejável em certos casos converter adicionalmente o composto em um seu sal, solvato ou conjugado de aminoácido farmacologicamente aceitável.

[00305] Os compostos da invenção podem ser preparados em uma variedade de modos usando materiais de partida comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura, ou a partir de intermediários prontamente preparados, empregando métodos e procedimentos sintéticos padrão conhecidos dos peritos na técnica, ou que serão evidentes para o perito na técnica à luz dos ensinamentos no presente documento. Os métodos e procedimentos sintéticos padrão para a preparação de moléculas orgânicas e transformações de grupos funcionais e manipulações podem ser obtidos a partir da literatura científica relevante ou a partir de livros de texto padrão na área. Embora não limitados a qualquer uma ou a várias fontes, os textos clássicos tais como Smith, M. B., March, J., March's "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5ª edição, John Wiley & Sons: Nova Iorque, 2001; e Greene, T.W., Wuts, P.G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1999, aqui incorporados como referência, são

livros de texto de referência úteis e reconhecidos de síntese orgânica, conhecidos dos especialistas na técnica. As descrições que se seguem de métodos sintéticos são concebidas para ilustrar, mas não para limitar, procedimentos gerais para a preparação dos compostos da presente invenção.

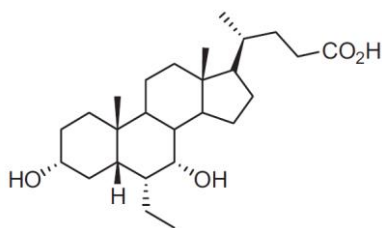
[00306] Todas as abreviaturas usadas neste pedido são encontradas em "Protective Groups in Organic Synthesis" por John Wiley & Sons, Inc., ou no MERCK INDEX por MERCK & Co., Inc., ou em outros livros de química ou catálogos químicos fornecidos por vendedores de produtos químicos tais como a Aldrich, ou de acordo com a utilização conhecida na técnica.

[00307] O processo sintético para dar origem aos compostos da invenção pode ser usado de acordo com os procedimentos estabelecidos abaixo nos Esquemas 1-6.

Farmacologia dos Compostos da Invenção

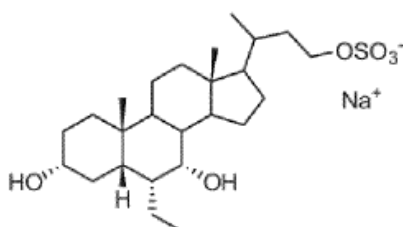
[00308] Em geral, o potencial de um composto da invenção como candidato a fármaco pode ser testado usando vários ensaios conhecidos na técnica. Por exemplo, para a validação *in vitro* do FXR, a sua atividade e seletividade podem ser avaliadas usando um AlphaScreen (ensaio bioquímico); a expressão genética pode ser avaliada usando uma RT-PCR (gene-alvo do FXR); e a citotoxicidade (p.ex., HepG2) pode ser avaliada usando o teor de ATP, liberação de LDH e a ativação da Caspase-3. Para a validação *in vitro* do TGR5, a sua atividade e seletividade podem ser avaliadas usando um HTR-FRET (ensaio à base de células); a expressão genética pode ser avaliada usando uma RT-PCR (gene-alvo do TGR5 (isto é, cFOS)); e a citotoxicidade (p.ex., HepG2) pode ser avaliada usando o teor de ATP, liberação de LDH e a ativação da Caspase-3. Os compostos que se seguem podem ser usados como controles nos exemplos abaixo.

[00309] Tal como aqui usado, o Composto A é



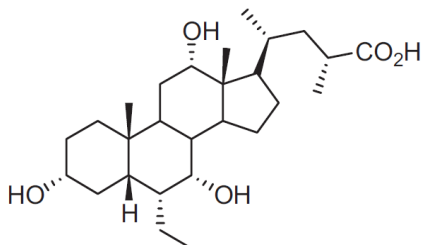
[00310] também conhecido como ácido obeticólico, INT-747, 6-ECDCA, ácido 6-alfa-etilchenodesoxicólico, ou ácido 6 α -etil-3 α ,7 α -di-hidróxi-5 β -colan-24-oico.

[00311] Tal como aqui usado, o Composto B é



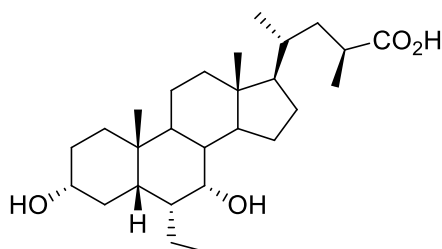
[00312] também conhecido como INT-767 ou sal de 6 α -etil-3 α ,7 α ,23-tri-hidróxi-24-nor-5 β -colano-23-sulfato de sódio.

[00313] Tal como aqui usado, o Composto C é



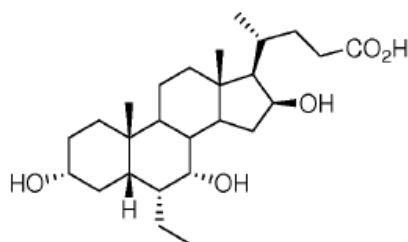
[00314] também conhecido como INT-777 ou ácido 6 α -etil-23(S)-metil-3 α ,7 α ,12 α tri-hidróxi-5 β -colan-24-oico.

[00315] Tal como aqui usado, o Composto D é

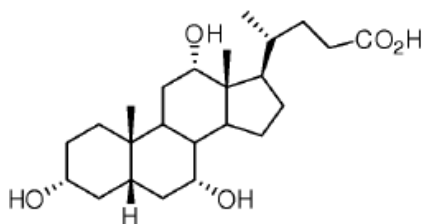


[00316] também conhecido como ácido 6 α -etil-23(R)-metilchenodesoxicólico, e S-EMCDCA.

[00317] Tal como aqui usado, o Composto E é

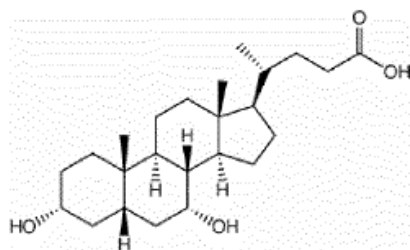


[00318] Tal como aqui usado, o ácido cólico é



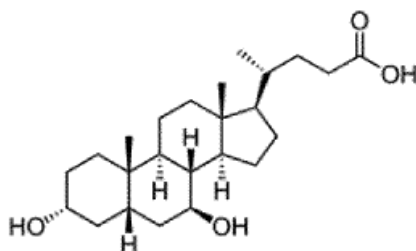
[00319] também conhecido como CA.

[00320] Tal como aqui usado, o ácido chenodesoxicólico é



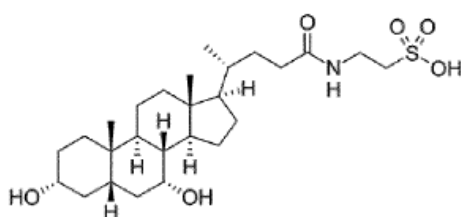
[00321] também conhecido como CDCA.

[00322] Tal como aqui usado, o ácido ursodesoxicólico é



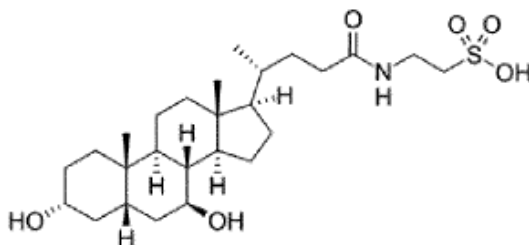
[00323] também conhecido como UDCA.

[00324] Tal como aqui usado, o ácido taurochenodesoxicólico é



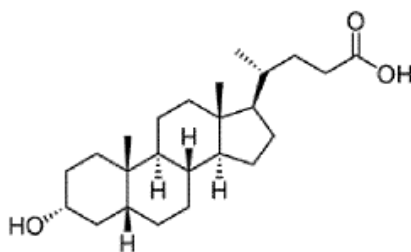
[00325] também conhecido como TCDCA.

[00326] Tal como aqui usado, o ácido tauroursodesoxicólico é



[00327] também conhecido como TUDCA.

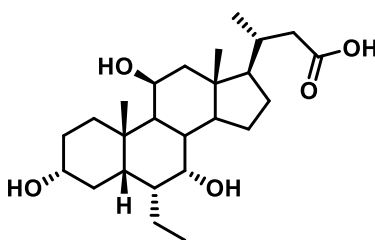
[00328] Tal como aqui usado, o ácido litocólico é



[00329] também conhecido como LCA.

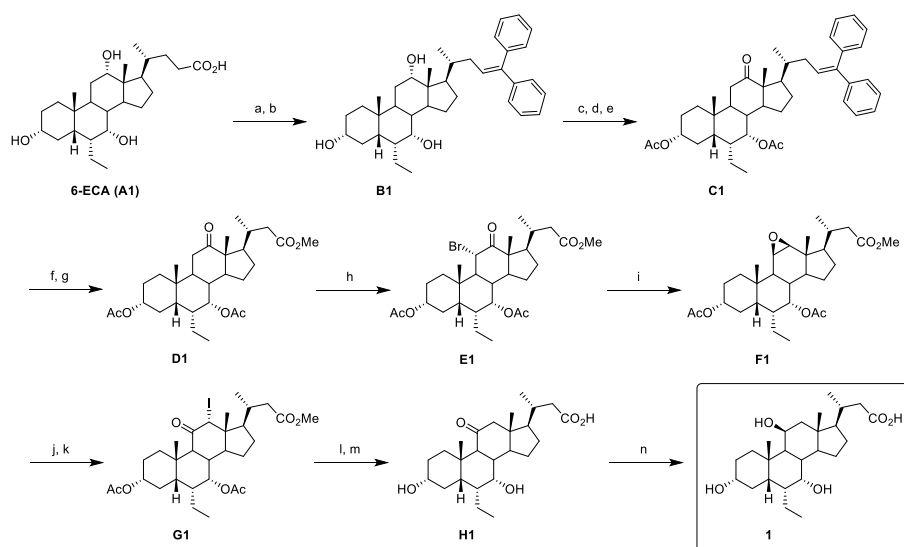
EXEMPLOS

Exemplo 1. Síntese do ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oico (Composto 1)



[00330] O Composto 1 foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Esquema 1, e a partir do ácido 6-etil-cólico (6-ECA, Composto A1) como material de partida. O composto A1 foi preparado por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o Composto A1 pode ser preparado pelos procedimentos descritos em Pellicciari, R., *et al.*, J. Med. Chem. 2009, 52, 7958-7961.

Esquema 1.



[00331] Esquema 1. *Reagentes e condições:* a) MeOH, *p*-TSA, ultrassons; b) PhMgBr em Et₂O, THF, refluxo; HCl, EtOH, refluxo seguido de temperatura ambiente; c) MeOAc, *p*-TSA, refluxo; d) PCC, CH₂Cl₂; e) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; f) NaIO₄, H₂O, H₂SO₄, RuCl₃, MeCN, EtOAc; g) MeOH, *p*-TSA, refluxo; h) Br₂, benzeno, 30 °C; i) NaBH₄, NaOAc, piridina, 25 °C; j) HI, AcOH; k) CrO₃, AcOH; l) Zn em pó, NaOAc, AcOH, refluxo; m) NaOH, MeOH, H₂O, refluxo; e n) NaBH₄, THF, H₂O.

3α,7α,12α-Tri-hidróxi-6α-etil-5β-bisnorcolanildifeniletileno

(Composto B1):

[00332] Uma solução de Composto **A1** (8 g, 18,32 mmol) e ácido *para*-toluenossulfônico (*p*-TSA) (352 mg, 1,83 mmol) em MeOH (200 mL) foi tratada sob ultrassons durante 3 h. A mistura foi concentrada sob vácuo, diluída com CHCl₃, e lavada com uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para se obter 7,96 g de derivado 6α-etilcolato de metila. O éster metílico assim formado (17,66 mmol) foi dissolvido em THF destilado de fresco (80 mL) e a mistura aquecida até 50 °C com agitação magnética e atmosfera de argônio. Adicionou-se então de seguida gota-a-gota PhMgBr em Et₂O (176,6 mmol) e a mistura

resultante foi refluxada durante 14 h. A suspensão foi tratada com HCl aquoso (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 120 mL). As camadas orgânicas coletadas foram lavadas com uma solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O óleo resultante foi tratado com 160 mL de HCl:EtOH (3:1, v/v), refluxado durante 3 h e agitado à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o EtOH sob vácuo e se extraiu a mistura com EtOAc (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para se obter o produto desejado **B1** com 76% de rendimento (7,7 g, 13,85 mmol).

3 α ,7 α -Diacetóxi-12-oxo-6 α -etil-5 β -bisorcolanildifeniletileno

(Composto C1):

[00333] Uma solução de Composto **B1** (7,7 g, 13,85 mmol) e *p*-TSA (266 mg, 1,38 mmol) em MeOAc (70 mL) foi refluxada durante 2 d. A mistura foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo para dar 8,15 g de 3 α -acetóxi-7 α ,12 α -di-hidróxi-6 α -etil-5 β -bisorcolanildifeniletileno. O produto impuro (8,18 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ seco (270 mL). Adicionou-se clorocromato de piridínio (PCC) (2,95 g) e a mistura foi agitada durante 4 h. A suspensão marrom resultante foi filtrada, tratada com HCl aquoso, e a camada orgânica lavada com H₂O e solução saturada de cloreto de sódio. Depois de ser seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida, o produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para se obter 5,6 g (9,39 mmol) do derivado 12-oxo desejado. O intermediário foi então dissolvido em CH₂Cl₂ (80 mL), tratado com Ac₂O (4,5 mL, 46,95 mmol), Bi(OTf)₃ (306 mg, 0,469 mmol), e agitado

durante 40 min. A suspensão assim obtida foi filtrada e acidificada com HCl aquoso. A fase orgânica foi lavada com H₂O e solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto impuro foi filtrado em uma camada de sílica-gel para se obter 5,3 g (8,29 mmol) de Composto **C1** com 60% de rendimento.

3 α ,7 α -Diacetóxi-12-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metila (Composto D1):

[00334] Agitou-se NaIO₄ (15,97 g, 74,66 mmol) em 15 mL de H₂O e H₂SO₄ 2 N (2,4 mL). Após 1 h, a solução foi resfriada a 0 °C, se adicionou RuCl₃ (85,9 mg, 0,415 mmol) e agitou magneticamente a mistura durante 1 h. Adicionou-se MeCN (23,5 mL) como transferência de fase e após 5 min se gotejou uma solução de Composto **C1** (5,3 g, 8,29 mmol) em EtOAc (32,5 mL) e deixou reagir durante 1 h. A mistura foi separada por filtração, vertida para dentro de H₂O, e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi filtrado através de uma camada de sílica-gel para dar 5,33 g de derivado ácido 6 α -etil-24-nor-cólico, o qual foi dissolvido em MeOH (90 mL), tratado sob ultrassons na presença de *p*-TSA (160 mg, 0,829 mmol) durante 3 h e depois refluxado durante 1 h. A mistura foi concentrada sob vácuo, diluída com CHCl₃, e lavada com uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para dar o Composto **D1** com 86% de rendimento (3,73 g, 7,19 mmol).

11 α -Bromo-3 α ,7 α -diacetóxi-12-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metila (Composto E1):

[00335] Uma solução de Br₂ em benzeno anidro (2 M, 4,67 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução de Composto **D1** (3,73 g, 7,19

mmol) em benzeno (156 mL). Deixou-se a solução vermelha resultante reagir a 30 °C sob atmosfera de argônio durante 3 dias. A mistura foi vertida para dentro de uma solução aquosa de Na₂S₂O₃ e a suspensão amarela extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas coletadas foram lavadas com H₂O e solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para se obter o Composto **E1** como um sólido branco-amarelo (2,65 g, 4,43 mmol).

3 α ,7 α -Diacetóxi-11 β ,12 β -oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metila (Composto F1):

[00336] Adicionu-se NaOAc (2,65 g, 32,81 mmol) e NaBH₄ (808 mg, 21,27 mmol) a uma solução de Composto **E1** (2,65 g, 4,43 mmol) em piridina destilada de fresco (27,5 mL) e se deixou a suspensão reagir a 25 °C sob atmosfera de N₂ durante 14 h. A mistura foi tratada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 80 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, solução saturada de cloreto de sódio, e secas sob vácuo. O óleo impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para se obter 1,52 g (2,85 mmol) de Composto **F1** com 64% de rendimento.

12 α -Iodo-3 α ,7 α -diacetóxi-11-oxo-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oato de metila (Composto G1):

[00337] A uma solução de Composto **F1** (1,52 g, 2,85 mmol) em AcOH (40 mL), se adicionou gota-a-gota HI a 57% (3,6 g, 28,5 mmol) e se deixou a mistura reagir à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi tratada com uma solução aquosa de NaHSO₃, vertida para dentro de H₂O gelada, filtrada, e o sólido resultante dissolvido em AcOH (35 mL). Uma solução de CrO₃ (1,4 g, 14,3 mmol) em AcOH (40 mL) e H₂O (8 mL) foi adicionada gota-a-gota, e a mistura agitou durante 45 min. A reação foi inativada com uma solução aquosa de NaHSO₃ e vertida para dentro de água gelada. A suspensão foi filtrada

e o sólido dissolvido em CHCl_3 . A solução foi então lavada com H_2O , solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para dar o Composto **G1** como um produto puro (1 g, 1,67 mmol).

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

[00338] Adicionou-se NaOAc (3,8 g, 46,76 mmol) e Zn em pó (3,8 g, 58,45 mmol) a uma solução de Composto **G1** (1 g, 1,69 mmol) em AcOH (30 mL) e a suspensão resultante foi refluxada durante 2 h. A mistura foi filtrada e o filtrado tratado com H_2O a 0 °C até à precipitação. O precipitado foi dissolvido em CHCl_3 e a fase aquosa extraída com CHCl_3 (3 x 50 mL). As camadas orgânicas coletadas foram tratadas com uma solução saturada de NaHCO_3 , lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e de seguida concentradas sob vácuo. O produto impuro (880 mg) foi dissolvido em MeOH e H_2O , se adicionou NaOH (25,45 mmol) e refluxou a mistura durante 36 h. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com H_2O e tratada com HCl aquoso. Extraíu-se com CHCl_3 (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo para dar o Composto **H1**.

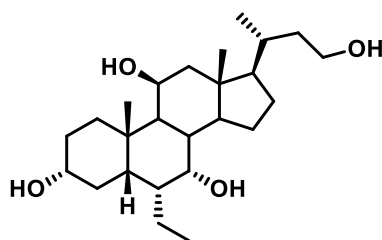
Ácido 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oico (Composto 1):

[00339] A uma solução de Composto **H1** (650 mg, 1,54 mmol) em THF: H_2O (33 mL, 4:1 v/v), se adicionou em porções NaBH_4 (407 mg, 10,78 mmol) a 0 °C e se deixou a suspensão resultante reagir à temperatura ambiente durante 5 h. Depois de ser tratada com H_2O e HCl aquoso, a mistura reacional impura foi extraída com CHCl_3 (3 x 50 mL). As camadas orgânicas coletadas foram lavadas com solução

saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro, e concentradas sob vácuo para dar 650 mg de Composto **1** (1,69 mmol, rendimento quantitativo) (9% de rendimento global de **1**).

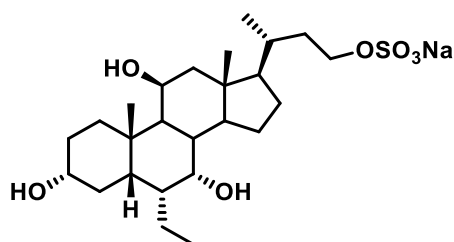
[00340] Composto **1**: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,89 (3H, t, $J = 7,33$ Hz, CH_3 -25), 0,94 (3H, s, CH_3 -18), 1,04 (3H, d, $J = 5,46$ Hz, CH_3 -21), 1,13 (3H, s, CH_3 -19), 3,30-3,35 (1H, m, CH -3), 3,71 (1H, s, CH -7), 4,19 (1H, s, CH -11). ^{13}C -RMN (400 MHz, CD_3OD): 12,0, 14,6, 19,9, 23,5, 24,6, 27,7, 29,1, 31,9, 34,7, 35,2, 36,4, 36,9, 38,3 (2 x), 42,6 (2 x), 42,8, 49,5, 49,9, 52,2, 57,9, 69,0, 71,4, 73,3, 177,7.

Exemplo 2. Síntese do 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (Composto 2)



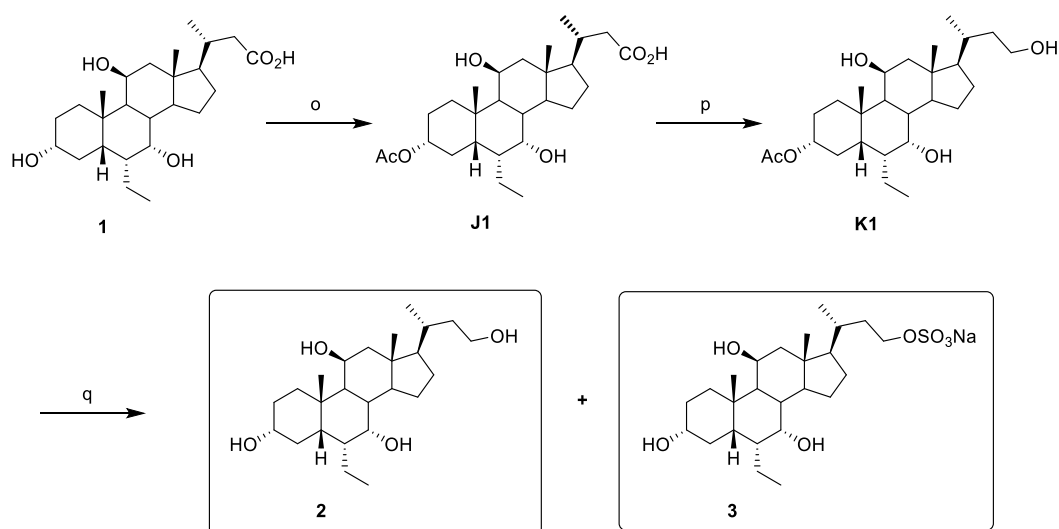
[00341] O Composto **2** foi preparado de acordo com os procedimentos estabelecidos no Esquema 2. O Composto **2** foi preparado a partir do Composto **1** como material de partida.

Exemplo 3. Síntese do sal de 3 α ,7 α ,11 β ,23-tetra-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-O-sulfato de sódio (Composto 3)



[00342] O Composto **3** foi preparado de acordo com os procedimentos estabelecidos no Esquema 2. O Composto **3** foi preparado a partir do Composto **1** como material de partida.

Esquema 2.



[00343] Esquema 2. *Reagentes e condições:* o) Ac_2O , THF, refluxo; p) EtCOCl , Et_3N , THF; NaBH_4 , THF, H_2O ; e q) PyrSO_3 , piridina; NaOH , MeOH , H_2O , refluxo.

Ácido 3 α -acetóxi-7 α ,11 β -di-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-oico
(Composto J1):

[00344] Adicionou-se Ac_2O (2,08 mL, 21,6 mmol) a uma solução de Composto 1 (460 mg, 1,08 mmol) em THF (35 mL) e se refluxou a mistura durante 18 h. A solução resultante foi tratada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel para se obter o Composto J1 (255 mg, 0,548 mmol).

3 α -Acetóxi-7 α ,11 β -di-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol
(Composto K1):

[00345] Deixou-se uma solução de Composto J1 (250 mg, 0,538 mmol), EtCOCl (0,51 mL, 5,326 mmol) e Et_3N (0,81 mL, 5,649 mmol) em THF (7,5 mL) reagir durante 14 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então filtrada, tratada com uma suspensão de NaBH_4 (306 mg, 8,07 mmol) em H_2O (2,5 mL) e agitada durante 2 h. A mistura foi acidificada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 30

mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos com Na_2SO_4 e concentrados sob vácuo. O produto impuro foi filtrado através de uma camada de sílica-gel para dar o Composto **K1** (150 mg, 0,333 mmol).

Sal de 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (2) e 3 α ,7 α ,11 β ,23-tetra-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-O-sulfato de sódio (Composto 3):

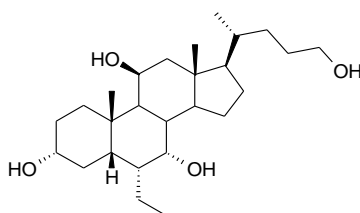
[00346] A uma solução de Composto **K1** (150 mg, 0,333 mmol) em piridina (6 mL), foi adicionado PyrSO_3 (133 mg, 0,832 mmol) e a mistura resultante agitada sob atmosfera de argônio durante 24 h. A mistura reacional foi diluída com H_2O (2 mL) e concentrada a pressão reduzida para remover a piridina. O resíduo foi tratado com uma solução de NaOH (200 mg, 4,995 mmol) em $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10 mL) e refluxado durante a noite. A mistura foi seca sob vácuo para remover o MeOH , diluída com H_2O (2 mL) e lavada com Et_2O (3 x 20 mL): as fases etéreas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro, e purificadas por cromatografia *flash* para dar o 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colan-23-ol (**2**) como um sólido branco puro (55 mg, 0,134 mmol). A fase aquosa alcalina foi filtrada através de uma camada de RP-18 de fase reversa para se obter o Composto **3** como um sólido branco puro (60 mg, 0,117 mmol).

[00347] Composto **2**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH_3 -25, CH_3 -18), 0,97 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,40-3,47 (1H, m, CH -3), 3,62-3,72 (2H, m, CH_2 -23), 3,80 (1H, s, CH -7), 4,25 (1H, d, $J = 2,72$ Hz, CH -11). ^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3): 11,6, 14,4, 18,8, 22,2, 23,8, 27,0, 28,0, 31,1, 32,9, 34,1, 35,3, 35,7, 36,4, 37,1, 38,8, 40,6, 41,6, 47,7, 48,8, 50,9, 56,8, 60,7, 68,8, 71,0, 72,3.

[00348] Composto **3**: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,90-0,94 (6H,

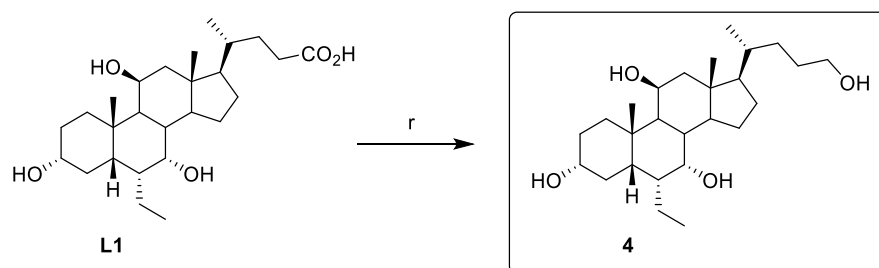
m, CH_3 -25, CH_3 -18), 1,04 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, CH_3 -21), 1,15 (3H, s, CH_3 -19), 3,32-3,40 (1H, m, CH -3), 3,74 (1H, s, CH -7), 4,02-4,08 (2H, m, CH_2 -23), 4,21 (1H, s, CH -11). ^{13}C -RMN (400 MHz, CD_3OD): 12,0, 14,6, 19,1, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 31,9, 34,3, 34,8, 36,4, 36,5, 36,9, 38,3 (x2), 42,6, 42,8, 49,5, 50,0, 52,2, 58,2, 67,2, 69,0, 71,4, 73,3.

Exemplo 4. Síntese do 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-ol (Composto 4)



[00349] **4** foi preparado de acordo com os procedimentos estabelecidos no Esquema 3. A síntese de **4** foi preparada a partir do Composto **L1** como material de partida. O composto **L1** foi preparado por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o Composto **L1** pode ser preparado pelos procedimentos descritos na Publicação U.S. Nº 2014/0371190.

Esquema 3.



[00350] Esquema 3. *Reagentes e condições:* r) $LiAlH_4$, THF, de 0 °C até à temperatura ambiente.

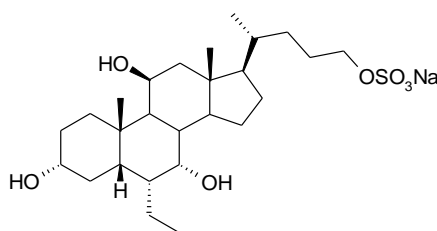
3 α ,7 α ,11 β -Tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-ol (Composto 4):

[00351] Uma solução de Composto **L1** (25 mg, 0,057 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma suspensão de $LiAlH_4$ (21,8 mg, 0,572 mmol) em THF (1 mL) resfriada a 0 °C. Deixou-se a mistura resultante reagir sob atmosfera de argônio e à temperatura

ambiente durante 12 h. A suspensão foi diluída com EtOAc (5 mL), tratada em primeiro lugar com H₂O, de seguida com HCl aquoso, e finalmente extraída com EtOAc (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob vácuo. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* para dar o Composto **4** como um sólido branco puro (21 mg, 0,051 mmol, 90% de rendimento).

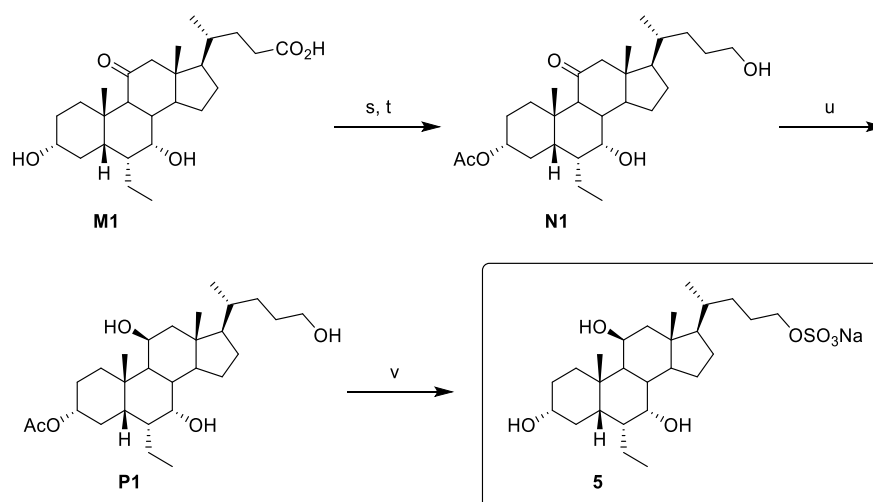
[00352] Composto **4**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH₃-26, CH₃-18), 1,00 (3H, d, *J* = 6,25 Hz, CH₃-21), 1,14 (3H, s, CH₃-19), 3,31-3,40 (1H, m, CH-3), 3,48-3,55 (2H, m, CH₂-24), 3,73 (1H, s, CH-7), 4,19 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD): 12,0, 14,6, 19,2, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 30,3, 31,9, 33,2, 34,8, 36,4, 36,9, 37,2, 38,3 (x2), 42,6, 42,7, 49,5, 50,1, 52,2, 58,1, 63,6, 69,1, 71,4, 73,3.

Exemplo 5. Síntese do sal de 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-O-sulfato de sódio (Composto 5)



[00353] O Composto **5** foi preparado de acordo com os procedimentos estabelecidos no Esquema 4. A síntese do Composto **5** foi preparada a partir do Composto **M1** como material de partida. O composto **M1** foi preparado por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o Composto **M1** pode ser preparado pelos procedimentos descritos na Publicação U.S. N^o 2014/0371190.

Esquema 4.



[00354] Esquema 4. *Reagentes e condições:* s) Ac_2O , NaHCO_3 , THF, refluxo; t) Et_3N , ClCO_2Et , THF, t.a.; NaBH_4 , THF, H_2O ; u) NaBH_4 , THF, H_2O ; e v) PyrSO_3 , piridina; NaOH , MeOH , H_2O .

3 α -Acetóxi-7 α -hidróxi-11-oxo-6 α -etil-5 β -colan-24-ol (Composto N1):

[00355] A uma solução de Composto **M1** (120 mg, 0,27 mmol) em THF destilado de fresco (4 mL), se adicionou NaHCO_3 (417 mg, 4,97 mmol) e Ac_2O (0,47 mL, 4,97 mmol), e se refluxou a suspensão durante 24 h sob atmosfera de argônio. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, tratada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas coletadas foram sequencialmente lavadas com HCl aquoso, água, uma solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de cloreto de sódio, e secas com Na_2SO_4 anidro. Depois de ser concentrado sob pressão reduzida, o produto impuro foi dissolvido em THF destilado de fresco (3 mL), tratado com Et_3N (0,22 mL, 1,54 mmol) e ClCO_2Et (0,14 mL, 1,45 mmol), e se deixou a mistura reagir à temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de argônio. A suspensão foi filtrada, o filtrado tratado com uma suspensão de NaBH_4 (125 mg, 3,30 mmol) em H_2O (1 mL) e agitado durante 3 h. A mistura foi acidificada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e

concentradas sob vácuo. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash*, se obtendo assim o Composto **N1** (70 mg, 0,15 mmol).

3 α -Acetóxi-7 α ,11 β -di-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-ol (Composto P1):

[00356] A uma solução de Composto **N1** (0,15 mmol) em uma mistura binária de THF e H₂O, se adicionou NaBH₄ (3,75 mmol) e agitou a mistura à temperatura ambiente durante 24 h. A suspensão foi tratada com HCl aquoso e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas coletadas foram lavadas com H₂O, solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar o Composto **P1** com rendimento quantitativo.

Sal de 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-5 β -colan-24-O-sulfato de sódio (Composto 5):

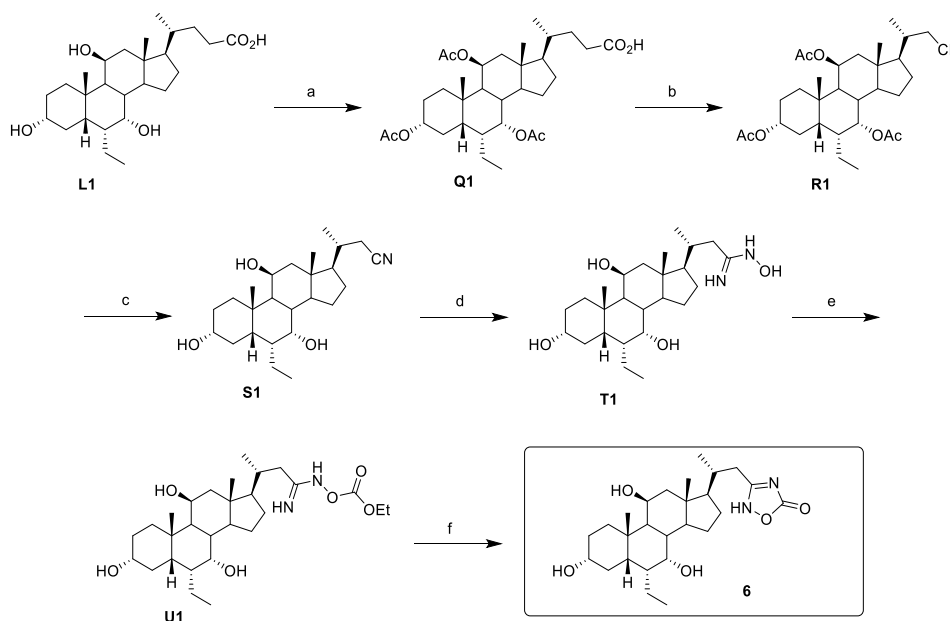
[00357] Adicionou-se PyrSO₃ (48 mg, 0,30 mmol) a uma solução de Composto **P1** (70 mg, 0,15 mmol) em piridina (2,7 mL) e se deixou reagir à temperatura ambiente durante 30 h sob atmosfera de argônio. Removeu-se a piridina sob vácuo e se agitou o resíduo com uma solução de NaOH (60 mg, 1,5 mmol) em uma mistura de MeOH e H₂O durante 3 d. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para evaporar o MeOH, diluída com H₂O (2 mL), e lavada com Et₂O (3 x 10 mL). A fase aquosa alcalina foi filtrada através de uma camada de RP-18 de fase reversa para se obter o Composto **5** (47 mg, 0,085 mmol, 57% de rendimento) como um sólido branco puro.

[00358] Composto **5**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,88-0,92 (6H, m, CH₃-18, CH₃-26), 1,00 (3H, d, J = 6,3 Hz, CH₃-21), 1,14 (3H, s, CH₃-19), 3,32-3,35 (1H, m l, CH-3), 3,72 (1H, s l, CH-7), 3,94-3,97 (2H, m l, CH₂-24), 4,20 (1H, s l, CH-11). ¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD): 12,1, 14,7, 19,1, 23,6, 24,7, 27,1, 27,7, 29,1, 31,9, 33,1, 34,8, 36,4, 36,9,

37,0, 38,3 (x 2), 42,6, 42,7, 49,5, 50,1, 52,2, 58,0, 69,1, 69,7, 71,4, 73,3.

Exemplo 6. Síntese do 3 α ,7 α ,11 β -tri-hidróxi-6 α -etil-22-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23,24-bisnor-5 β -colano (Composto 6)

Esquema 5.



[00359] Esquema 5. *Reagentes e condições:* a) Ac_2O , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 ; b) TFAA, NaNO_2 , TFA; c) NaOH , MeOH ; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 10\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; e) ClCO_2Et , piridina, THF; f) piridina, tolueno.

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

[00360] A uma suspensão de Composto **L1** (660 mg, 1,5 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL), se adicionou Ac_2O (22,7 mmol) e $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0,08 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado tratado com HCl a 37%. A fase orgânica foi lavada com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para se obter **Q1** (820 mg, 1,46 mmol, 96% de rendimento), o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00361] Composto **Q1**: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,76 (3H, s,

CH_3 -18), 0,87-0,90 (6H, m, CH_3 -21, CH_3 -26), 1,04 (3H, s, CH_3 -19), 2,03-2,05 (6H, m, $OCOCH_3$ x2), 2,08 (3H, s, $OCOCH_3$), 4,52-4,61 (1H, m, CH -3), 5,20 (1H, s, CH -7), 5,25 (1H, s, CH -11).

3 α ,7 α ,11 β -Triacetóxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colano-23-nitrila (Composto R1):

[00362] Uma suspensão de Composto **Q1** (820 mg, 1,46 mmol) em TFA (4,6 mL) a 0 °C foi tratada com TFAA (1,55 mL) e agitada a 0 °C durante 45 min. Adicionou-se $NaNO_2$ (4,4 mmol) e a mistura foi reagida a 0 °C durante 45 min e a 50 °C durante mais 45 min. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e vertida para dentro de gelo moído. A fase aquosa foi filtrada sob vácuo e o sólido laranja-amarelo resultante dissolvido em EtOAc (30 mL), lavado com uma solução saturada de $NaHCO_3$, H_2O e solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para se obter o Composto **R1** (770 mg) como um produto impuro que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00363] Composto **R1**: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,76 (3H, s, CH_3 -18), 0,84-0,87 (3H, m, CH_3 -25), 1,02 (3H, s, CH_3 -19), 1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH_3 -21), 2,01 (6H, s, $OCOCH_3$ x2), 2,07 (3H, s, $OCOCH_3$), 4,52-4,61 (1H, m, CH -3), 5,18 (1H, s, CH -7), 5,24 (1H, s, CH -11).

3 α ,7 α ,11 β -Tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-5 β -colano-23-nitrila (Composto S1):

[00364] O Composto **R1** (770 mg) foi dissolvido em MeOH (10 mL) e refluxado durante 3 d com NaOH (1,2 g). Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em $CHCl_3$ (30 mL) e tratado com HCl 1 N. A fase aquosa foi extraída com $CHCl_3$ e as camadas orgânicas combinadas lavadas com H_2O e solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O

produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel usando CH_2Cl_2 e MeOH como solventes eluentes para se obter o Composto **S1** (180 mg, 0,445 mmol) com um grau de pureza elevada.

[00365] Composto **S1**: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,87-0,91 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1,13 (3H, s, CH_3 -19), 1,17 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -21), 3,42-3,50 (1H, m, CH-3), 3,77 (1H, s, CH-7), 4,28 (1H, s, CH-11).

3 α ,7 α ,11 β -Tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-N-hidróxi-5 β -colan-23-amidina (Composto T1):

[00366] Adicionou-se $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (557 mg) e $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2,30 g) a uma solução de Composto **S1** (180 mg, 0,445 mmol) em EtOH (8 mL) e a mistura resultante foi refluxada durante 2 d. A suspensão foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada sob vácuo. O sólido foi lavado com EtOAc e a fase orgânica lavada com H_2O , solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto impuro, contendo o intermediário Composto **T1** desejado, foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00367] Composto **T1**: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,90 (3H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_3 -25), 0,96-0,98 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -21), 1,14 (3H, s, CH_3 -19), 3,31-3,40 (1H, m, CH-3), 3,72 (1H, s, CH-7), 4,20 (1H, s, CH-11).

3 α ,7 α ,11 β -Tri-hidróxi-6 α -etil-24-nor-N[(etoxicarbonil)oxi]-5 β -colan-23-amidina (Composto U1):

[00368] A uma solução de Composto **T1**, (180 mg) em THF (2 mL) e piridina (50 μL , 0,6 mmol) resfriada a 0 °C, se adicionou gota-a-gota uma solução de ClCO_2Et (0,45 mmol) em THF (1 mL) e a suspensão resultante foi agitada sob atmosfera de argônio durante 30 min. A mistura foi tratada com H_2O e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas coletadas foram lavadas com solução saturada de

cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo para fornecer o Composto **U1**, o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00369] Composto **U1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86-0,92 (6H, m, CH₃-25, CO₂CH₂CH₃), 1,00 (3H, d, *J* = 6,1 Hz, CH₃-21), 1,11 (3H, s, CH₃-18), 1,23 (3H, s, CH₃-19), 3,35-3,44 (1H, m, CH-3), 3,77 (1H, s, CH-7), 4,13-4,39 (3H, m, CH-11, CO₂CH₂CH₃), 4,90-5,05 (1H, m, NH).

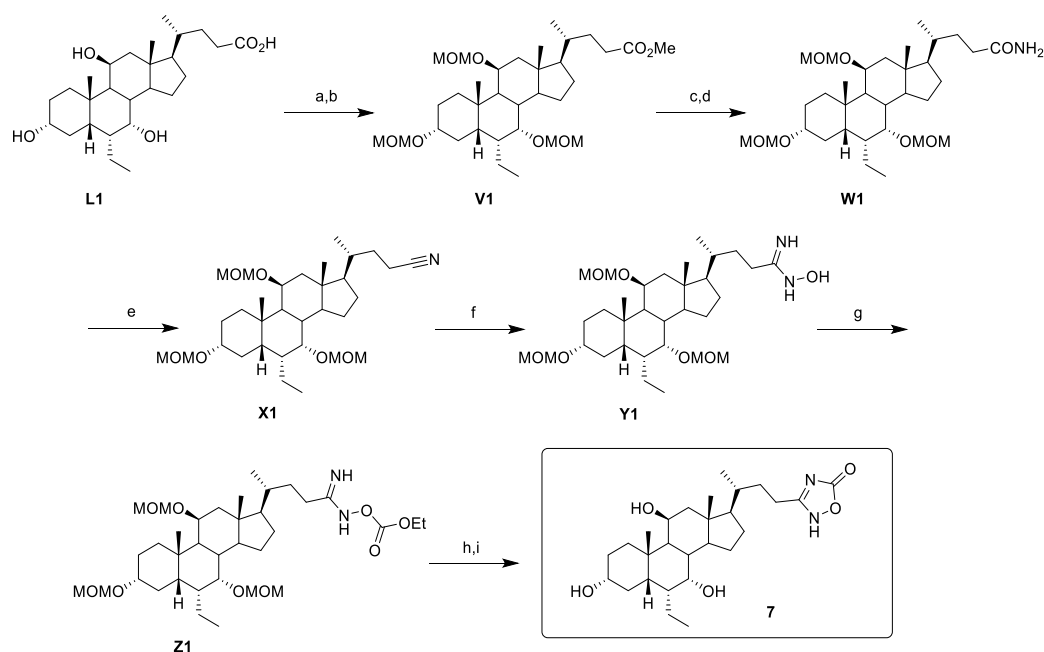
3α,7α,11β-Tri-hidróxi-6α-etil-22-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23,24-bisnor-5β-colano (Composto 6):

[00370] Dissolveu-se o Composto **U1** (210 mg, 0,412 mmol) em tolueno (6 mL) e piridina (0,6 mL), e se refluxou sob atmosfera de argônio durante 20 h. Após se resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com HCl 1 N, H₂O, uma solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada para se obter o Composto **6** (35 mg, 0,076mmol).

[00371] Composto **6**: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89-0,93 (3H, t, *J* = 7,3 Hz, CH₃-24), 0,96-0,99 (6H, m, CH₃-18, CH₃-21), 1,15 (3H, s, CH₃-19), 2,09 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 2,37 (1H, d, *J* = 12,3 Hz), 2,57 (1H, d, *J* = 13,4 Hz), 3,31-3,40 (1H, m, CH-3), 3,66 (1H, s, OH), 3,73 (1H, s, CH-7), 4,21 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (100,6 MHz, CD₃OD): δ 12,0, 14,7, 19,2, 23,5, 24,7, 27,6, 29,1, 31,9, 34,5, 34,7, 36,1, 36,4, 36,9, 38,2 (x2), 42,6, 43,0, 49,4, 49,9, 52,2, 58,4, 68,9, 71,3, 73,3, 169,3, 173,0.

Exemplo 7. Síntese do 3α,7α,11β-tri-hidróxi-6α-etil-23-(1,2,4-oxadiazol-5-oxo-3-il)-23-nor-5β-colano (Composto 7)

Esquema 6.



[00372] Esquema 6. *Reagentes e condições:* a) MeOH, *p*-TSA, ultrassons; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂; c) NaOH, MeOH; d) ClCO₂Bu, Et₃N, THF, NH₄OH 30%; e) CNCl, DMF; f) NH₂OH·HCl, Na₂CO₃·10 H₂O, EtOH; g) ClCO₂Et, piridina, THF; h) piridina, tolueno; i) HCl 3 N, acetona.

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetilóxi-5 β -colan-24-oato de metila (Composto V1):

[00373] Uma solução de Composto L1 (730 mg, 1,7 mmol) e *p*-TSA (0,17 mmol) em MeOH (10 mL) foi tratada sob ultrassons durante 3 h. O solvente foi removido, o resíduo dissolvido em EtOAc (10 mL) e lavado com uma solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O produto impuro (700 mg, 1,55 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e refluxado com DIPEA (18,6 mmol), DMAP (0,16 mmol) e MOMCl (15,5 mmol) durante 3 d. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e sequencialmente lavada com uma solução saturada de NH₄Cl, H₂O e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro,

concentrada sob pressão reduzida, e o Composto **V1** impuro obtido usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00374] Composto **V1**: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (3H, s, CH_3 -18), 0,85-0,89 (3H, m, CH_3 -26), 0,93 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3 -21), 1,10 (3H, s, CH_3 -19), 3,34-3,40 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3,53 (1H, s, CH -7), 3,65 (3H, s, CO_2CH_3), 3,93 (1H, s, CH -11), 4,55-4,70 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3).

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

[00375] A uma solução de Composto **V1** (980 mg, 1,6 mmol) em MeOH (10 mL), se adicionou NaOH (15,5 mmol) e deixou a mistura reagir a 50 °C. O solvente foi removido sob vácuo, o resíduo dissolvido em H_2O (5 mL) e tratado com HCl 1 N. A suspensão foi extraída com CHCl_3 (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com H_2O e solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida. O produto impuro (840 mg) foi dissolvido em THF destilado de fresco (18 mL), resfriado a 0 °C e agitado com Et_3N (0,288 mL) e ClCO_2tBu (0,250 mL) durante 20 min sob atmosfera de argônio. Adicionou-se NH_4OH a 30% (0,28 mL) e a suspensão resultante foi reagida durante 40 min à temperatura ambiente. A mistura foi tratada com H_2O e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas coletadas foram lavadas com HCl 1 N, H_2O , uma solução saturada de NaHCO_3 , H_2O e solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida para se obter o Composto **W1** (900 mg), o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00376] Composto **W1**: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,62-0,82 (9H, m, CH_3 -18, CH_3 -21, CH_3 -26), 0,99 (3H, s, CH_3 -19), 3,22-3,30 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3,42 (1H, s, CH -7), 3,82 (1H, s, CH -11), 4,46-4,57 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3), 6,03 (1H, s l, CONH_2), 6,27 (1H, s l,

CONH₂).

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetilóxi-5 β -colan-24-nitrila (Composto X1):

[00377] Uma solução de Composto **W1** (890 mg) e CNCl (578 mg) em DMF (22 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio durante 12 h. A suspensão resultante foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com H₂O (3 x 15 mL). A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel usando PET-EtOAc como sistema de solventes de eluição para se obter o Composto **X1** como um óleo amarelo pálido (260 mg, 0,473 mmol).

[00378] Composto **X1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,83-0,88 (6H, m, CH₃-18, CH₃-26), 0,95 (3H, d, *J* = 6,0 Hz, CH₃-21), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 3,33-3,40 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ x3), 3,52 (1H, s, CH-7), 3,91 (1H, s, CH-11), 4,55-4,69 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3).

6 α -Etil-3 α ,7 α ,11 β -trimetoximetilóxi-N-hidróxi-5 β -colan-24-amidina (Composto Y1):

[00379] Adicionou-se NH₂OH·HCl (386 mg) e Na₂CO₃·(1,6 g) a uma solução de Composto **X1** (170 mg, 0,309 mmol) em EtOH (6 mL) e se refluxou até ao consumo do material de partida. A suspensão foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada sob vácuo. O sólido restante foi lavado com EtOAc (15 mL) e a fase orgânica filtrada lavada com H₂O, solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O composto impuro, contendo o Composto **Y1** intermediário desejado, foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00380] Composto **Y1**: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,77 (3H, s, CH₃-18), 0,81-0,84 (3H, t, *J* = 6,8 Hz, CH₃-26), 0,90 (3H, d, *J* = 6,2 Hz, CH₃-21), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 3,30-3,36 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃

x3), 3,48 (1H, s, CH-7), 3,88 (1H, s, CH-11), 4,51-4,65 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3), 4,76 (2H, s l, NH, NH-OH).

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

[00381] A uma solução de Composto Y1 (200 mg) em THF (2 mL) e piridina (0,46 mmol) resfriada a 0 °C, se adicionou gota-a-gota uma solução de ClCO₂Et (0,34 mmol) em THF (1 mL) e a suspensão resultante foi agitada sob atmosfera de argônio durante 30 min. A mistura foi tratada com H₂O e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As fases orgânicas coletadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo para fornecer o Composto Z1, o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00382] Composto Z1: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,77 (3H, s, CH₃-18), 0,81-0,84 (3H, t, J = 6,8 Hz, CH₃-26), 0,92 (3H, d, J = 6,1 Hz, CH₃-21), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 3,30-3,36 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ x3), 3,48 (1H, s, CH-7), 3,88 (1H, s, CH-11), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 4,51-4,65 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3), 4,88 (2H, m l, NH, NH-OH).

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

[00383] Dissolveu-se o Composto Z1 (200 mg) obtido na etapa anterior em tolueno (5 mL) e piridina (0,5 mL), se refluxou sob atmosfera de argônio durante 8 h e agitou à temperatura ambiente durante mais 12 h. A mistura foi diluída com EtOAc (10 mL) e sequencialmente lavada com HCl 1 N, H₂O, uma solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto impuro resultante foi dissolvido em acetona (15 mL) e agitado com HCl 3 N (1,5 mL) a 40 °C durante 6 h. A mistura foi diluída com

H₂O e a camada orgânica concentrada sob pressão reduzida. A fase aquosa foi então extraída com EtOAc (3 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas tratadas com uma solução saturada de NaHCO₃, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O produto impuro foi purificado por cromatografia *flash* para dar origem ao Composto 7 (29,6 mg, 0,062 mmol) como um sólido branco.

[00384] Composto 7: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89-0,93 (6H, m, CH₃-18, CH₃-25), 1,05 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃-21), 1,15 (3H, s, CH₃-19), 2,07-2,11 (1H, m), 2,20-2,24 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m, CH-23), 2,58-2,68 (1H, m, CH-23), 3,32-3,36 (1H, m, CH-3), 3,73 (1H, s, CH-7), 4,20 (1H, s, CH-11). ¹³C-RMN (100,6 MHz, CD₃OD): 12,0, 14,6, 18,7, 23,0, 23,5, 24,7, 27,7, 29,1, 30,8, 31,9, 33,1, 34,7, 36,4, 36,8, 36,9, 38,3 (x2), 42,6, 42,8, 50,0, 52,2, 57,6, 69,0, 71,4, 73,3, 162,2, 162,8.

Exemplo 6. Atividade dos Compostos 1-7 no FXR / TGR5

[00385] No núcleo, os receptores nucleares ligados a ligantes (NR) modulam o início da transcrição por interação direta com a maquinaria transcricional basal ou por contato de fatores de formação de pontes denominados coativadores (Onate, *et al.*, Science, 1995, 270, 1354-1357; Wang, *et al.*, J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850; e Zhu, *et al.*, Gene Expr, 1996, 6, 185-195). A interação dependente do ligante de NR com os seus coativadores ocorre entre a função de ativação 2 (AF-2), localizada no domínio de ligação ao ligante do receptor (LBD), e as caixas de receptores nucleares (caixa NR), localizadas nos coativadores (Nolte, *et al.*, Nature, 1998, 395, 137-143). Várias linhas de evidência demonstraram que a sequência peptídica LXXLL presente na caixa NR representa um motivo de assinatura que facilita a interação de diferentes proteínas com a região AF-2 Heery, *et al.*, Nature, 1997, 387, 733-736; e Torchia, *et al.*, Nature, 1997, 387, 677-

684).

[00386] Usou-se o AlphaScreen com o objetivo de identificar novos moduladores, tirando vantagem da interação bimolecular predominante entre o FXR e o motivo LXXLL presente na caixa NR do coativador do receptor esteroide 1 (SRC-1).

[00387] Incubou-se FXR-LBD-GST humano com concentrações crescentes dos ligantes indicados na presença de peptídeo LXXLL SRC-1 biotinilado. O sinal do AlphaScreen aumenta quando o complexo receptor-coativador é formado. Os compostos desta invenção são potentes agonistas do FXR. Os dados são fornecidos nas Tabelas 1 e 2.

[00388] Os ácidos biliares (BA) modulam não apenas vários receptores de hormônios nucleares, mas são também agonistas do receptor acoplado à proteína G (GPCR) TGR5 (Makishima, *et al.*, Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks, *et al.*, Science, 1999, 284, 1365-1368; Maruyama, *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719; e Kawamata, *et al.*, J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440). A sinalização através do FXR e do TGR5 modula várias vias metabólicas, regulando não apenas a síntese e a recirculação entero-hepática dos BA, mas também a homeostase dos triglicerídeos, colesterol, glucose e energética. Para avaliar a capacidade de um composto da invenção para ativar o TGR5, o composto da invenção e outros compostos comparativos foram triados quanto a um aumento do cAMP intracelular como uma leitura da ativação do TGR5. Células humanas enteroendócrinas NCI-H716 que expressam constitutivamente o TGR5 foram expostas a concentrações crescentes de um composto da invenção, e se mediu os níveis intracelulares de cAMP por TR-FRET. O ácido litocólico (LCA) foi usado como controle positivo. Os compostos desta invenção apresentam uma seletividade para o FXR mais alta do que para o TGR5. Os dados são fornecidos

na

Tabela 1. Atividade dos Compostos 1-5 no FXR / TGR5

Composto	Ensaio AlphaScreen FXR Humano	HTR-FRET (cAMP) TGR5 Humano (células NCI-H716)
	Ref. CDCA = 15±3µM	Ref. LCA = 7±3 µM
Composto 1	0,68	>100
Composto 2	0,23	93
Composto 3	0,0075±0,0005	83±7
Composto 4	0,264±0,016	13,7±2,3
Composto 5	0,015±0,004	78±1
Composto A	0,2±0,018	15±5
Composto B	0,03	0,63
Composto C	175	0,9

Tabela 2. Atividade dos Compostos L1, 3, 5, 6 e 7 no FXR / TGR5

Composto	EC ₅₀ (µM) para o FXR Humano por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o TGR5 Humano por HTR-FRET (cAMP)
L1	0,15±0,5	Sem atividade
Composto 3	0,0075±0,0005	83±7
Composto 5	0,015±0,004	78±1
Composto 6	0,042±0,002	Sem atividade
Composto 7	0,029±0,005	Sem atividade

Tabela 3. A atividade de agonistas do FXR em ortólogos de humanos (h), camundongos (m), ratos (r) e cães (d)

Composto	EC ₅₀ (µM) para o hFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o mFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o rFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o dFXR por AlphaScreen
L1	0,15±0,5	0,99±0,05	1,0±0,03	4±1
Composto 3	0,0075± 0,0005	0,25±0,04	0,13±0,01	0,9±0,1
Composto 5	0,015±0,004	0,12±0,02	0,14±0,02	0,73±0,01

Composto	EC ₅₀ (µM) para o hFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o mFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o rFXR por AlphaScreen	EC ₅₀ (µM) para o dFXR por AlphaScreen
Composto 6	0,042±0,002	0,27±0,02	0,24±0,01	0,8±0,1
Composto 7	0,029±0,005	0,21±0,01	0,2±0,01	0,7±0,01

Tabela 4. Atividade transversal do TGR5 nas espécies

Composto	EC ₅₀ (µM) para o hTGR5 em CHO	EC ₅₀ (µM) para o mTGR5 em CHO	EC ₅₀ (µM) para o rTGR5 em CHO	EC ₅₀ (µM) para o dTGR5 em CHO
L1	Sem atividade	Sem atividade	Sem atividade	Sem atividade
Composto 3	5±1	3±0,5	Sem atividade	Sem atividade
Composto 5	3±1	4±1	Sem atividade	Sem atividade
Composto 6	Sem atividade	Sem atividade	Sem atividade	1,5±0,3
Composto 7	Sem atividade	9,5±2	Sem atividade	7,6±0,01

Exemplo 7. Perfil de Seletividade de Receptores Nucleares

[00389] Usando o ensaio AlphaScreen, pode ser avaliada a seletividade de um composto da invenção contra os receptores nucleares que se seguem envolvidos nas vias metabólicas: LXRβ, PXR, CAR, PPARα, PPARδ, PPARγ, RAR, RARα, VDR, TR, PR, RXR, GR e ER.

[00390] Os Compostos **L1**, **3**, **5**, **6** e **7** foram testados contra o painel de receptores nucleares disponíveis tanto no modo agonista como antagonista. Nenhum composto ativou qualquer dos receptores no modo agonista (resposta à dose a 200 µM) ou antagonista (concentração fixada a 10 µM).

Exemplo 8. Painel de genes-alvo do FXR

[00391] Para avaliar a capacidade de um composto da invenção para modular os genes-alvo do FXR, são efetuados ensaios RT-PCR quantitativos. As células HepG2 são selecionadas como uma linha celular relevante para determinar se um composto da invenção pode regular a rede genética endógena do FXR. A capacidade de um composto da invenção para induzir os genes-alvo do FXR é avaliada pelo isolamento do RNA total de células tratadas durante a noite com os compostos A, B, e um composto da invenção 1 μ M. O composto A está estabelecido como um potente agonista seletivo do FXR e o composto B está estabelecido como um agonista dual potente dos FXR/TGR5.

[00392] O FXR regula a expressão de vários genes-alvo envolvidos na homeostase de BA. Resumidamente, o FXR desempenha um papel central em várias vias metabólicas, incluindo, isto é, o metabolismo lipídico, metabolismo de ácidos biliares e o metabolismo de carboidratos. No que diz respeito ao perfil da expressão genética, os genes que codificam proteínas no metabolismo lipídico incluem, p.ex., APOCII, APOE, APOAI, SREBP-1C, VLDL-R, PLTP, e LPL; os genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo dos ácidos biliares incluem, p.ex., OST α/β , BSEP, MRP2, SHP, CYP7A1, FGF19, SULT2A1, e UGT2B4; e os genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo dos carboidratos incluem, p.ex, PGCIa, PEPCK e GLUT2. Genes-alvo do FXR: Avaliou-se o BSEP, SHP, OST β e CYP7A1 após estimulação dos Compostos **3**, **5**, **6** e **7** em células HepG2 durante 18 horas. O composto **L1** foi usado como controle. Os Compostos **3**, **5**, **6** e **7** se ligam significativamente ao FXR em células hepáticas que modulam os genes-alvo do FXR.

Exemplo 9. Citotoxicidade *in vitro*

[00393] Para avaliar a citotoxicidade *in vitro* de um composto da invenção, são empregados dois métodos de ensaio diferentes. Os

ensaios avaliam a viabilidade celular medindo os níveis de ATP, e a citotoxicidade medindo a liberação de LDH. O nucleotídeo Adenosina Trifosfato (ATP) representa a fonte de energia ao nível molecular básico, uma vez que se trata de uma molécula multifuncional que é usada em todas as células como uma coenzima e é uma parte integral do DNA mitocondrial (Kangas, *et al.*, Medical Biology, 1984, 62, 338-343; Crouch, *et al.*, J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88; e Petty, *et al.*, J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34). Ele foi denominado a "unidade monetária molecular" quando se trata da transferência de energia intracelular. Isto é para assegurar o importante papel do ATP no metabolismo e uma queda no teor do ATP é a primeira etapa na revelação da lesão celular (Storer, *et al.*, Mutation Research, 1996, 368, 59-101; e Cree e Andreotti, Toxicology *In-Vitro*, 1997, 11, 553-556).

[00394] Um método adicional para determinar a viabilidade de células consiste em detectar a integridade da membrana que define a compartimentalização celular. A medição da fuga de componentes para fora do citoplasma, em membranas celulares danificadas, indica a perda da integridade da membrana, e a liberação de LDH é o método usado para determinar a toxicidade comum nas células. As células HepG2 são tratadas com um composto da invenção, e são efetuadas diluições em série. As diluições de LCA são adicionadas às células plaqueadas como controles de ensaio, conjuntamente com células não tratadas e não células. O ensaio é efetuado em triplicado para cada concentração de composto de teste.

[00395] A viabilidade celular foi determinada como uma medida do ATP intracelular relacionado com o tempo de exposição e a concentração dos compostos de teste (Sussman, Promega Cell Notes, Número 3, 2002). Os dados são fornecidos nas Tabelas 5A e 5B.

Tabela 5A. Citotoxicidade *in vitro* dos Compostos 3 e 5

Composto	Teor de ATP EC ₅₀ (µM) EC ₅₀ de Ref para o Tamoxifeno 49±9µM
Composto 3	Sem toxicidade (100% de células vivas)
Composto 5	Sem toxicidade (100% de células vivas)
Composto A*	230
Composto B*	800

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

Tabela 5B. Citotoxicidade *in vitro* dos Compostos 6 e 7 (liberação de LDH e teor de ATP em relação à estimulação dos Compostos 6 e 7 em HepG2).

Composto	LC ₅₀ (µM) para a Integridade da Membrana (medição do LDH)	Teor de ATP EC ₅₀ (µM)
Tamoxifeno	35±10	20±5
LCA	100±5	75±5
Composto 6	Sem toxicidade	Sem toxicidade
Composto 7	Sem toxicidade	Sem toxicidade
Composto L1	Sem toxicidade (100% de células vivas)	Sem toxicidade

[00396] O Tamoxifeno foi usado como um controle positivo do ensaio e o LCA foi usado como referência.

Exemplo 10. Triagem do CYP450

[00397] Para avaliar o potencial de um composto da invenção para interações fármaco-fármaco, são investigadas as seis isoformas principais do CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) (Obach, *et al.*, J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348).

[00398] Para determinar a interação entre um composto da invenção e enzimas do citocromo P450, o composto da invenção é

analisado pela sua capacidade para inibir (ou não) a produção de um sinal fluorescente usando proteínas CYP450 recombinantes (baculossomas; Invitrogen), substratos e inibidores (Bidstrup, *et al.*, Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14). Como controle positivo, é testado um inibidor seletivo para cada isoforma do CYP450 na mesma placa.

Tabela 6. Inibição das CYP450 (teste contra as 6 principais isozimas)

CYP450	Composto 3 IC ₅₀ (µM)	Composto 5 IC ₅₀ (µM)	Composto 6 IC ₅₀ (µM)	Composto 7 IC ₅₀ (µM)	Composto L1 IC ₅₀ (µM)
CYP1A2	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (Substrato verde)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (Substrato azul)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C9	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C19	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2D6	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2E1	>10	>10	>10	>10	>10

Exemplo 11. Canal de Potássio ERG Humano

[00399] Para determinar a função de canal iônico, se emprega o ensaio de Polarização de Fluorescência hERG da Predictor™, uma vez que este proporciona um método eficiente para uma determinação inicial da propensão dos compostos de teste para bloquear o canal hERG (Dorn, *et al.* J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347). O ensaio se baseia na suposição de que a atividade dos canais de potássio hERG contribui para o potencial de membrana em repouso em células permanentemente transfetadas, e assim um bloqueio de canais hERG não deve resultar em uma despolarização da membrana celular. O ensaio é concebido para identificar potenciais bloqueadores de canais

hERG por produção de dados que se correlacionam com precisão com estudos eletrofisiológicos de *patch-clamp*. Os resultados do ensaio da Predictor™ demonstram uma elevada correlação com os obtidos por técnicas de *patch-clamp* (Dorn, *et al.* J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347).

[00400] As preparações de membranas de células de ovários de hamsters chineses transfetadas de forma estável com um canal de potássio hERG são usadas para avaliar o potencial efeito inibidor de um composto da invenção neste canal usando o ensaio de polarização de fluorescência da Predictor™. A redução da polarização de membrana como resultado da inibição do canal de potássio hERG está diretamente correlacionada com uma redução da polarização de fluorescência (FP).

[00401] O ensaio é efetuado em triplicado usando uma resposta à dose de 16 pontos de composto de teste e os controles positivos E-4031 e Tamoxifeno. Obtém-se uma IC₅₀ de 15 nM (AmP = 163) para o E-4031 e de 1,4 µM (ΔηTP = 183) para o Tamoxifeno. Uma janela de ensaio de mais de 100 mP (milipolarização) é considerada boa. As curvas de regressão não lineares são obtidas por análise de GraphPad Prism (*Software* da GraphPad Inc.) para calcular os valores de IC₅₀.

Tabela 7. Inibição do canal de potássio ERG humano

Composto	Inibição do hERG IC ₅₀ (µM)
Composto 3	>100
Composto 5	>100
Composto 6	>100
Composto 7	>100
Composto L1	>100

[00402] Os compostos **L1, 3, 5, 6 e 7** não inibiram o canal de potássio hERG.

Exemplo 12. Propriedades Físico-químicas

[00403] As propriedades físico-químicas de um composto da invenção tais como a solubilidade em água, concentração micelar crítica, tensão superficial, e LogP_A foram determinadas usando métodos conhecidos na técnica. Os dados são fornecidos na Tabela 8.

Tabela 8. Propriedades Físico-químicas

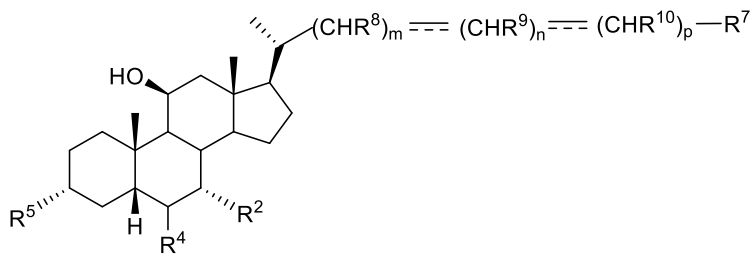
Derivado de Ácido Biliar	CMC ^(a) (mM)	LogP _A ^(b)
Composto 3	12,5	0,12
Composto 5	8,5	0,61
Composto 6	28	1,7
Composto 7	-	2,0
Composto L1	15,8	0,84
Composto A	2,9	2,5
Composto B	1,3	2,0
Composto C	2	1,4
Composto D	-	2,9
Composto E	5,9	1,6

^a CMC: Concentração Micelar Crítica determinada em solução aquosa de NaCl 0,15 M

^b LogP_A⁻: coeficiente de partição em 1-octanol-água dos ácidos biliares estudados como espécies ionizadas

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula le:



ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

R^2 e R^5 são OH;

R^4 é alquila C_1 - C_6 opcionalmente substituída com um ou mais halogênios ou OH;

R^7 é OH, OSO_3H , SO_3H , tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila, ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila;

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

m é 0, 1 ou 2;

n é 0 ou 1;

p é 0 ou 1; e

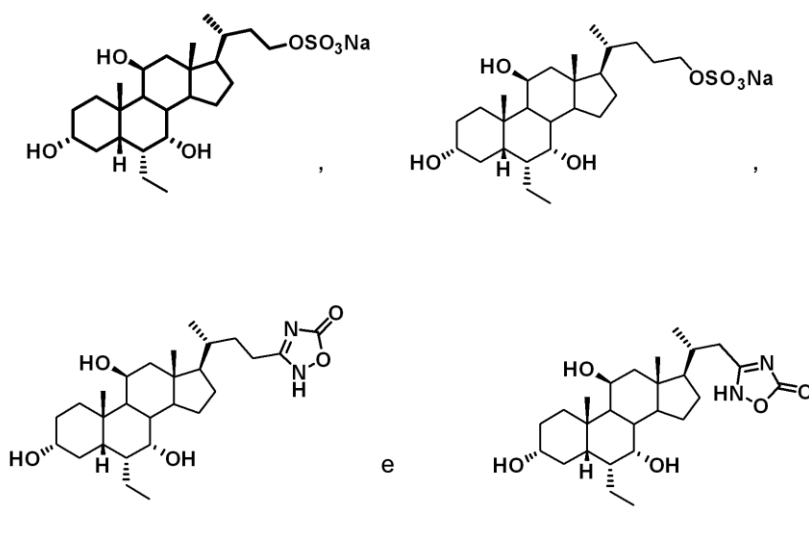
--- é uma ligação simples ou dupla.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^7 é OH.

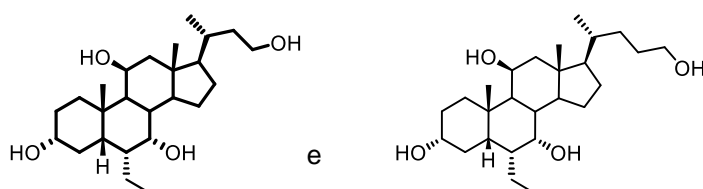
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^7 é tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, oxazolidino-dionila, tiazolidino-dionila, 3-hidroxiisoxazolila, 3-hidroxiisotiazolila ou 2,4-difluoro-3-hidroxifenila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R⁴ é metila, etila ou propila, e em que R⁴ está na posição α .

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de:



ou em que o composto é selecionado de:



6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição em um indivíduo com necessidade do mesmo, em que a doença ou condição é mediada pelo FXR.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo

fato de que:

(i) a doença é selecionada de doença cardiovascular, doença hepática crônica, transtorno lipídico, doença gastrointestinal, doença renal, doença metabólica, câncer e doença neurológica; ou

(ii) a doença é doença hepática crônica selecionada dentre cirrose biliar primária (PBC), xantomatose cerebrotendinosa (CTX), colangite esclerosante primária (PSC), colestase induzida por fármacos, colestase intra-hepática da gravidez, colestase associada a nutrição parenteral (PNAC), colestase associada a supercrescimento bacteriano ou a sépsis, hepatite autoimune, hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença do enxerto contra hospedeiro associada a transplante hepático, regeneração do fígado transplantado com doador vivo, fibrose hepática congênita, coledocolitíase, doença hepática granulomatosa, malignidade intra ou extra-hepática, síndrome de Sjogren, Sarcoidose, doença de Wilson, doença de Gaucher, hemocromatose e deficiência de alfa-1-antitripsina.