

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 766**

51 Int. Cl.:

<i>C07J 9/00</i>	(2015.01) A61K 31/575	(2006.01)
<i>C07J 51/00</i>	(2015.01) A61P 1/16	(2006.01)
<i>C07J 41/00</i>	(2015.01)	
<i>C07J 43/00</i>	(2015.01)	
A61K 31/575	(2015.01)	
A61P 1/16	(2015.01)	
<i>C07J 9/00</i>	(2006.01)	
<i>C07J 51/00</i>	(2006.01)	
<i>C07J 41/00</i>	(2006.01)	
<i>C07J 43/00</i>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2016 PCT/US2016/025035**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16161003**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016 E 16774118 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021 EP 3277286**

54 Título: **Derivados del ácido biliar como agonistas de FXR/TGR5 y métodos de uso de estos**

30 Prioridad:

31.03.2015 US 201562140927 P
26.01.2016 US 201662287267 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2021

73 Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

WANG, GUOQIANG;
OR, YAT SUN;
SHEN, RUICHAO;
XING, XUECHAO;
LONG, JIANG;
DAI, PENG;
GRANGER, BRETT y
HE, JING

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 886 766 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido biliar como agonistas de FXR/TGR5 y métodos de uso de estos

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere generalmente a compuestos útiles, como moduladores de FXR/TGR5 y a composiciones farmacéuticas de estos. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de ácidos biliares y métodos para su preparación y uso.

10

Antecedentes de la invención

15

El Receptor Farnesoide X (FXR) es un receptor nuclear huérfano identificado inicialmente a partir de una biblioteca de ADNc de hígado de rata (BM. Forman, y otros, Cell, 1995, 81(5), 687-693) que está estrechamente relacionado con el receptor de la ecdisona de insectos. FXR es un miembro de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos que incluye receptores para las hormonas esteroideas, retinoides, y tiroideas (DJ. Mangelsdorf, y otros, Cell, 1995, 83(6), 841-850). Los ligandos fisiológicos relevantes de FXR son ácidos biliares (D. Parks y otros, Science, 1999, 284(5418), 1362-1365). El más potente es el ácido quenodesoxicólico (CDCA), que regula la expresión de varios genes que participan en la homeostasis del ácido biliar. El farnesol y los derivados, en conjunto llamados farnesoides, se describen originalmente como activadores del receptor ortólogo de rata a altas concentraciones, pero no activan el receptor humano o de ratón. El FXR se expresa en el hígado, a lo largo de todo el tracto gastrointestinal que incluye el esófago, estómago, duodeno, intestino delgado, colon, ovarios, glándula suprarrenal y riñones. Más allá del control de la expresión génica intracelular, el FXR también parece estar implicado en la señalización paracrina y endocrina por la sobre regulación de la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos de citocinas (J. Holt y otros, Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; T. Inagaki y otros, Cell Metab., 2005, 2(4), 217-225).

20

30

Los compuestos de moléculas pequeñas que actúan como moduladores del FXR se han descrito en las siguientes publicaciones: Documentos de patentes núms. WO 2000/037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2008/025539 y WO 2008/025540. Otras moléculas pequeñas moduladoras del FXR se han revisado recientemente (R. C. Buijsman y otros Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075).

35

El receptor TGR5 es un receptor acoplado a la proteína G identificado como un receptor de la superficie celular que responde al ácido biliar (BA). Se encontró que la estructura primaria del TGR5 y su capacidad de respuesta al ácido biliar está altamente conservada en el TGR5 entre humano, bovino, conejo, rata y ratón, por lo que sugiere que el TGR5 tiene funciones fisiológicas importantes. Se encontró que el TGR5 está ampliamente distribuido no solo en los tejidos linfoides sino también en otros tejidos. Se detectaron altos niveles de ARNm de TGR5 en placenta, bazo y monocitos/macrófagos. Se demostró que los ácidos biliares inducen la internalización de la proteína de fusión de TGR5 desde la membrana celular al citoplasma (Kawamata y otros, J. Bio. Chem., 2003, 278, 9435). Se encontró que el TGR5 es idéntico al hGPCR19 reportado por Takeda y otros, FEBS Lett. 2002, 520, 97-101.

40

45

El TGR5 está asociado con la acumulación intracelular de AMPc, que se expresa ampliamente en diversos tipos de células. Mientras que la activación de este receptor de membrana en macrófagos disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (Kawamata, Y., y otros, J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440), la estimulación del TGR5 por los BA en adipocitos y miocitos aumenta el gasto de energía (Watanabe, M., y otros, Nature. 2006, 439, 484-489). Este último efecto implica la inducción dependiente de AMPc de la yodotironina desyodinasas tipo 2 (D2), por la conversión local de T4 en T3, y el aumento de la actividad de la hormona tiroidea. Consistente con el papel del TGR5 en el control del metabolismo energético, las ratas hembras mutantes nulas de TGR5 muestran una acumulación de grasa significativa con el aumento de peso corporal cuando se enfrentan con una dieta alta en grasas, lo que indica que la falta del TGR5 disminuye el gasto de energía y provoca obesidad (Maruyama, T., y otros, J. Endocrinol. 2006, 191, 197-205). En adición, y en línea con la implicación del TGR5 en la homeostasis energética, también se ha reportado que la activación con ácidos biliares del receptor de membrana promueve la producción del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) en líneas celulares enteroendocrinas murinas (Katsuma, S., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 329, 386-390). Con base a todas las observaciones anteriores, el TGR5 es un objetivo atractivo para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, obesidad, diabetes y síndrome metabólico.

50

55

60

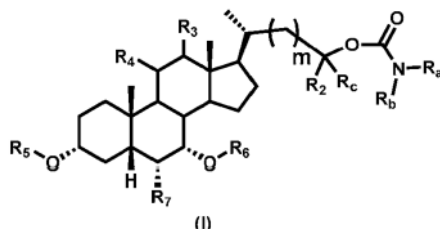
65

En adición del uso de agonistas del TGR5 para el tratamiento y la prevención de enfermedades metabólicas, los compuestos que modulan los moduladores del TGR5 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades, por ejemplo, enfermedades del sistema nervioso central, así como también enfermedades inflamatorias (documentos de patentes núms. WO 01/77325 y WO 02/84286). Los moduladores del TGR5 también proporcionan métodos para regular la homeostasis del ácido biliar y el colesterol, la absorción de ácidos grasos y la digestión de proteínas y carbohidratos. Gioiello y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Vol 19 pp. 2650-2658 (2011) describe la 23-N-(carbocinnamiloxy)-3alfa,7alfa-dihidroxi-6alfa-etil-24-nor-5beta-colan-23-amina que fue sintetizada y evaluada por su capacidad para activar y modular la respuesta biológica del receptor FXR, y que el derivado de 6alfa-etil-24-norcolanil-23-amina se comporta como un agonista completo del FXR con una alta afinidad y eficacia de unión.

Existe la necesidad de desarrollar moduladores del FXR y/o el TGR5 para el tratamiento y la prevención de enfermedades. La presente invención ha identificado compuestos, que contienen un resto amino, urea, sulfoniurea o sulfonamida, que modulan el FXR y/o el TGR, así como también métodos mediante el uso de estos compuestos para tratar enfermedades.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de estos:



en donde:

Ra se selecciona del grupo que consiste en:

1. Hidrógeno;
2. -C₁-C₆ alcoxi sustituido o no sustituido;
3. -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
4. -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
5. -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
6. C₃-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido;
7. Arilalquilo sustituido o no sustituido;
8. Arilo sustituido o no sustituido; y
9. Heteroarilo;

Rb se selecciona del grupo que consiste en:

1. Hidrógeno;
2. -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
3. -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
4. -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
5. Arilalquilo sustituido o no sustituido;
6. Arilo sustituido o no sustituido;
7. -C(O)NR₁₀R₁₁;
8. -C(O)NHSO₂R₁;
9. -SO₂R₁; y
10. -C(O)R₁;

o Ra y Rb se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico.

R1 se selecciona del grupo que consiste en:

1. Halógeno;
2. Hidroxilo;
3. -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
4. -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
5. -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
6. -C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido;
7. Arilo sustituido o no sustituido;
8. Arilalquilo sustituido o no sustituido;
9. Heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;
10. Heteroarilo sustituido o no sustituido;
11. Heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
12. -NR₁₀R₁₁.

R2 se selecciona del grupo que consiste en:

1. Hidrógeno;
2. C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;

3. -C₂-C₈ alqueno sustituido o no sustituido;
4. -C₂-C₈ alquino sustituido o no sustituido;
5. Arilalquilo sustituido o no sustituido; y
6. Arilo sustituido o no sustituido.

Preferentemente R₂ es hidrógeno o metil.
R_c se selecciona del grupo que consiste en:

1. Hidrógeno;
2. -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
3. -C₂-C₈ alqueno sustituido o no sustituido;
4. -C₂-C₈ alquino sustituido o no sustituido;
5. Arilalquilo sustituido o no sustituido;
6. Arilo sustituido o no sustituido.

o R₂ y R_c se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cíclico, preferentemente un cicloalquilo o cicloalqueno. m se selecciona de 0, 1, 2 y 3, preferentemente m es de 0 a 2.

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, -OSO₃H, -OSO₃⁻, -OAc, -OPO₃H₂ o -OPO₃²⁻, preferentemente R₃ es hidrógeno.

R₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, -OSO₃H, -OSO₃⁻, -OAc, -OPO₃H₂, -OPO₃²⁻, -SR₂ o -NHR₂, en donde, R₂ es como se definió previamente; preferentemente R₄ es hidrógeno. o R₃ y R₄ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar -CH = CH- o anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo, tal como, pero sin limitarse a, ciclopropilo o epóxido.

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno o grupo protector de hidroxilo tal como, pero sin limitarse a, acetilo, trimetil sililo, o bencilo; preferentemente R₅ y R₆ son hidrógeno.

R₇ se selecciona del grupo que consiste en:

- 2) Halógeno;
- 3) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alqueno sustituido o no sustituido;
- 5) -C₂-C₈ alquino sustituido o no sustituido; y
- 6) -C sustituido o no sustituido-C₈ cicloalquilo; preferiblemente R₇ es C₁-C₄-alquilo, con mayor preferencia R₇ es etilo.

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido -C₁-C₈, alqueno sustituido o no sustituido -C₂-C₈, alqueno sustituido o no sustituido -C₂-C₈, y -C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R₁₀ y R₁₁ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico.

Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse en combinación con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. El uso comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención proporciona, también, el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. También se describe un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el TGR5. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención proporciona, también, el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el TGR5.

Una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 puede seleccionarse de entre enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades hepáticas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardíacas, enfermedades renales, el cáncer y enfermedades gastrointestinales.

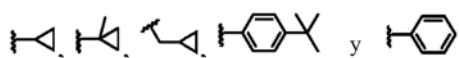
Descripción detallada de la invención

Una primera modalidad de la invención es un compuesto representado por la Fórmula I como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable este. En compuestos preferidos de Fórmula I, R₂, R_c, R₃, R₄, y R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno y R₇ es etilo.

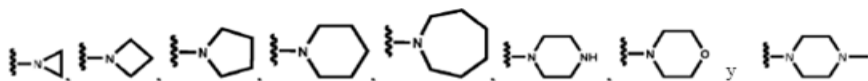
En modalidades preferidas, los compuestos de la invención tienen la estereoquímica establecida en la Fórmula IA:

(IA)

15 En ciertas modalidades de los compuestos de la invención, Ra se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo, t-butilo, propilo, vinilo, alilo, CF₃,

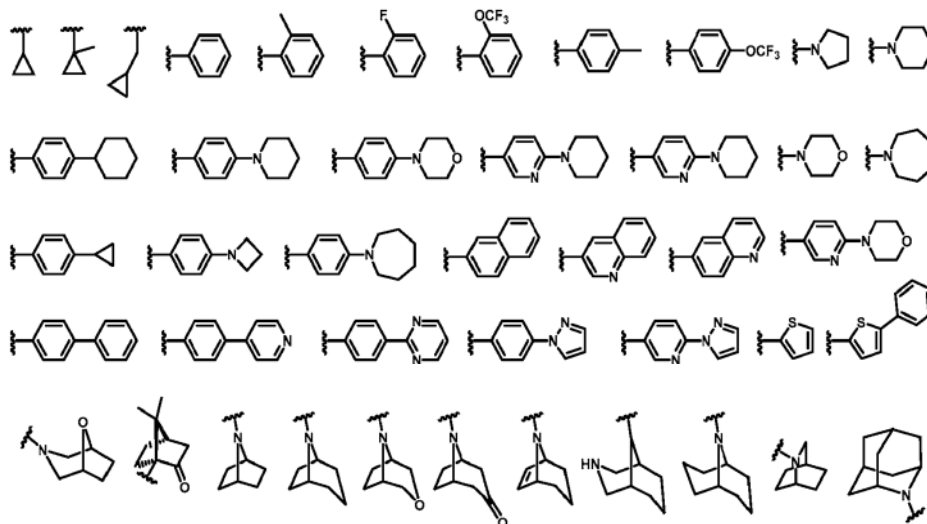


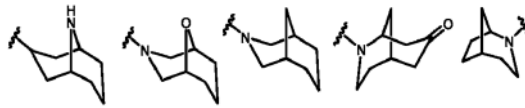
25



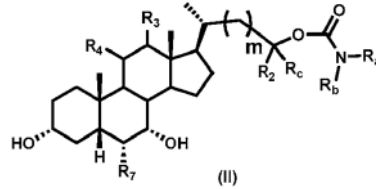
40

45





- 5 Una segunda modalidad de la invención es un compuesto representado por la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



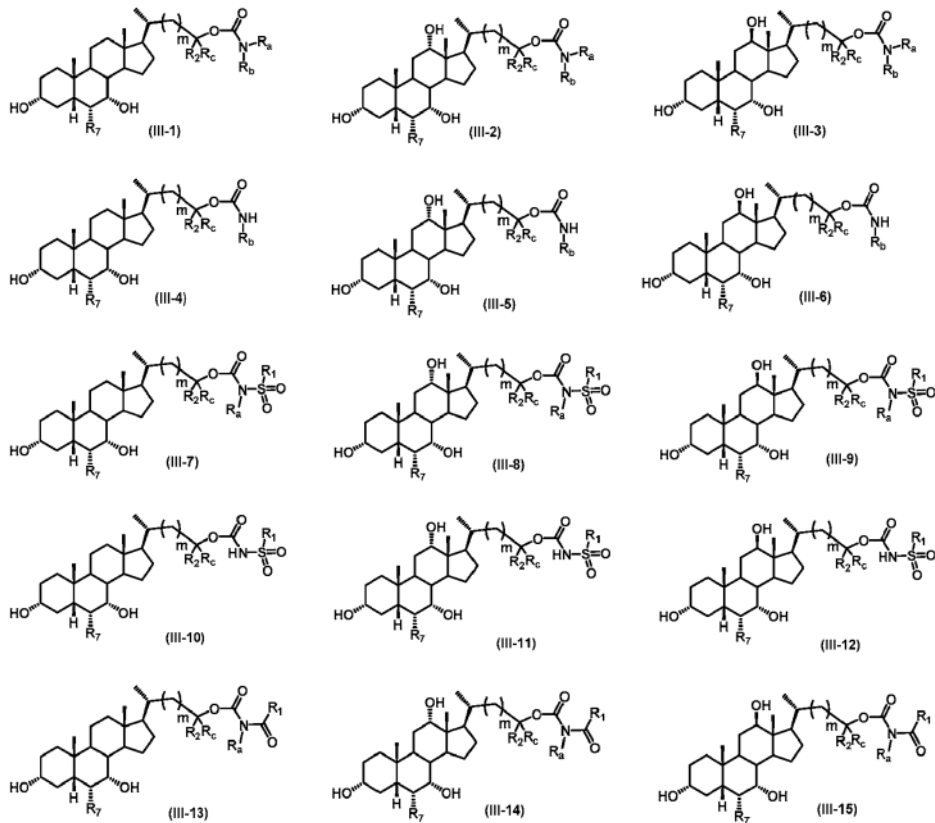
- 15 en donde, R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y m son como se definieron previamente.

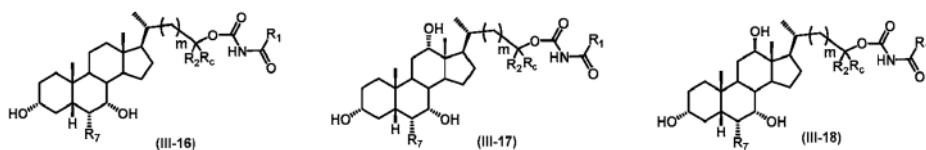
También se describe un compuesto representado por la Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



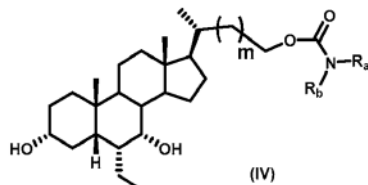
en donde, R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_7 y m son como se definieron previamente.

- 30 Una tercera modalidad de la invención son los compuestos representados por uno de las Fórmulas (III-1~III-18), donde R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , R_7 y m son como se definieron previamente:





Una cuarta modalidad de la invención es un compuesto representado por la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este



en donde R_a , R_b , y m son como se definieron previamente.

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes compuestos (compuestos 1 a 99 en la Tabla 1) de acuerdo con la Fórmula IV, en donde R_a , R_b y m están delineados para cada compuesto en la Tabla 1.

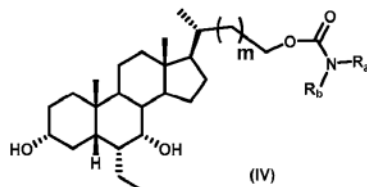


Tabla 1

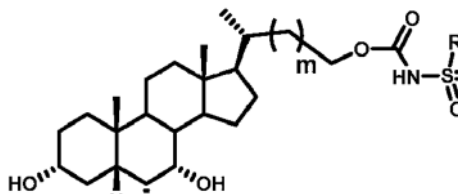
Compuesto	m	R_a	R_b	Compuesto	m	R_a	R_b	Compuesto	m	R_a	R_b
1	0	Metilo	H	34	1	Metilo	H	67	2	Metilo	H
2	0	Etilo	H	35	1	Etilo	H	68	2	Etilo	H
3	0	Isopropilo	H	36	1	Isopropilo	H	69	2	Isopropilo	H
4	0	Butilo	H	37	1	Butilo	H	70	2	Butilo	H
5	0	t-Butilo	H	38	1	t-Butilo	H	71	2	t-Butilo	H
6	0	Propilo	H	39	1	Propilo	H	72	2	Propilo	H
7	0	Bencilo	H	40	1	Bencilo	H	73	2	Bencilo	H
8	0	Vinilo	H	41	1	Vinilo	H	74	2	Vinilo	H
9	0	Alilo	H	42	1	Alilo	H	75	2	Alilo	H
10	0	CF_3	H	43	1	CF_3	H	76	2	CF_3	H
11	0		H	44	1		H	77	2		H
12	0		H	45	1		H	78	2		H
13	0		H	46	1		H	79	2		H
14	0		H	47	1		H	80	2		H
15	0	Metilo	Me	48	1	Metilo	Me	81	2	Metilo	Me
16	0	Etilo	Me	49	1	Etilo	Me	82	2	Etilo	Me
17	0	Isopropilo	Me	50	1	Isopropilo	Me	83	2	Isopropilo	Me
18	0	t-Butilo	Me	51	1	t-Butilo	Me	84	2	t-Butilo	Me
19	0	Propilo	Me	52	1	Propilo	Me	85	2	Propilo	Me
20	0	Bencilo	Me	53	1	Bencilo	Me	86	2	Bencilo	Me

(continuación)

Compuesto	m	R _a	R _b	Compuesto	m	R _a	R _b	Compuesto	m	R _a	R _b
21	0	Vinilo	Me	54	1	Vinilo	Me	87	2	Vinilo	Me
22	0	Alilo	Me	55	1	Alilo	Me	88	2	Alilo	Me
23	0	CF ₃	Me	56	1	CF ₃	Me	89	2	CF ₃	Me
24	0		Me	57	1		Me	90	2		Me
25	0		Me	58	1		Me	91	2		Me
26	0		Me	59	1		Me	92	2		Me
27	0			60	1			93	2		
28	0			61	1			94	2		
29	0			62	1			95	2		
30	0			63	1			96	2		
31	0			64	1			97	2		
32	0			65	1			98	2		
33	0			66	1			99	2		

35

Una quinta modalidad de la invención es un compuesto representado por la Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde R₁ y m son como se definieron previamente.

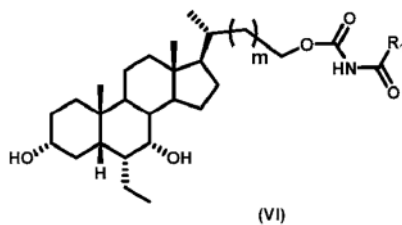
50

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos (compuestos 100 a 180 en la Tabla 2) de acuerdo con la Fórmula V, en donde R₁ y m están delineados para cada compuesto en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁
100	0	Metilo	127	1	Metilo	154	2	Metilo
101	0	Etilo	128	1	Etilo	155	2	Etilo
102	0	Isopropilo	129	1	Isopropilo	156	2	Isopropilo
103	0	Butilo	130	1	Butilo	157	2	Butilo
104	0	t-Butilo	131	1	t-Butilo	158	2	t-Butilo
105	0	Propilo	132	1	Propilo	159	2	Propilo
106	0	Bencilo	133	1	Bencilo	160	2	Bencilo
107	0	Vinilo	134	1	Vinilo	161	2	Vinilo
108	0	Alilo	135	1	Alilo	162	2	Alilo
109	0	CF ₃	136	1	CF ₃	163	2	CF ₃
110	0		137	1		164	2	
111	0		138	1		165	2	
112	0		139	1		166	2	
113	0		140	1		167	2	
114	0		141	1		168	2	
115	0		142	1		169	2	
116	0		143	1		170	2	
117	0		144	1		171	2	
118	0	NH ₂	145	1	NH ₂	172	2	NH ₂
119	0		146	1		173	2	
120	0		147	1		174	2	
121	0		148	1		175	2	
122	0		149	1		176	2	
123	0		150	1		177	2	
124	0		151	1		178	2	
125	0		152	1		179	2	
126	0	F	153	1	F	180	2	F

Una sexta modalidad de la invención es un compuesto representado por la Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde R₁ y m son como se definieron previamente.

Los compuestos representativos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos (compuestos 181 a 261 en la Tabla 3) de acuerdo con la Fórmula VI, en donde R₁ y m están delineados para cada compuesto en la Tabla 3.

5

Tabla 3

Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁
181	0	Metilo	208	1	Metilo	235	2	Metilo
182	0	Etilo	209	1	Etilo	236	2	Etilo
183	0	Isopropilo	210	1	Isopropilo	237	2	Isopropilo
184	0	Butilo	211	1	Butilo	238	2	Butilo
185	0	t-Butilo	212	1	t-Butilo	239	2	t-Butilo
186	0	Propilo	213	1	Propilo	240	2	Propilo
187	0	Bencilo	214	1	Bencilo	241	2	Bencilo
188	0	Vinilo	215	1	Vinilo	242	2	Vinilo
189	0	Alilo	216	1	Alilo	243	2	Alilo
190	0	CF ₃	217	1	CF ₃	244	2	CF ₃
191	0		218	1		245	2	
192	0		219	1		246	2	
193	0		220	1		247	2	
194	0		221	1		248	2	
195	0		222	1		249	2	
196	0		223	1		250	2	
197	0		224	1		251	2	
198	0		225	1		252	2	
199	0	NH ₂	226	1	NH ₂	253	2	NH ₂
200	0		227	1		254	2	
201	0		228	1		255	2	
202	0		229	1		256	2	
203	0		230	1		257	2	
204	0		231	1		258	2	
205	0		232	1		259	2	
206	0		233	1		260	2	
207	0	F	234	1	F	261	2	F

Se apreciará que la descripción de la presente invención en la presente descripción debe interpretarse en concordancia con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en un lugar determinado.

65

- Todavía se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoisoméricas y ópticamente activas. Se apreciará aún, que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Se considera que todos los tautómeros están dentro del alcance de la presente invención. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona compuestos para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. El uso comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención proporciona, también, el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR.
- En ciertas modalidades, la enfermedad o afección mediada por FXR es una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, o enfermedad de hiperlipidemia hepática crónica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad metabólica, cáncer (es decir, cáncer colorrectal), o indicaciones neurológicas tal como el accidente cerebrovascular.
- En ciertas modalidades, la enfermedad hepática crónica es la cirrosis biliar primaria (PBC), xantomatosis cerebrotendinosa (CTX), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada a la nutrición parenteral (PNAC), sobrecrecimiento bacteriano o sepsis asociada a la colestasis, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis viral crónica, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de injerto contra huésped asociada a trasplante hepático, regeneración hepática por trasplante de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, malignidad intra o extrahepática, síndrome de Sjogren, Sarcoidosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, o deficiencia de alfa 1-antitripsina. En ciertas modalidades, la enfermedad gastrointestinal es la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable (IBS), sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción, colitis posradiación o colitis microscópica.
- En ciertas modalidades, la enfermedad renal es nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal segmentaria (FSGS), nefroesclerosis hipertensiva, glomerulonefritis crónica, glomerulopatía crónica por trasplante, nefritis intersticial crónica, o enfermedad renal poliquística.
- En ciertas modalidades, la enfermedad cardiovascular es aterosclerosis, arteriosclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, o hipertrigliceridemia.
- En ciertas modalidades, la enfermedad metabólica es la resistencia a la insulina, diabetes tipo I y tipo II, u obesidad.
- También se describe el uso del compuesto o la composición farmacéutica de la invención, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto que implica la modulación del receptor TGR5. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 en un sujeto por la administración de un compuesto o composición farmacéutica de la invención.
- Una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 se selecciona entre enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades hepáticas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardíacas, enfermedades renales, cáncer y enfermedades gastrointestinales.
- También se describe el uso, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria seleccionada entre alergia, osteoartritis, apendicitis, asma bronquial, pancreatitis, erupción alérgica y psoriasis. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria seleccionada entre alergia, osteoartritis, apendicitis, asma bronquial, pancreatitis, erupción alérgica y psoriasis.
- También se describe el uso, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria seleccionada entre la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la diabetes de tipo I. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad autoinmunitaria seleccionada entre la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la diabetes de tipo I.
- También se describe el uso, en donde la enfermedad es una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre la enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), el síndrome del intestino corto (colitis post-radiación), la colitis microscópica, el síndrome del intestino irritable (malabsorción) y el sobrecrecimiento bacteriano. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad gastrointestinal seleccionada entre la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), el síndrome del intestino corto (colitis post-radiación), la colitis microscópica, el síndrome del intestino irritable (malabsorción) y el sobrecrecimiento bacteriano.
- También se describe el uso, en donde la enfermedad es una enfermedad renal seleccionada entre la nefropatía diabética, la insuficiencia renal crónica, la nefroesclerosis hipertensiva, la glomerulonefritis crónica, la glomerulopatía crónica por trasplante, la nefritis intersticial crónica y la enfermedad renal poliquística. También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad renal seleccionada entre la nefropatía diabética, la insuficiencia renal crónica,

la nefroesclerosis hipertensiva, la glomerulonefritis crónica, la glomerulopatía crónica por trasplante, la nefritis intersticial crónica y la enfermedad renal poliquística.

También se describe el uso, en donde la enfermedad es un cáncer seleccionado del cáncer colorrectal, el cáncer de hígado, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el cáncer renal, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de próstata y el insulano. También se describe un método para tratar o prevenir el cáncer seleccionado del cáncer colorrectal, el cáncer de hígado, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el cáncer renal, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas, el cáncer de próstata y el insulano.

En un aspecto, el compuesto es un agonista selectivo del FXR sobre el activador del TGR5.

En un aspecto, el compuesto es un agonista selectivo del TGR5 sobre el activador del FXR.

También se describe un compuesto que es un agonista dual tanto para el FXR como para el TGR5.

Aún otro aspecto de la presente invención es un proceso para fabricar cualquiera de los compuestos delineados en la presente descripción mediante el empleo de cualquiera de los medios de síntesis delineados en la presente descripción.

Definiciones

Más abajo se mencionan las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de esta descripción y reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados, monovalentes de cadena recta o ramificada. Los radicales alquilo preferidos incluyen los radicales C₁-C₆ alquilo y Ci-Cs alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo; y los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ incluyen, entre otros, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*butilo, *tert*butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo y octilo.

El término "alquenilo", como se usa en la presente descripción, denota un grupo monovalente derivado de una fracción de hidrocarburo por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno en donde la porción hidrocarburo tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen grupos C₂-C₆ alquenilo y C₂-C₈ alquenilo. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo", como se usa en la presente descripción, denota un grupo monovalente derivado de una fracción de hidrocarburo por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno en donde la porción hidrocarburo tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos C₂-C₆ alquinilo y C₂-C₈ alquinilo. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "carbociclo" se refiere a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "arilo") que contiene cero átomo de anillo de heteroátomo. Los "átomos del anillo" o "miembros del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos. Cuando un grupo carbociclo es una fracción divalente que enlaza otros dos elementos en una estructura química representada (tal como Z en la Fórmula I_A), el grupo carbociclo puede unirse a los otros dos elementos a través de dos átomos del anillo sustituibles. Un C₄-C₆ carbociclo tiene 4-6 átomos en el anillo.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente descripción, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen grupos C₃-C₈ cicloalquilo y C₃-C₁₂ cicloalquilo. Ejemplos de C₃-C₈-cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de C₃-C₁₂-cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2,2,1] heptilo y biciclo [2,2,2] octilo.

El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente descripción, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen grupos C₃-C₈ cicloalquenilo y C₃-C₁₂ cicloalquenilo. Los ejemplos de C₃-C₈-cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares; y los ejemplos de C₃-C₁₂-cicloalquenilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

El término "arilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos monocíclicos o bicíclicos que tienen uno o dos anillos aromáticos, incluyendo, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

5 El término "arilalquilo", tal como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical alquilo C₁-C₃ o a C₁-C₆ unido a un anillo de arilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, bencilo, fenetilo y similares. El término "arilalquilo sustituido" se refiere a un grupo funcional arilalquilo en el que el grupo arilo se sustituye.

10 El término "heteroarilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical o anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que tiene de cinco a diez átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona de S, O y N; en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede oxidarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo preferidos son monocíclicos o bicíclicos. Los grupos heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

15 El término "heteroarilalquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical alquilo C₁-C₃ o C₁-C₆ unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares. El término "heteroarilalquilo sustituido" se refiere a un grupo funcional heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo se sustituye.

20 Como se usa en la presente, el término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos se refiere, a menos que se indique de cualquier otra manera, a un grupo alquilo que tiene el número designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxis preferidos son (C₁-C₃) alcoxi.

25 El término "sustituido" como se usa en la presente descripción, se refiere al reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en el mismo con sustituyentes que incluyen, pero sin limitarse a, deuterio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxi protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino protegido, alcoxi, tioalcoxi, oxo, C₁-C₁₂-alq, C₂-C₁₂-alquenilo, C₂-C₁₂-alquinilo, C₃-C₁₂-cicloalquilo -halo- C₁-C₁₂-alq, -halo- C₂-C₁₂-alquenilo, -halo- C₂-C₁₂-alquinilo, -halo- C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NH -C₁-C₁₂-alquilo, -NH -C₂-C₁₂-alquenilo, -NH -C₂-C₁₂-alquinilo, -NH -C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-C₁-C₁₂-alquilo, -O-C₂-C₁₂-alquenilo, -O-C₂-C₁₂-alquinilo, -O-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-C₁-C₁₂-alq, -C(O)-C₂-C₁₂-alquenilo, -C(O)-C₂-C₁₂-alquinilo, -C(O)-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-alquilo, -CONH- C₂-C₁₂-alquenilo, -CONH- C₂-C₁₂-alquinilo, -CONH- C₃-C₁₂-cicloalquilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-C₁-C₁₂-alquilo, -OCO₂-C₂-C₁₂-alquenilo, -OCO₂-C₂-C₁₂-alquinilo, -OCO₂-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH- C₁-C₁₂-alquilo, -OCONH- C₂-C₁₂-alquenilo, -OCONH-C₂-C₁₂-alquinilo, -OCONH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo, -NHC(O)-C₁-C₁₂-alquilo, -NHC(O)-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHC(O)-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHC(O)-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-C₁-C₁₂-alquilo, -NHCO₂-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHCO₂-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHCO₂-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-alquilo, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- C₁-C₁₂-alq, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- C₁-C₁₂-alquilo, -NHC(NH)NH- C₂-C₁₂-alquenilo, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-alquilo, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-alquilo, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-alquenilo, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-alquinilo, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-C₁-C₁₂-alquilo, -S(O)-C₂-C₁₂-alquenilo, -S(O)-C₂-C₁₂-alquinilo, -S(O)-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-alquilo, -SO₂NH- C₂-C₁₂-alquenilo, -SO₂NH-C₂-C₁₂-alquinilo, -SO₂NH-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-C₁-C₁₂-alquilo, -NHSO₂-C₂-C₁₂-alquenilo, -NHSO₂-C₂-C₁₂-alquinilo, -NHSO₂-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -C₃-C₁₂-cicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-C₁-C₁₂-alquilo, -S-C₂-C₁₂-alquenilo, -S-C₂-C₁₂-alquinilo, -S-C₃-C₁₂-cicloalquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, metiltiometilo o -L'-R', en donde L' es C₁-C₆alquileno, C₂-C₆alquileno o C₂-C₆alquileno, y R' es arilo, heteroarilo, heterocíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo o C₃-C₁₂cicloalquenilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilo, y similares pueden sustituirse adicionalmente. En algunos casos, cada sustituyente en una fracción sustituida está adicionalmente y opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, o -NH₂.

60 De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en la presente descripción, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no.

Un "grupo alifático" es una fracción no aromática que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y contiene opcionalmente una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y preferentemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. En adición de los grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilo, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden sustituirse adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden usarse en lugar de los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alqueno y alquino descritos en la presente descripción.

El término "alicíclico", como se usa en la presente descripción, denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o policíclico, por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2,2,1] heptilo, y biciclo [2,2,2] octilo. Tales grupos alicíclicos pueden sustituirse adicionalmente.

Los términos "heterocíclico" y "heterocicloalquilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o a un grupo bicíclico o tricíclico fusionado, en puente o en sistema espiro, donde (i) cada sistema de anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, (ii) cada sistema de anillos puede ser saturado o insaturado, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar fusionado a un anillo aromático, y (vi) los restantes átomos del anillo son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, y tetrahidrofuro. Tales grupos heterocíclicos pueden sustituirse adicionalmente. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden unirse a C o a N (donde sea posible). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 3-azabicyclo [3,3,1] nonanilo, 2-oxa-7-azaspiro [4,4] nonanilo y similares.

Resultará evidente que, en diversas modalidades de la invención, los sustituidos o no sustituidos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo están destinados a ser monovalentes o divalentes. Por lo tanto, los grupos alqueno, alqueno, y alqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, arilalqueno, heteroarilalqueno y heterocicloalqueno deben incluirse en las definiciones anteriores, y son aplicables para proporcionar las fórmulas en la presente descripción con la valencia adecuada.

El término "grupo activador de hidroxilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a una fracción química lábil que se conoce en la técnica que activa un grupo hidroxilo de manera que salga durante los procedimientos de síntesis tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los ejemplos de un grupo activador de hidroxilo incluyen, pero sin limitarse a, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término "hidroxilo activado", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activador de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye grupos mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

El término "hidroxilo protegido", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, y metoximetilo.

El término "grupo protector de hidroxilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a una fracción química lábil que se conoce en la técnica que protege un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxilo como se describió en la presente descripción puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo como se conocen en la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxacetilo, benzoilo, metilo, *t*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencilodifenilmetilo, trifenilmetilo (trilito), tetrahidrofuro, metoximetilo, metiltiommetilo, benzoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención son acetilo (Ac o -C(O)CH₃), benzoilo (Bz o -C(O)C₆H₅), y trimetilsililo (TMS o -Si(CH₃)₃).

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en la presente descripción, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidrógeno" incluye hidrógeno y deuterio. En adición, la mención de un átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre que el compuesto resultante sea farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, los compuestos de cada fórmula en la presente descripción incluyen compuestos marcados isotópicamente. Un "compuesto marcado isotópicamente" es un compuesto en el que al menos una posición atómica está enriquecida en un isótopo específico del elemento designado a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de ese isótopo. Por ejemplo, una o más posiciones de átomos de hidrógeno en un compuesto pueden estar enriquecidas con deuterio a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio, por ejemplo, enriquecimiento a un nivel de al menos 1 %, preferentemente de al menos 20 % o de al menos 50 %. Tal compuesto deuterado puede, por ejemplo, metabolizarse más lentamente que su análogo no deuterado, y por lo tanto muestra una vida media más larga cuando se administra a un sujeto. Tales compuestos pueden sintetizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por el empleo de materiales de partida deuterados. A menos que se indique lo contrario, los compuestos marcados isotópicamente son farmacéuticamente aceptables.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "sujeto", como se usa en la presente descripción, se refiere a un mamífero. Un sujeto se refiere, además, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, conejillos de India, y similares. Preferentemente, el sujeto es un humano. Cuando el sujeto es un ser humano, el sujeto puede ser referido en la presente descripción como un paciente.

Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de los compuestos formados por los procesos de la presente invención que están dentro del alcance del buen juicio médico, y son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

Berge, y otros, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente por la reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de adición de ácido no tóxico, por ejemplo, sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales metálicas alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse por la desprotonación del compuesto original con una base adecuada, formando de esta manera la base conjugada aniónica del compuesto original. En tales sales, el contraión es un catión. Los cationes adecuados incluyen cationes de amonio y metal, tales como cationes de metales alcalinos, que incluyen Li^+ , Na^+ , K^+ y Cs^+ , y cationes de metales alcalinotérreos, tales como el Mg^{2+} y Ca^{2+} .

El término "grupo protector de amino", como se usa en la presente descripción, se refiere a una fracción química lábil que se conoce en la técnica que protege un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo protector de amino, como se describió en la presente descripción, puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de amino como se conocen en la técnica se describen generalmente en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxycarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres formados por los procesos de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal de estos. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, farmacéuticamente aceptables, particularmente, ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada fracción alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente

no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

5 El término "tratar", como se usa en la presente descripción, significa aliviar, disminuir, reducir, eliminar, modular, o mejorar, es decir, causar la regresión del estado o condición de la enfermedad. El tratamiento puede incluir, también, inhibir, es decir, detener el desarrollo, de un estado o afección de enfermedad existente, y aliviar o mejorar, es decir, provocar la regresión de un estado o afección de la enfermedad existente, por ejemplo, cuando el estado o afección de la enfermedad ya puede estar presente.

10 El término "prevenir", como se usa en la presente descripción, significa, detener completamente o casi completamente el estado o condición de una enfermedad, de que ocurra en un paciente o sujeto, especialmente cuando el paciente o sujeto está predispuesto a tal o en riesgo de contraer un estado o condición patológica.

15 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas de solvente. Ejemplos de hidratos no limitantes, incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos de solvatos no limitantes incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

20 "Solvatos" significa formas de adición del solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a formar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, para formar por lo tanto un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, tal combinación puede formar uno o más hidratos.

25 Como se usa en la presente descripción, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en su composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia al compuesto de referencia.

30 El término "solvente aprótico," como se usa en la presente descripción, se refiere a un solvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidina, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Tales solventes se conocen bien para los expertos en la técnica, y solventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo.

35 Otros análisis de los solventes apróticos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta edición, editado por John A. Riddick y otros, Volumen. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

40 El término "solvente orgánico protogénico" o "solvente prótico" como se usa en la presente descripción, se refiere a un solvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Tales solventes se conocen bien para los expertos en la técnica, y solventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de solventes protogénicos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta edición, editado por John A. Riddick y otros, Volumen. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

45 Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en la presente descripción, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su producción y que mantiene la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

50 Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Adicionalmente, las etapas diversas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternos para producir los compuestos deseados. En adición, los solventes, temperaturas, duraciones de reacción, etcétera, delineados en la presente descripción, son solo para propósitos de ilustración y la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos puenteados deseados de la presente invención. Las transformaciones de síntesis químicas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos

en la presente descripción incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995).

Los compuestos de esta invención pueden modificarse por la unión de diversos grupos funcionales a través de procesos de síntesis descritos en la presente descripción para aumentar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración a un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la disponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alterar el metabolismo y alterar la velocidad de excreción.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un relleno sólido, semisólido o líquido no tóxico, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponantes de fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como el laurilsulfato de sodio y el estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, o como un aerosol oral o nasal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, por aerosol de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por medio de un depósito implantado, preferentemente, mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en la presente descripción incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasínovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición a los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, glicol de polietileno y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir, también, adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser, también, una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. En adición, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijado blando lo que incluye mono- o diglicéridos de síntesis. En adición, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra por la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se crean por la formación de matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicolida. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también por el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente, supositorios que pueden prepararse por la mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, glicol de polietileno o una cera supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicol de polietileno sólido, laurilsulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, también, agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse, también, como cargas en cápsulas de gelatina suaves y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también glicol de polietileno de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricante para comprimidos y otros auxiliares para comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que ellas liberen el o los ingredientes activos solos, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario como pueda requerirse. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, glicoles de polietileno, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos.

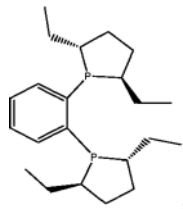
Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden obtenerse por la disolución o dispensación del compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través

de la piel. La velocidad puede controlarse por proporcionar una membrana que controla la velocidad o por la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

Abreviaturas

Las abreviaturas que se usaron en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son:

ACN para acetonitrilo;
 BME para 2-mercaptoetanol;
 BOP para benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato;
 BzCl para cloruro de benzoilo;
 CDI para carbonildiimidazol;
 COD para ciclooctadieno;
 DABCO para 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano;
 DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre;
 DABCYL para 6-(N-4'-carboxi-4-(dimetilamino)azobenceno)- aminoheptil-1-O-(2-cianoetil)-(N,N-diisopropilo)-
 fosforamidita;
 DBU para 1, 8-Diazabicycloundec-7-eno;
 DCC para N, N'-diciclohexilcarbodiimida;
 DCM para diclorometano;
 DIAD para diisopropil azodicarboxilato;
 DIBAL-H para el hidruro de diisobutilaluminio;
 DIPEA para diisopropil etilamina;
 DMAP para N,N-dimetilaminopiridina;
 DME para el éter dimetílico de glicol de etileno;
 DMEM para Medio Eagle Modificado de Dulbecco;
 DMF para N,N-dimetilformamida;
 DMSO para dimetilsulfóxido;
 DSC para carbonato de N, N'-disuccinimidilo;
 DPPA para difenilfosforil azida;
 DUPHOS para



EDANS para ácido 5-(2-amino-etilamino)-naftaleno-1-sulfónico;
 EDCI o EDC para hidrocloreuro de 1-(3-dietilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 EtOAc para acetato de etilo;
 EtOH para alcohol etílico;
 HATU para O(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato;
 HCl para ácido clorhídrico;
 El Cat. de Hoveyda para Dicloro(o-isopropoxifenilmetileno) (triciclohexilfosfina)rutenio(II);
 In para indio;
 KHMDS es potasio bis(trimetilsilil) amida;
 Ms para mesilo;
 NMM para N-4-metilmorfolina;
 NMI para N-metilimidazol;
 NMO para N-4-metilmorfolina-N-Óxido;
 PyBrOP para hexafluorofosfato de bromo-tri-pirolidino-fosfonio;
 Ph para fenilo;
 RCM para metátesis de cierre de anillo;
 RT para transcripción inversa;
 RT-PCR para la transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa;
 TBME para terc-butil metil éter;
 TEA para trietil amina;
 Tf₂O para anhídrido trifluorometanosulfónico;
 TFA para ácido trifluoroacético;
 THF para tetrahidrofurano;
 TLC para cromatografía en capa fina;
 (TMS)₂NH para hexametildisilazano;
 TMSOTf para trimetilsilil trifluorometanosulfonato;

TBS para t-Butildimetilsililo;
 TMS para trimetilsililo;
 TPAP Perrutenato de tetrapropilamonio;
 TPP o PPh_3 para trifenilfosfina;
 5 TrCl para cloruro de tritilo;
 DMTrCl para cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo;
 tBOC o Boc para terc-butiloxycarbonilo.

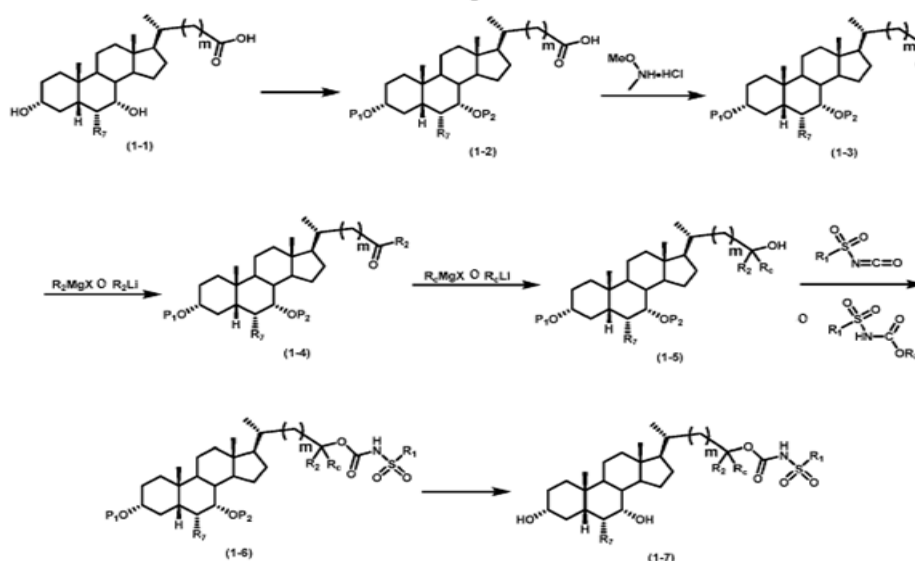
Métodos de síntesis

Los compuestos y los procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos por los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención, que se presentan solo como ilustración y no limitan el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las modalidades divulgadas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relativos a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, y/o métodos de la invención pueden realizarse dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Como se muestra en el Esquema 1, los nuevos análogos de ácidos biliares del compuesto de fórmula (1-7) se preparan a partir del compuesto de fórmula (1-1), en donde R_1 , R_2 , R_c , m y R_7 se definen como previamente, R_8 está sustituido o no sustituido $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo; sustituido o no sustituido $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquenilo; sustituido o no sustituido $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquinilo; arilalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; y P_1 y P_2 son grupos protectores de hidroxilo. Por lo tanto, los dos grupos hidroxilo del compuesto de fórmula (1-1) se protegen con grupos P_1 y P_2 para proporcionar el compuesto de fórmula (1-2). P_1 y P_2 pueden ser iguales o diferentes. P_1 y P_2 puede ser cualquier grupo protector de hidroxilo tal como, pero sin limitarse a, Ac, Bz, cloroacetilo, TES, TBS, MOM y Bn. Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la protección del grupo hidroxilo se describe en la literatura científica, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999. Entonces, el compuesto de fórmula (1-2) reacciona con hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxiamina para dar el compuesto de fórmula (1-3) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a, HATU, EDCI, DCC, HBTU, etc. y una base tal como, pero sin limitarse a, TEA, DIPEA, DMAP, etc. El compuesto de fórmula (1-3) se convierte en una cetona de fórmula (1-4) por la reacción con un reactivo de Grignard R_2MgX o un reactivo de litio R_2Li . El solvente de reacción puede ser, pero sin limitarse a, THF, éter y tolueno. El solvente preferido es THF. La temperatura de reacción es de -78°C a 40°C . El compuesto de fórmula (1-4) se convierte en un alcohol de fórmula (1-5) por la reacción con un reactivo de Grignard R_cMgX o un reactivo de litio R_cLi . El solvente de reacción puede ser, pero sin limitarse a, THF, éter y tolueno. El solvente preferido es THF. La temperatura de reacción es de -78°C a 40°C . La reacción con isocianatos de sulfonilo o carbamatos de sulfonilo proporciona el compuesto de fórmula (1-6). Entonces, de la desprotección de los grupos P_1 y P_2 proporciona el compuesto de sulfonilurea de fórmula (1-7). Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la desprotección de los grupos protectores de hidroxilo se describe en la literatura, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

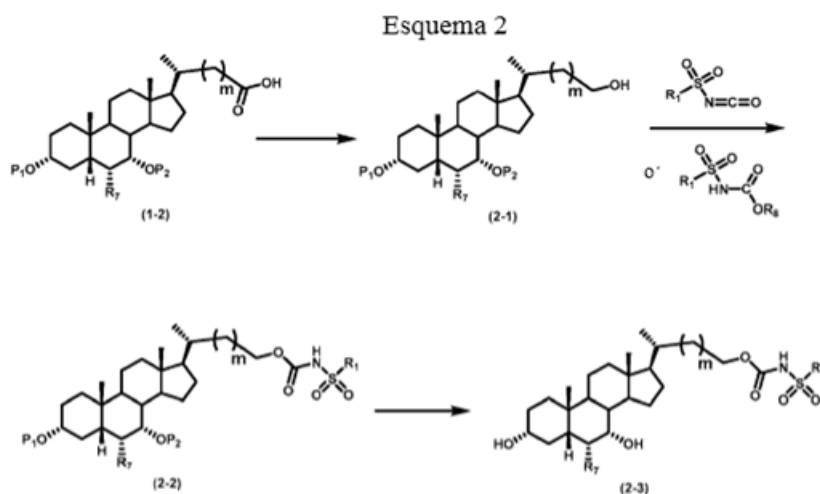
Alternativamente, si $\text{R}_c = \text{R}_2$, el intermedio de fórmula (1-5) puede obtenerse a partir de un éster del compuesto de fórmula (1-2) por la reacción con una cantidad en exceso de un reactivo de Grignard R_cMgX o un reactivo de litio R_cLi .

Esquema 1

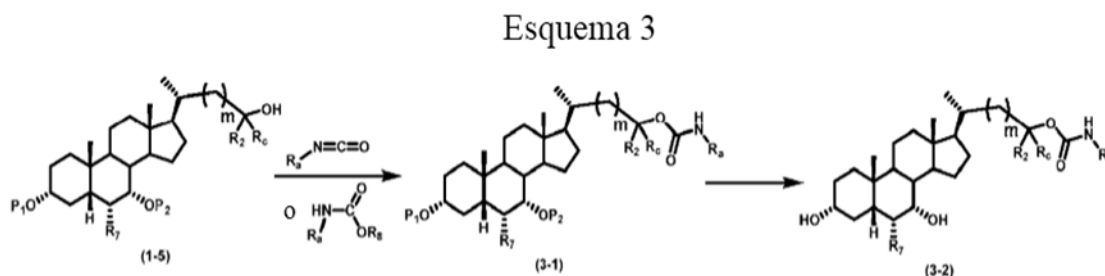


Como se muestra en el Esquema 2, alternativamente, el compuesto de fórmula (2-3) se prepara a partir del compuesto de fórmula (1-2). P_1 y P_2 pueden ser iguales o diferentes. P_1 y P_2 puede ser cualquier grupo protector de hidroxilo tal como, pero sin limitarse a, Ac, Bz, cloroacetilo, TES, TBS, MOM y Bn. Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la protección del grupo hidroxilo se describe en la literatura, por ejemplo,

Entonces, el compuesto de fórmula (1-2) se convierte en el alcohol de fórmula (2-1) mediante el uso de un reactivo reductor adecuado tal como, pero sin limitarse a, $LiAlH_4$, BH_3 , etc. El solvente de reacción puede ser, pero sin limitarse a, THF, éter y tolueno. El solvente preferido es THF. La temperatura de reacción es de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción con isocianatos de sulfonilo o carbamatos de sulfonilo proporciona el compuesto de fórmula (2-2). Entonces, de la desprotección de los grupos P_1 y P_2 se proporciona el compuesto de sulfonilurea de fórmula (2-3). Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la desprotección de los grupos protectores de hidroxilo se describe en la literatura, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.



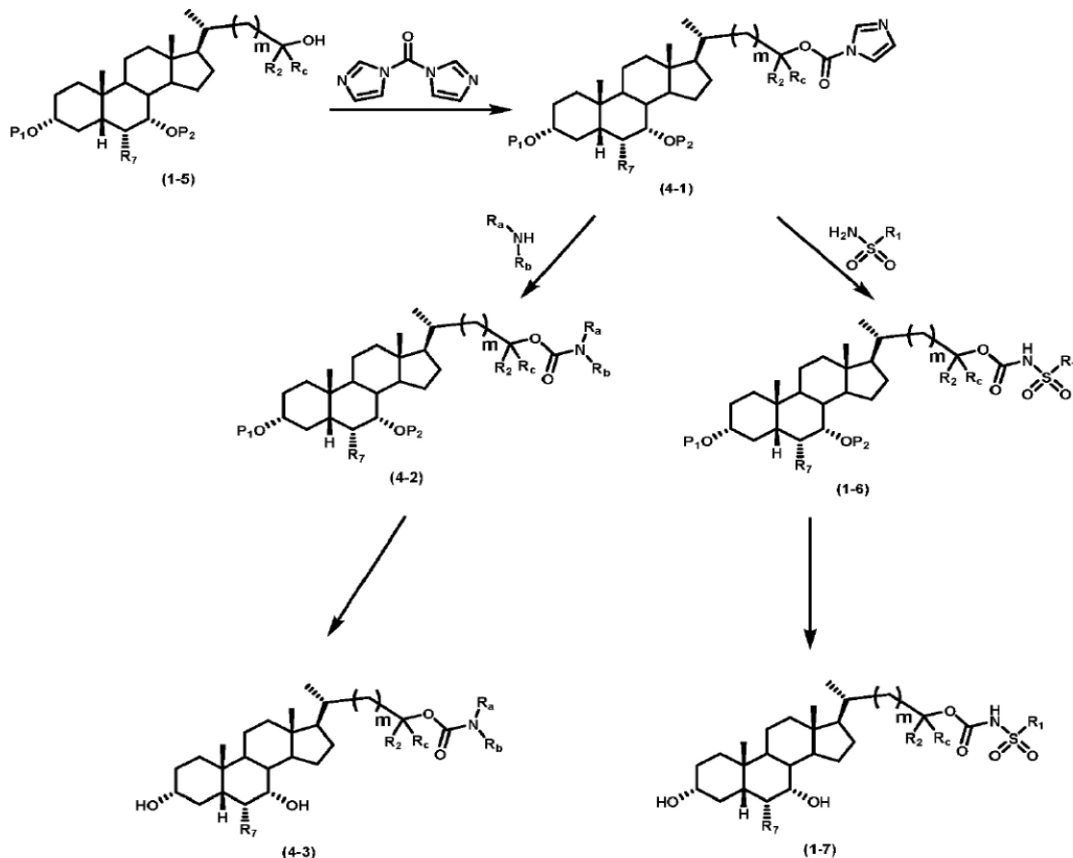
El esquema 3 ilustra la preparación del compuesto de carbamato de fórmula (3-2) a partir del compuesto de fórmula (1-5), en donde R_2 , R_a , R_c , m , R_7 y R_8 se definen como previamente, P_1 y P_2 son grupos protectores de hidroxilo. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (1-5) reacciona con isocianatos o carbamatos para producir el compuesto de fórmula (3-1) en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, DBU, TEA, DIPEA, DMAP, etc... Entonces, de la desprotección de los grupos P_1 y P_2 se proporciona el compuesto de urea de fórmula (3-2). Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la desprotección de los grupos protectores de hidroxilo se describe en la literatura, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999



El Esquema 4 ilustra un método alternativo para preparar los compuestos de carbamato de fórmula (4-3) y (1-7) a partir del compuesto de fórmula (1-5), en donde R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , m y R_7 se definen como previamente, P_1 y P_2 son grupos protectores del hidroxilo. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (1-5) se convierte en el compuesto de fórmula (4-1) por la reacción con CDI en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, DBU, TEA, DIPEA y DMAP. Entonces, el compuesto de fórmula (4-1) reacciona con la amina R_aNHR_b o sulfonamida $R_1SO_2NH_2$ en un solo recipiente para dar los compuestos de carbamato de fórmula (4-2) y (1-6). La desprotección posterior del grupo protector hidroxilo P_1 y P_2 dan los compuestos de fórmula (4-3) y (1-7). Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la protección y desprotección de los grupos protectores de hidroxilo y

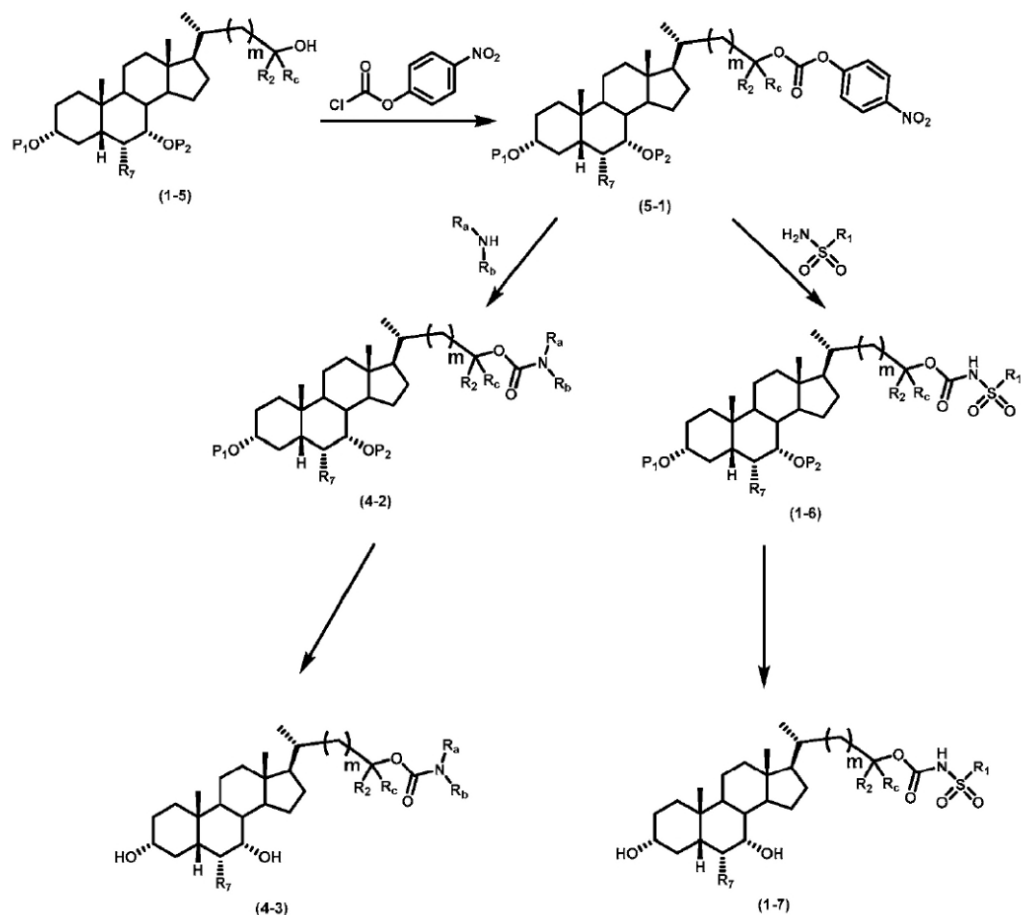
grupos protectores de amino se describen en la literatura, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Esquema 4



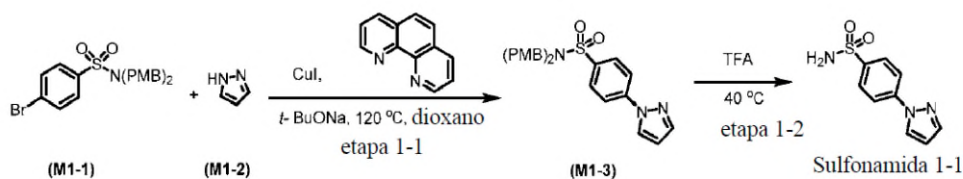
Un procedimiento alternativo para preparar compuestos de carbamato de fórmula (4-2) y (1-7) se ilustra en el esquema 5, en donde R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, m y R₇ se definen como previamente, P₁ y P₂ son grupos protectores de hidroxilo. El compuesto de fórmula (1-3) reacciona con cloroformiato de p-nitrofenilo para dar el compuesto de carbonato de fórmula (5-1) en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropilamina, DBU, N-metilmorfolina y DMAP. La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, CH₂Cl₂, DMF o THF. La temperatura de reacción puede variar de 0 °C a aproximadamente 50 °C. El compuesto de fórmula (5-1) reacciona con la amina R_aNHR_b o la sulfonamida R₁SO₂NH₂ en un solo recipiente para dar los compuestos carbamato de fórmula (4-2) y (1-6). La desprotección posterior del grupo protector hidroxilo P₁ y P₂ dan los compuestos de fórmula (4-3) y (1-7). Una discusión más detallada de los procedimientos, reactivos y condiciones para la protección y desprotección de los grupos protectores de hidroxilo y grupos protectores de amino se describen en la literatura, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Esquema 5



El $\text{r}_1\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ en el Esquema 4 y el Esquema 5 pueden sintetizarse, pero sin limitarse a, por los siguientes métodos.

Método 1



Etapa 1-1. Síntesis de M1-3

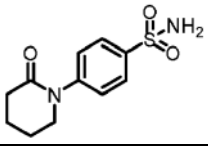
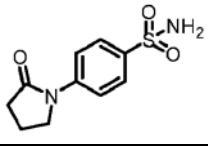
Una mezcla de CuI (230 mg, 1,2 mmol) y 1,10-fenantrolina (220 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente por 10 min en atmósfera de N_2 . Entonces, el 4-bromo- N,N -bis (4-metoxibencil) bencenosulfonamida (compuesto M1-1, 480 mg, 1 mmol), 1H-pirazol (210 mg, 3 mmol) y la $t\text{-BuONa}$ (300 mg, 3 mmol) se añadieron a la mezcla. Después de la adición, esta mezcla se agitó a 120°C por 15 horas bajo N_2 . La mezcla resultante se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 50 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado M1-3 (150 mg, 32 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 1-2. Síntesis de sulfonamida 1-1

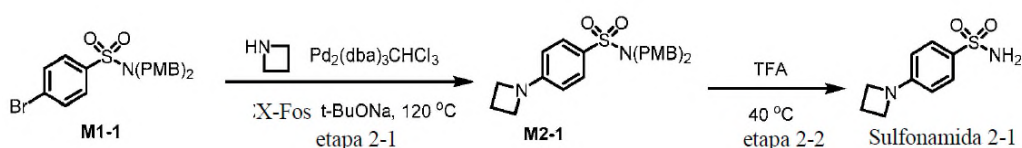
N,N -bis (4-metoxibencil)-4- (1H-pirazol-1-il) bencenosulfonamida (compuesto M1-3; 150 mg, 0,32 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y se agitó a 40°C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (10 mL), y se ajustó

a pH 8 con sat. NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para producir el compuesto deseado (63 mg, 82 %) como un sólido blanco.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el método 1 anterior.

Sulfonamida 1-2	Sulfonamida 1-3
	
m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 254,95;	m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 240,90;

Método 2



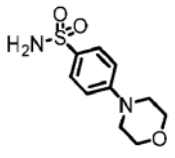
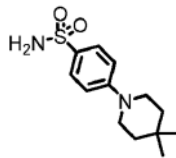
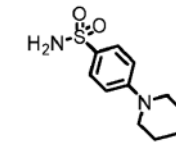
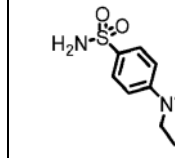
Etapa 2-1. Síntesis de M2-1

Una mezcla de 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil) bencenosulfonamida (compuesto M1-1; 192 mg, 0,4 mmol), azetidina (96 mg, 1,6 mmol), *t*-BuONa (80 mg, 0,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (40 mg, 0,04 mmol) y X-Fos (76 mg, 0,16 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 120 °C por 15 horas bajo N_2 . La mezcla resultante se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 50 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (100 mg, 55 %) en forma de un sólido amarillo.

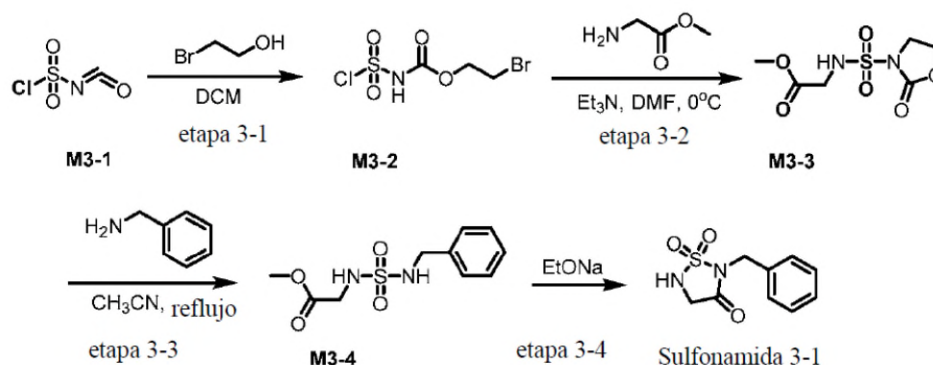
Etapa 2-2. Síntesis de sulfonamida 2-1

4-(Azetidín-1-ilo)-*N,N*-bis(4-metoxibencil) bencenosulfonamida (compuesto M2-1; 90 mg, 0,2 mmol) se disolvió en TFA (5 mL). La solución resultante se agitó a 40 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (100 mL) y entonces se ajustó el pH a 8 con sat. NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 40 al 60 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (35 mg, 83 %) en forma de un sólido amarillo. m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 424,95.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el procedimiento general del método 2.

Sulfonamida 2-2	Sulfonamida 2-3	Sulfonamida 2-4	Sulfonamida 2-6
			
Rendimiento = 27 %. m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 242,95;	Rendimiento = 20 %. m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 267,10;	Rendimiento = 32 %. m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$ + 41] $^+$ = 317,55;	Rendimiento = 35 %. m/z (ES^+) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 254,95;

Método 3



Etapa 3-1. Síntesis de M3-2

Se añadió gota a gota 2-bromoetanol (14,2 g, 100 mmol) a cloruro de sulfurisocianatídico (compuesto M3-1; 12,5 g, 100 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C por un período de 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 0,5 horas. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3-2. Síntesis de M3-3

A una solución del 2-aminoacetato de metilo (8,9 g, 100 mmol) y Et₃N en DMF (100 mL), se añadió (20,2 g, 200 mmol), clorosulfonilcarbamato de 2-bromoetilo (compuesto M3-2; 26,6 g, 100 mmol) por un período de 40 minutos con enfriamiento en baño de hielo bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C por 5 horas y entonces por 12 horas a TA. Se añadió DCM (500 mL) y se lavó secuencialmente con HCl IN (200 mL x 2) y salmuera (200 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 40 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (8,9 g, 37 %) en forma de un sólido amarillo.

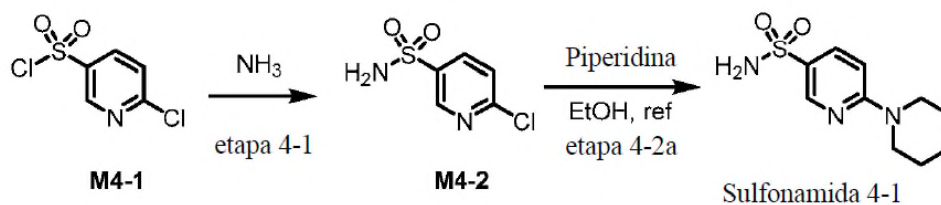
Etapa 3-3. Síntesis de M3-4

Se añadió 2-(2-oxooxazolidin-3-sulfonamido) acetato de metilo (compuesto M3-3; 2,38 g, 10 mmol) a fenilmetanamina (1,28 g, 12 mmol) y Et₃N (3,1 g, 30 mmol) en CH₃CN (50 ml). La solución resultante se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 50 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (1,5 g, 58 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3-4. Síntesis de Sulfonamida 3-1

Se añadió EtONa (5,1 g, 75 mmol) a metilo 2-(N-acetato de bencilsulfamiloamino) (compuesto M3-4; 3,9 g, 15 mmol) en EtOH (50 ml) a ta. La mezcla se agitó a 50 °C por 5 horas. Entonces, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 30 al 70 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (1,2 g, 35 %) en forma de un sólido amarillo.

Método 4



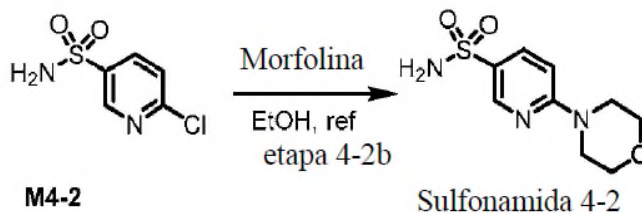
Etapa 4-1. Síntesis de M4-2

Se añadió amoníaco (20 mL) a cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (compuesto M4-1; 2,0 g, 9,48 mmol) en MeCN (5 mL). La mezcla se agitó a TA por 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): columna, C18; fase móvil MeCN/H₂O = 0/100 aumentando a MeCN/H₂O = 10/90 dentro de 20 min, detector, UV 254 nm) para dar PH-ETA-C-330-1 (1,45 g, 79,6 %) como un sólido blanco. m/z (ES⁺) [M + H]⁺ = 192,70; HPLC t_R = 0,403 min.

Etapa 4-2a. Síntesis de sulfonamida 4-1

Se añadió una solución de 6-cloropiridin-3-sulfonamida (compuesto M4-2; 400 mg, 2,08 mmol) en etanol (5 mL) a piperidina (4 mL). La mezcla se agitó a 90 °C por toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): columna, C18; fase móvil MeCN/H₂O = 0/100 aumentando a MeCN/H₂O = 20/80 dentro de 20 min, detector, UV 254 nm) para dar PH-ETA-C-330-2 (280 mg, 55,8 %) como un sólido amarillo. m/z (ES⁺) [M + H]⁺ = 241,95; HPLC tR = 0,787 min.

Etapa 4-2b. Síntesis de Sulfonamida 4-2

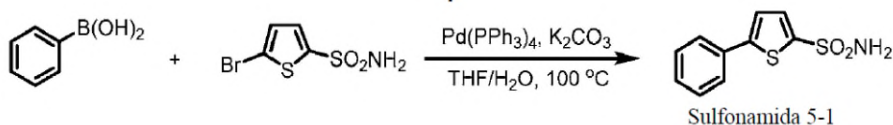


Se añadió una solución de M4-2 (400 mg, 2,08 mmol) en etanol (5 mL) a Morfolina (4 mL). La mezcla se agitó a 90 °C por toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): columna, C18; fase móvil MeCN/H₂O = 0/100 aumentando a MeCN/H₂O = 20/80 dentro de 20 min, detector, UV 254 nm) para dar PH-ETA-C-331-1 (290 mg, 57,4 %) como un sólido amarillo. m/z (ES⁺) [M-H]⁺ = 242,00; HPLC tR = 0,496 min.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el procedimiento general del método 4.

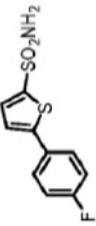
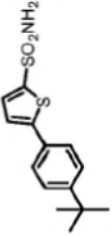
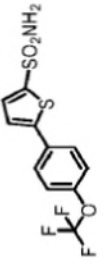
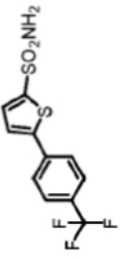
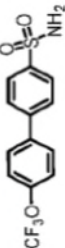
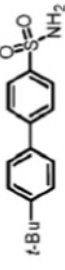
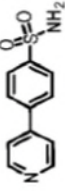
Sulfonamida 4-3	Sulfonamida 4-4
Rendimiento = 67,8 % m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 228,15	Rendimiento = 63,2 % m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 213,85;

Método 5

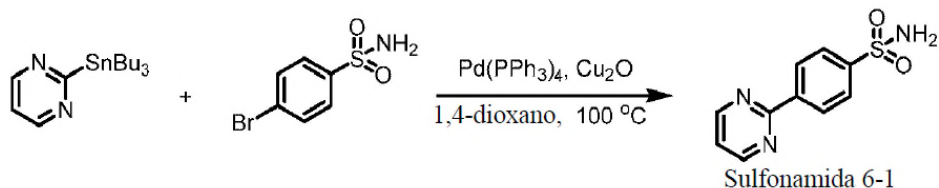


Pd (PPh₃)₄ (115 mg, 0,05 mmol) se añadió a ácido fenilborónico (300 mg, 2,4 mmol), 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (500 mg, 2 mmol) y K₂CO₃ (1,2 g, 10 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (2 mL). La mezcla se agitó a 90 °C por 1 hora. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 50 al 100 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título (310 mg, 62,8 %) en forma de un sólido amarillo. m/z (ES⁺) [M-H]⁺ = 237,95, tR = 0,892 min.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el procedimiento general del método 5.

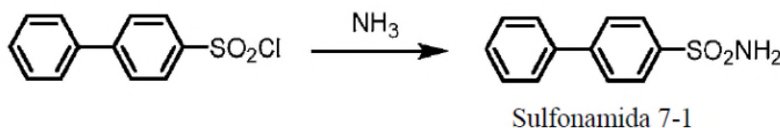
Sulfonamida 5-2 	Sulfonamida 5-3 	Sulfonamida 5-4 	Sulfonamida 5-5 
Rendimiento = 42,8 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 255,90;	Rendimiento = 50,8 % m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 296,00;	Rendimiento = 61,9 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 321,75;	Rendimiento = 26,1 % m/z (ES ⁻) [MH] ⁻ = 305,70;
Sulfonamida 5-6 	Sulfonamida 5-7 	Sulfonamida 5-8 	Sulfonamida 5-9 
Rendimiento = 79,9 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 250,00;	Rendimiento = 81,7 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 315,90;	Rendimiento = 81,6 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 288,00;	Rendimiento = 80,6 % m/z (ES ⁻) [M + H] ⁺ = 234,85;

Método 6



Pd (PPh₃)₄ (98 mg, 0,08 mmol) se añadió a 2-(tributilestanil) pirimidina (375 mg, 1,02 mmol), 4-bromobencenosulfonamida (200 mg, 0,85 mmol) y Cu₂O (12 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a 100 °C por toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con petróleo, se añadió una solución saturada de KF y el fluoruro de estanio precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y evaporado. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 50 al 100 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir la Sulfonamida 6-1 deseada (120 mg, 60 %) como un sólido blanco. m/z (ES⁺)[M+2 + H]⁺= 470,85, tR = 0,602 min.

Método 7

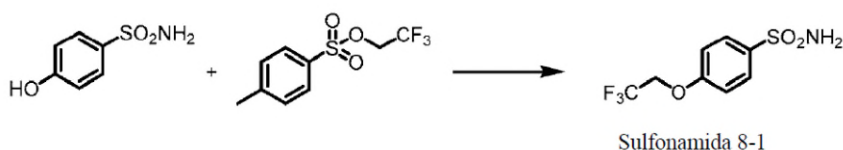


Una solución de cloruro de bifeníl-4-sulfanilo (200 mg, 0,79 mmol) en NH₃/MeOH (3 mL, 7 M) se agitó por toda la noche a ta. El metanol se eliminó a presión reducida y se añadió EtOAc (10 mL). Entonces se lavó secuencialmente con agua (10 mL) y NaCl saturado (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, entonces se filtró y se evaporó para producir bifeníl-4-sulfonamida 7-1 (170 mg, 93 %) como un sólido blanco. m/z (ES⁻) [M-H]⁻= 232,10, HPLC tR = 0,650 min.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el procedimiento general del método 7.

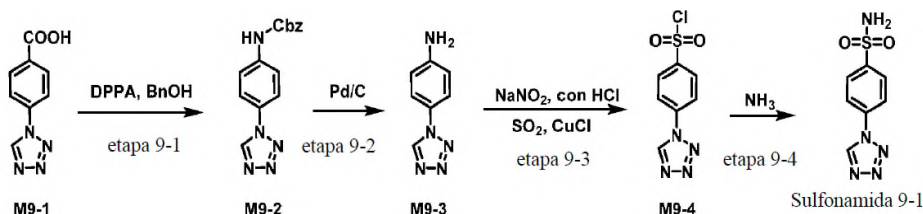
Sulfonamida 7-2	Sulfonamida 7-3	Sulfonamida 7-4	Sulfonamida 7-5
Rendimiento = 78 %. m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 166,95;	Rendimiento = 76 %. m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 165,20;	Rendimiento = 71 %. m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 151,20;	Rendimiento = 84 %. m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 201,80;
Sulfonamida 7-6	Sulfonamida 7-7	Sulfonamida 7-8	Sulfonamida 7-9
Rendimiento = 89 %. m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 203,55;	Rendimiento = 70 %. m/z (ES ⁺) [M + H] ⁺ = 158,85;	Rendimiento = 79 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 237,65;	Rendimiento = 81 % m/z (ES ⁻) [M+2-H] ⁻ = 384,90;
Sulfonamida 7-10	Sulfonamida 7-11	Sulfonamida 7-12	
Rendimiento = 75 % m/z (ES ⁻) [M-H] ⁻ = 214,05;	Rendimiento = 69 %. m/z (ES ⁻) [MH] ⁻ = 207,05;	Rendimiento = 88 % m/z (ES ⁻) [MH] ⁻ = 247,65;	

Método 8



La 4-Hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2,89 mmol) se disolvió en DMA (5 mL). La solución obtenida se calentó a 50 °C, entonces se añadió lentamente KOH al 50 % (0,5 mL). La mezcla se mantuvo a 60 °C por aproximadamente 30 minutos. El agua formada se evaporó a presión reducida. Se añadió lentamente 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 120 °C y 140 °C. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C por 3 horas. El residuo se tomó en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida: Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O = 0/100 aumentando a MeCN/H₂O = 55/45 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm para dar la sulfonamida deseada 8-1, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) bencenosulfonamida, (300 mg, 40 %) como un sólido amarillo. m/z (ES⁻) [MH]⁻ = 253,95; HPLC t_R = 1,172 min.

Método 9



Etapa 9-1. Síntesis de M9-2

Una mezcla de 4-(1*H*-ácido tetrazol-1-il) benzoico (compuesto M9-1; 500 mg, 2,64 mmol), DPPA (868 mg, 3,16 mmol), Et₃N (800 mg, 7,92 mmol) y BnOH (5,7 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano/DMSO (15 mL/10 mL) se agitó a 100 °C por 5 horas bajo N₂. La mezcla resultante se vertió en agua (200 mL) y se extrajo por EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 30 al 50 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto deseado (600 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 9-2. Síntesis de M9-3

A una solución de bencilo 4- (1*H*-tetrazol-1-il) fenilcarbamato (compuesto M9-2; 295 mg, 1 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (100 mg, 10 %) bajo N₂. La suspensión se desgaseificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo un globo de H₂ a TA por 2 horas. Entonces se filtró el Pd/C y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (152 mg, 93 %) como un sólido blanco.

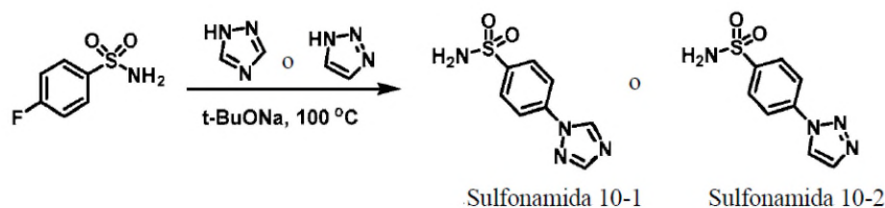
Etapa 9-3. Síntesis de M9-4

A una solución de 4-(1*H*-tetrazol-1-il) bencenamina (compuesto M9-3; 113 mg, 0,7 mmol) y HCl concentrado (2,8 mL) en CH₃CN/CH₃ se añadió COOH (8 mL/1 mL) NaNO₂ (58 mg, 0,875 mmol) en agua (1 mL) a -10 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 0,5 horas, entonces se saturó SO₂ en AcOH (5 mL, 1,4 mmol) gota a gota a una velocidad que mantiene la temperatura de reacción más abajo de 5 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de cobre (I) dihidratado (148 mg, 0,875 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos y entonces a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo por EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se concentró para dar el compuesto crudo como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 9-4. Síntesis de sulfonamida 9-1

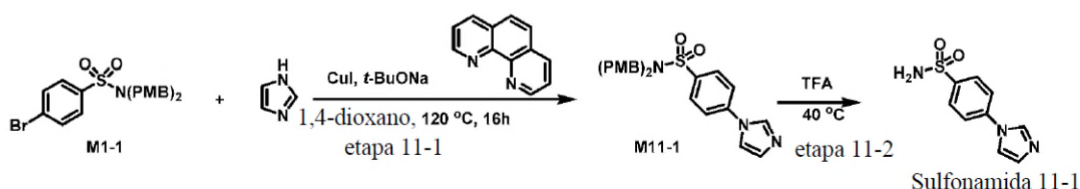
A una solución de cloruro de 4-(1*H*-tetrazol-1-il)benceno-1-sulfonilo (compuesto M9-4; 122 mg, 0,5 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió hidróxido de amonio (2 mL). La mezcla se agitó a TA por 30 min. Entonces se añadió agua (20 mL) y se extrajo por EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el 4- (1*H*-tetrazol-1-il)bencenosulfonamida, sulfonamida 9-1, (80 mg, 71 %) como un sólido amarillo.

Método 10



A una solución de 4-fluorobenzenosulfonamida (175 mg, 1 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol/1*H*-1,2,3-triazol (140 mg, 2 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió *t*-BuONa (200 mg, 2 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C por 48 horas. Entonces se añadió agua (100 mL) y se extrajo por EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 40 % en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar Sulfonamida 10-1, 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) benzenosulfonamida, (95 mg, R = 42 %) como un sólido amarillo. HPLC tR = 0,482 min. o Sulfonamida 10-2, 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il) benzenosulfonamida, Y = 49 %, HPLC tR = 0,492 min.

Método 11



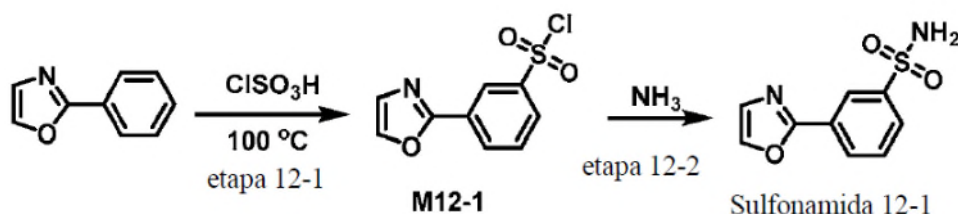
Etapa 11-1. Síntesis de M11-1

Una mezcla de 4-bromo-*N,N*-bis (4-metoxibencil)benzenosulfonamida (compuesto M1-1; 200 mg, 0,42 mmol), 1*H*-imidazol (86 mg, 1,26 mmol), CuI (96 mg, 0,51 mmol), *t*-BuONa (121 mg, 1,26 mmol) y 1,10-fenantrolina (91 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a 120 °C por 16 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir la sulfonamida 11-1 deseada (120 mg, Y = 61,5 %) como un sólido amarillo. *m/z*(ES⁺) [M + H]⁺ = 464,10; HPLC tR = 0,780 min.

Etapa 11-2. Síntesis de Sulfonamida 11-1

4-(1*H*-imidazol-1-ilo)-*N,N*-bis(4-metoxibencil) benzenosulfonamida (compuesto M11-1; 120 mg, 0,26 mmol) se disolvió en TFA (2 mL). La solución resultante se agitó a 40 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (100 mL) y entonces se ajustó el pH a 8 con sat. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar la sulfonamida 11-1 deseada (50 mg, R = 86 %) como un sólido amarillo que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. *m/z*(ES⁺) [M + H]⁺ = 223,90; HPLC tR = 0,187 min.

Método 12



Etapa 12-1. Síntesis de M12-1

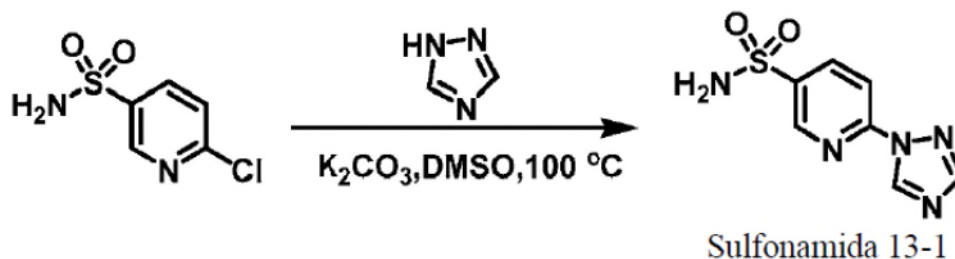
Se agitó una solución de 2-feniloxazol (200 mg, 1,4 mmol) en ácido sulfuroclorídico (5 mL) por 15 horas a 100 °C bajo N₂. La mezcla resultante se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo por EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto crudo M12-1 (180 mg, 52 %) como un aceite amarillo.

Etapa 12-2. Síntesis de sulfonamida 12-1

A una solución del cloruro de 4-(oxazol-2-il) benceno-1-sulfonyl (compuesto M12-1; 121 mg, 0,5 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió hidróxido de amonio (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 30 min. Entonces se añadió agua

(20 mL) y se extrajo por EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar la sulfonamida deseada 12-1, 3-(Oxazol-2-il) bencenosulfonamida (98 mg, 87 %) como un sólido amarillo.

Método 13

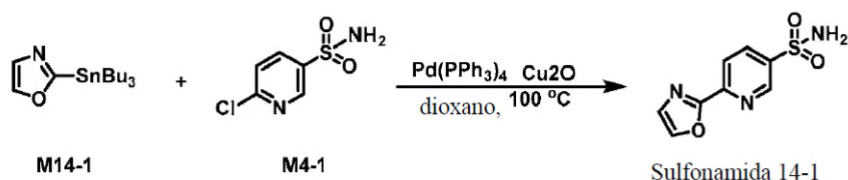


Se añadió 6-cloropiridin-3-sulfonamida (200 mg, 1,04 mmol) a una mezcla de 1H-1,2,4-triazol (72 mg, 1,04 mmol) y K₂CO₃ (287 mg, 2,08 mmol) en DMSO (2 ml) a 100 °C. Entonces se agitó por 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) después de enfriar a ta, entonces se lavó con NaCl saturado (10 mL*2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir la sulfonamida deseada 13-1, 6- (1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-sulfonamida (70 mg, R = 61,5 %) como un sólido amarillo. $m/z(ES^+)$ $[M + H]^+ = 225,85$; HPLC tR = 0,417 min.

Las siguientes sulfonamidas se sintetizaron empleando el procedimiento general del método 13.

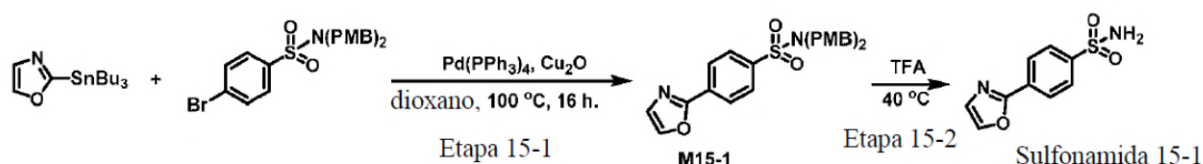
Sulfonamida 13-2	Sulfonamida 13-3	Sulfonamida 13-4
$m/z(ES^+)$ $[M - H]^- = 224,55$;	$m/z(ES^+)$ $[M + H]^+ = 226,1$;	$m/z(ES^+)$ $[M + H]^+ = 224,80$;

Método 14



En un tubo de microondas de 10 mL mantenido con nitrógeno se colocó 2-(tributylestanil)oxazol (compuesto M14-1; 358 mg, 1 mmol), 6-cloropiridin-3-sulfonamida (compuesto M4-1; 174 mg, 0,9 mmol), Cu₂O (143 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115,5 mg, 0,1 mmol) y dioxano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C por 4 horas. Después de enfriarse a ta, la solución se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), entonces se lavó con agua (10 mL*2), NaCl saturado (10 mL*2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de MeOH en DCM para dar la sulfonamida deseada 14-1, 6-(Oxazol-2-il)piridin-3-sulfonamida como un sólido amarillo (60 mg, 26,7 %). $m/z(ES^+)$ $[M + H]^+ = 225,80$.

Método 15



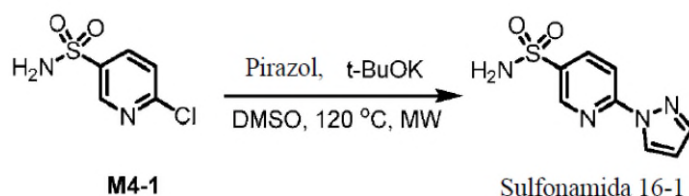
Etapa 15-1. Síntesis de M15-1

Una mezcla de 2-(tributilestanil)oxazol (310 mg, 0,867 mmol) 4-bromo-*N,N*-bis (4-metoxibencil) bencenosulfonamida (282 mg, 0,788 mmol), Cu₂O (75 mg, 0,525 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (61 mg, 0,053 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100 °C por 1 h bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con PE/EA = 3/1 para dar 200 mg (R = 82 %) de *N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(oxazol-2-il) bencenosulfonamida como un sólido blanco. *m/z*(ES⁺) [M + H]⁺ = 465,20.

Etapa 15-2. Síntesis de Sulfonamida 15-1

Una mezcla de *N,N*-bis (4-metoxibencil)-4-(oxazol-2-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,43 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 40 °C por 3 h y entonces se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat. (10 mL*1) y salmuera (10 mL*1), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 90 mg (y = 93 %) de sulfonamida 15-1, 4-(oxazol-2-il)bencenosulfonamida como un sólido amarillo que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. *m/z*(ES⁺) [M + H]⁺ = 224,90.

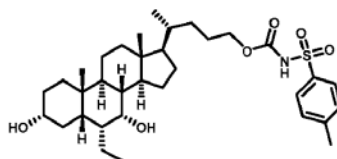
Método 16



t-BuOK (176 mg, 1,57 mmol) se añadió a M4-1 (200 mg, 1,04 mmol) y pirazol (142 mg, 2,08 mmol) en DMSO (5 mL). La mezcla se calentó en un aparato de microondas a 120 °C por 120 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó a pH 7 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida: Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O = 0/100 aumentando a MeCN/H₂O = 25/75 dentro de 30 min; Detector, UV 254 nm para dar PH-ETA-C-332-1 (150 mg, 42,7 %) como un sólido amarillo, Sulfonamida 16-1. *m/z*(ES⁺) [M + H]⁺ = 224,80; HPLC tR = 0,395 min.

Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención, se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se destinan solo como una ilustración y no limitan el alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relativos a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden realizarse dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

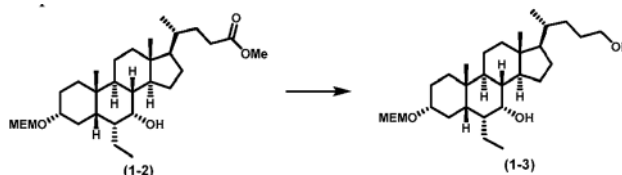
Ejemplo 1:

Etapa 1-1



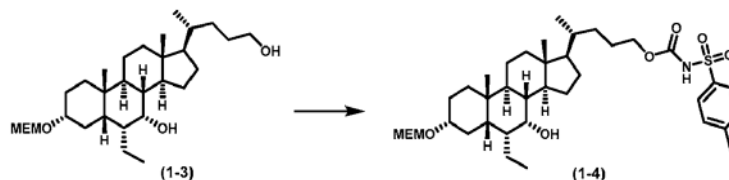
Se añadió MEMCl a una solución agitada de (1-1) (4,35 g, 10,0 mmol) y DIPEA (10,3 mL, 30 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y se agitó por toda la noche, entonces se inactivó con agua (50 mL) y HCl 1 N (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 6,5 g de producto bruto (1-2), que se usó directamente para la siguiente etapa. LC-MS observado 2M + NH₄ = 1062,83 (Calculado 1062,81).

Etapa 1-2



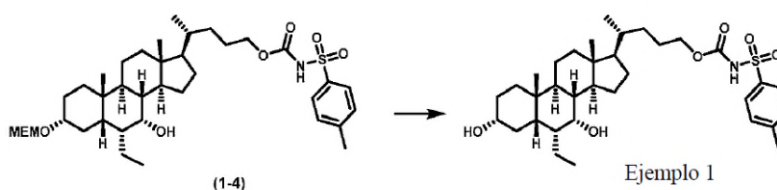
El producto crudo mencionado anteriormente (**1-2**) (4,18 g, 8,0 mmol) se disolvió primero en THF (30 ml) a 0 °C bajo N₂, se añadió MeOH seco (1,28 ml, 32 mmol), seguido por la adición lenta de LiBH₄ (697 mg, 32 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 6 h, el análisis de TLC y LC-MS mostró una conversión parcial del material de partida, entonces, se añadió más LiBH₄ (348 mg, 16 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó por toda la noche, se inactivó con NaOH 1 M ac. (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/40, 10 min) para producir un producto alcohólico (**1-3**) (3,2 g, 94 % de rendimiento basado en 86 % de conversión) como una espuma blanca. LC-MS observado 2M + NH₄ = 1006,83 (Calculado 1006,83).

Etapa 1-3



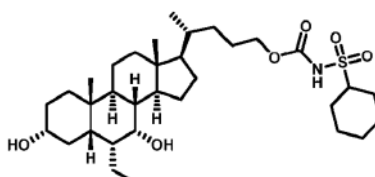
A una solución agitada de alcohol (**1-3**) (99 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (35 μ L, 0,2 mmol) en THF (3 mL) a TA se añadió gota a gota isocanato de p-toluenosulfonilo (31 μ L, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, entonces se inactivó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/40, 10 min) para dar el sulfonil carbamato (**1-4**) como un aceite incoloro (69 mg, 50 %). LC-MS observada M-1 = 690,33 (Calcd. 690,41).

Etapa 1-4



El Carbamato1-4) (69 mg, 0,1 mmol) se disolvió primero en THF (2 mL) a TA. Entonces se añadió HCl al 37 % (0,1 mL, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h, y se inactivó con NaHCO₃sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/40, 10 min) para proporcionar el carbamato deseado del ejemplo 1 (30 mg, 50 %) como un sólido blanco después de liofilizar por toda la noche en MeCN/H₂O (1/1, 2 mL). LC-MS observada M-1 = 602,29 (Calcd. 602,33).

Ejemplo 2:



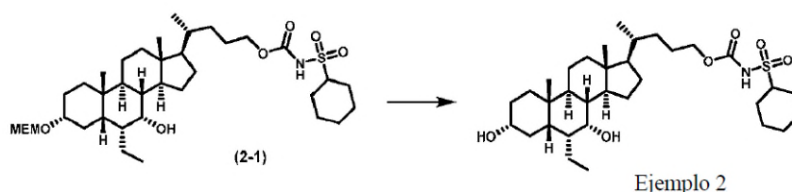
Etapa 2-1



Una solución de alcohol **(1-3)** (99 mg, 0,2 mmol) y CDI (65 mg, 0,4 mmol) en MeCN/THF (1/1, 1 mL) se agitó a TA por 1,5 h, entonces se añadió ciclohexanosulfonamida (98 mg, 0,6 mmol) y DBU (89 μ L, 0,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA por 1 h, entonces se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/40, 10 min) para producir el carbamato de sulfonilo **(2-1)** (100 mg, 73%) como un aceite incoloro.

LC-MS observada M-1 = 682,36 (Calcd. 682,44).

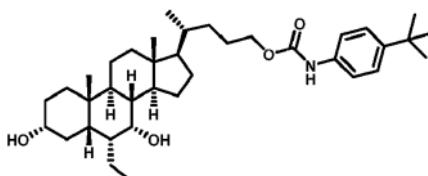
Etapa 2-2



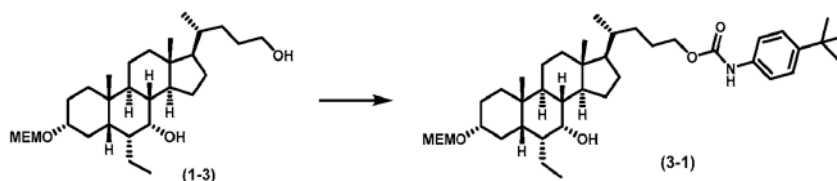
Ejemplo 2

El Carbamato **2-1** (100 mg, 0,15 mmol) se disolvió primero en THF (3 mL) a TA. Entonces se añadió HCl al 37 % (0,1 mL, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1 h, y se inactivó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/40, 10 min) para proporcionar el carbamato deseado del ejemplo 2 (45 mg, 45 %) como un sólido blanco después de liofilizar por toda la noche en MeCN/ H_2O (1/1, 2 mL). LC-MS observada M-1 = 594,31 (Calcd. 594,39).

Ejemplo 3:



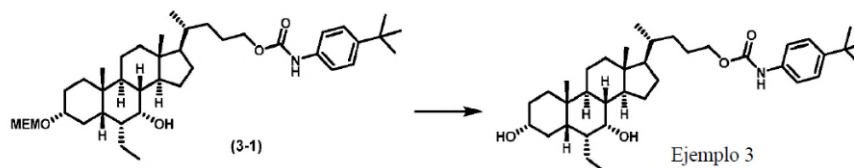
Etapa 3-1



Una solución de alcohol **(1-3)** (99 mg, 0,2 mmol) y CDI (65 mg, 0,4 mmol) en MeCN/THF (1/1, 1 mL) se agitó a TA por 1,5 h, entonces se añadió 4-terc-butilanilina (90 mg, 0,6 mmol) y DBU (89 μ L, 0,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA por 18 h, entonces se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/20, 10 min) para producir el carbamato **(3-1)** (87 mg, 65 %) como un aceite incoloro.

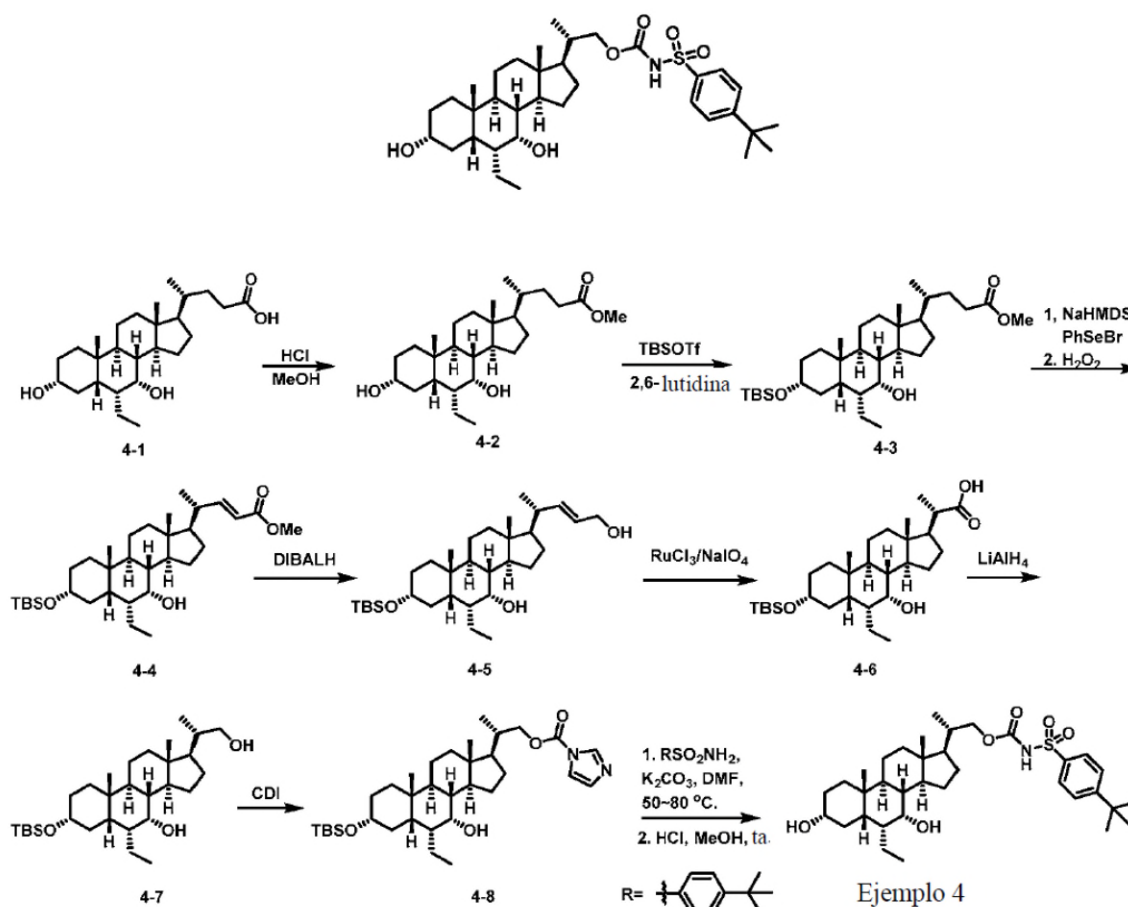
LC-MS observado M + NH_4 = 687,64 (calculado 687,53).

Etapa 3-2

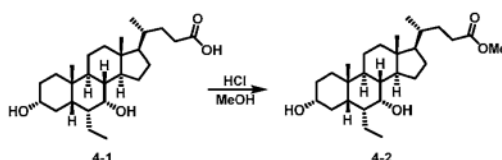


El Carbamato**3-1** (87 mg, 0,13 mmol) se disolvió primero en THF (3 mL) a TA. Entonces se añadió HCl al 37 % (0,1 mL, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1 h, y se inactivó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexano/acetona (100/0 a 60/30, 10 min) para proporcionar el carbamato deseado del ejemplo 3 (65 mg, 87 %) como un sólido blanco después de liofilizar por toda la noche en MeCN/H₂O (1/1, 2 mL). LC-MS observado $M + \text{NH}_4 = 599,48$ (Calculado 599,47).

Ejemplo 4:

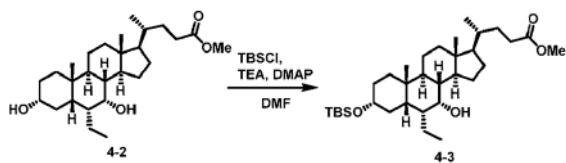


Etapa 4-1:



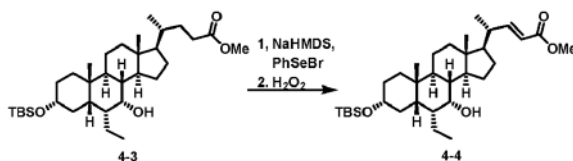
Se añadió HCl (10 mL, 37 %) al compuesto. **4-1** (15,0 g) en MeOH (100 mL) a 0 °C. La solución se agitó a TA por 1 h. La solución se evaporó a sequedad, entonces el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó secuencialmente con una solución de NaHCO_3 sat. (30 mL x 2) y NaCl (30 mL x 1) sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el compuesto **4-2** (15,6 g, 95,7 %) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4-2:



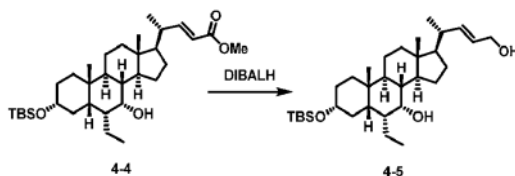
Se añadió TBSCl (10,9 g, 72 mmol) al compuesto 4-2 (15,6 g, 36 mmol), TEA (10,9 g, 108 mmol) y DMAP (0,22 g, 1,8 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 3 h. Se añadieron 200 mL de agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (100 mL x 3) sat., entonces se secó sobre Na₂SO₄, filtrado y evaporado. El residuo se purificó por gel de sílice (20 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto 4-3 (15,8 g, 82 %) como un sólido amarillo.

Etapa 4-3:

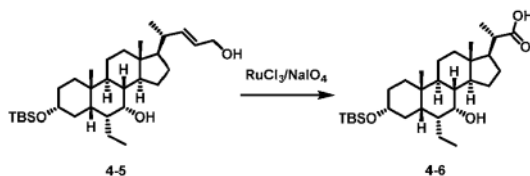


Se añadió gota a gota NaHMDS (2,0 M en THF, 30 mL, 60,54 mmol) al compuesto 4-3 (15,8 g, 28,83 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C por 1 h. La mezcla se agitó a -78 °C por 1,5 h, entonces se añadió gota a gota PhSeBr (8,16 g, 34,6 mmol) en THF (40 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C por 2,5 h y a ta 30 min. NH₄Cl sat. (30 mL) se añadió a 0 °C, se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), la fase orgánica combinada se lavó con una solución sat. de NaCl (30 mLx1), se secó sobre Na₂SO₄, filtrado. La solución en EtOAc se trató con 30 % de H₂O₂ (10 mL) a 0 °C, entonces la solución se agitó a ta por 40 min. La solución se lavó secuencialmente con una solución sat. de NaHCO₃ (30 mL) y sat. de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por gel de sílice (10 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto 4-4 (10,6 g, 67,9 %) como un aceite amarillo.

Etapa 4-4:

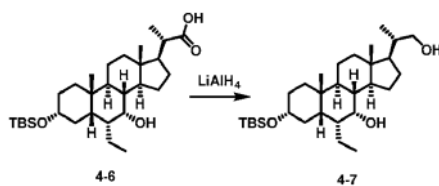


Se añadió gota a gota DIBALH (1,0 M en PhMe, 85 mL, 85 mmol) al compuesto 4-4 (10,6 g, 19,4 mmol) en DCM (100 mL) a -78 °C por 1 h. La solución se calentó a 0 °C por 30 min, entonces se añadió MeOH (100 mL) para detener la reacción. Se añadió sal de Rochelle (acuosa, 100 mL) a la mezcla turbia y la reacción se agitó vigorosamente por 12 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se lavó secuencialmente con agua y salmuera (100 mL x 3), se secó y se filtró. El residuo se purificó por gel de sílice (20 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto 4-5 (7,5 g, 74,6 %) como un sólido blanco. Etapa 4-5:



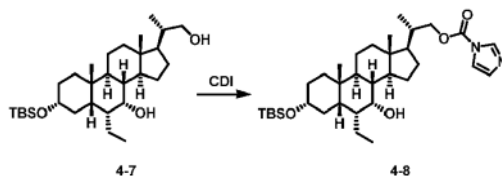
NaIO₄ (13,5 g, 59,37 mmol) se añadió al compuesto 4-5 (7,5 g, 14,48 mmol) y RuCl₃ (0,155 g, 0,72 mmol) en CCl₄ (30 mL), MeCN (30 mL) y H₂O (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA por 3 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (100 mL), se lavó con agua y salmuera (100 mL x 3), se secó y se filtró para dar el compuesto 4-6 (6,6 g, crudo) como un sólido negro y se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4-6:



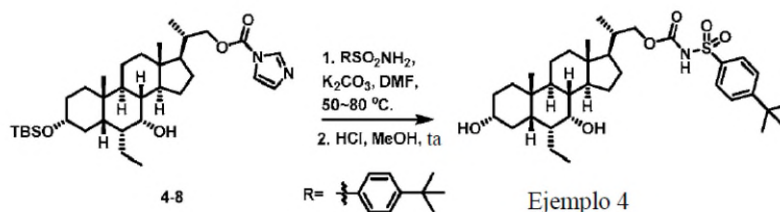
LiAlH₄ (1,48 g, 39 mmol) se añadió al compuesto **4-6** (6,6 g, 13 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA por 3 h. La mezcla se inactivó con agua a 0 °C, se extrajo con EA (100 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 3), secado y filtrado. El residuo se purificó por gel de sílice (50 a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto **4-7** (3,5 g, 49,3 % de 2 etapas) como un sólido blanco.

Etapas 4-7:



Se añadió CDI (0,95 g, 5,9 mmol) al alcohol **4-7** (2,40 g, 4,9 mmol) y DIEA (0,95 g, 7,3 mmol) en DCM (30 mL), la mezcla se agitó a ta por 2 horas. El residuo se evaporó y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (20 mL x 2), y agua (20 mL x 1). Entonces, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto **4-8** (2,40 g, 84,0 %) como un sólido blanco.

Etapas 4-8:



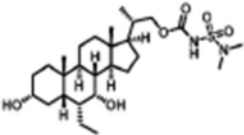
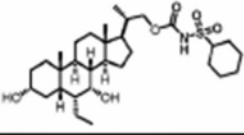
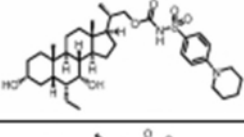
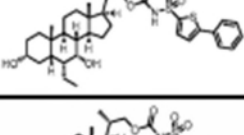
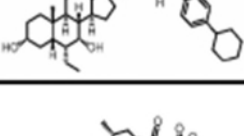
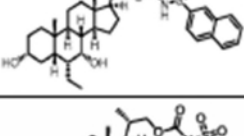
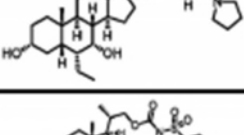
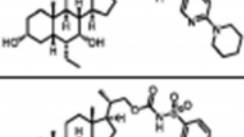
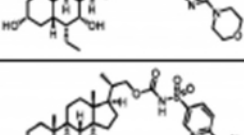
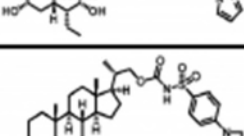
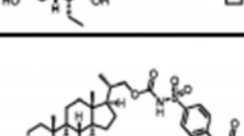
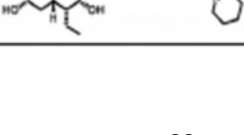
Se añadió el compuesto **4-8** (100 mg, 0,17 mmol) a p-ⁱBuPhSO₂NH₂ (0,26 mmol) y K₂CO₃ (70,5 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 mL) a ta, entonces la mezcla se agitó a 50 ~80 °C por 4 horas. Se añadió agua (10 mL) después de enfriar a ta, se extrajo por EtOAc (10 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL), entonces se añadió 1 gota de HCl al 37 %. La mezcla se agitó a ta por 10 minutos, entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (10 mL x 2) y salmuera (10 mL x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O, Detector, UV 254) para dar el ejemplo 4, ESIMS m/z = 616,40 [M+H]⁺.

Los ejemplos más abajo 5-44 y ejemplos 44a-44p en la tabla 4 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 4.

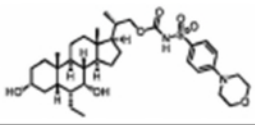
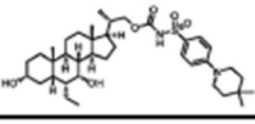
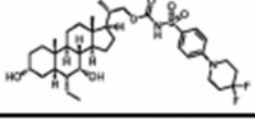
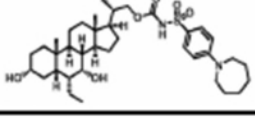
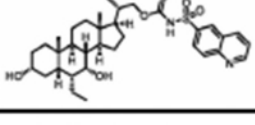
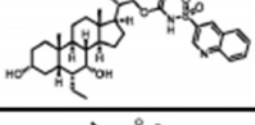
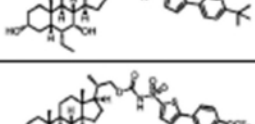
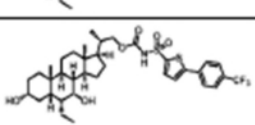
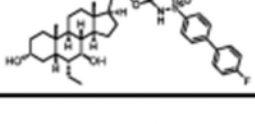
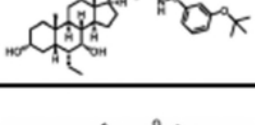
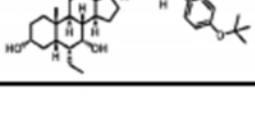
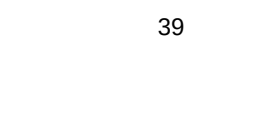
Tabla 4

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁻
5		574,15
6		644,00

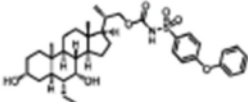
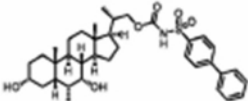
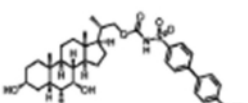
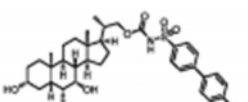
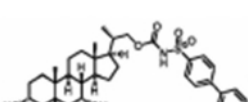
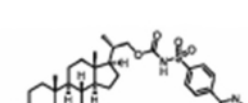
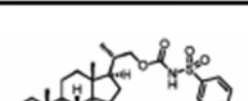
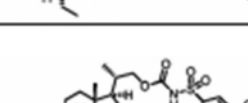
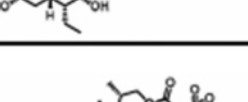
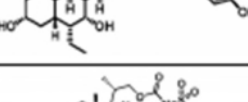
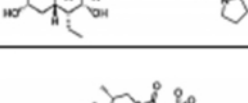
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
7		527,15
8		566,20
9		643,20
10		642,10
11		642,20
12		610,15
13		553,15
14		[M+H] ⁺ 646,20
15		[M+H] ⁺ 648,35
16		627,10
17		615,15
18		657,45

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
19		645,15
20		671,15
21		679,10
22		657,15
23		611,10
24		611,10
25		698,10
26		726,40
27		710,00
28		654,10
29		632,15
30		632,45

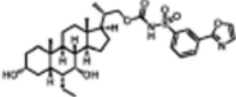
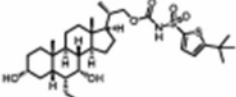
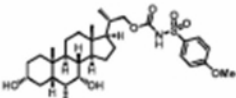
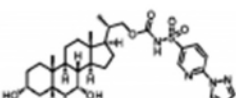
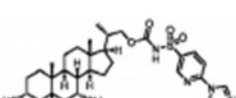
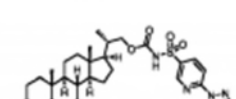
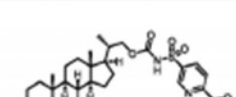
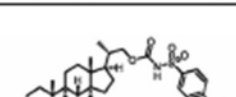
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
31		652,15
32		636,10
33		720,05
34		692,20
35		637,15
36		638,10
37		626,10
38		576,10
39		576,10
40		629,15
41		643,15

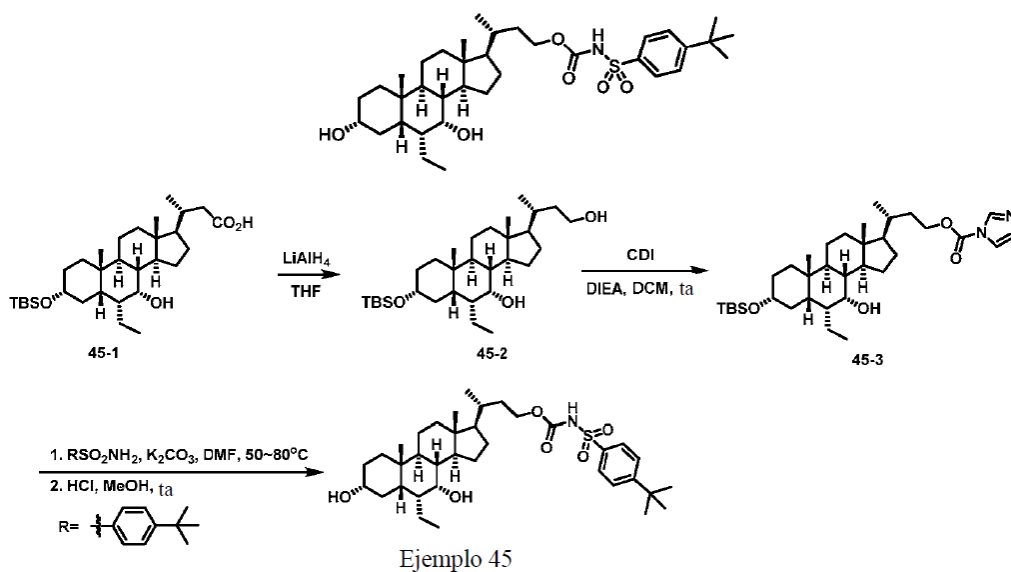
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
42		671,15
43		[M+NH ₄] ⁺ 679,10
44		610,10
44-a		655,15
44-b		630,10
44-c		616,10
44-d		629,45
44-e		628,10
44-f		627,10
44-g		627,10
44-h		626,10

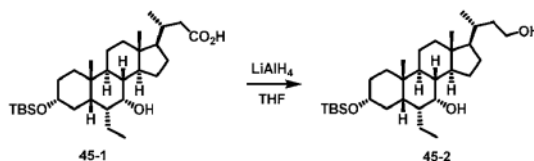
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
44-i		627,10
44-j		622,10
44-k		590,10
44-l		628,10
44-m		627,10
44-n		628,15
44-o		628,10
44-p		627,10

Ejemplo 45:

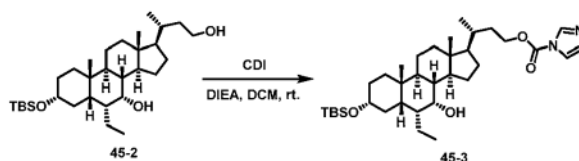


25 Etapa 45-1:



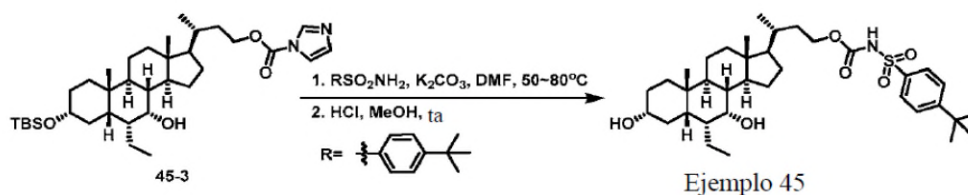
35 LiAlH₄ (2,6 g, 0,067 mol) se añadió al compuesto 45-1 (7 g, 0,014 mol) en THF (150 mL) a 0 °C bajo N₂, la mezcla resultante se agitó a TA por 1 hora. Entonces se añadieron 300 mL de agua a 0 °C, se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, el residuo se purificó por gel de sílice (20 a 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto objetivo 45-2 (5,4 g, 79,3 %) como un sólido blanco.

Etapa 45-2:



50 Se añadió CDI (2,03 g, 12,2 mmol) al compuesto 45-2 (5,3 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,03 g, 15,7 mmol) en DCM (30 mL), la mezcla se agitó a ta por 2 horas. El residuo se evaporó y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (20 mL x 2), y agua (20 mL x 1). Entonces, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto **45-3** (4,6 g, 73,2 %) como un sólido blanco.

Etapa 45-3:



65 El Compuesto 45-3 (100 mg, 0,17 mmol) se añadió a p-¹BuPhSO₂NH₂ (0,25 mmol) y K₂CO₃ (70,5 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 mL) a ta, entonces la mezcla se agitó a 50 ~80 °C por 4 horas. Se añadió agua (10 mL) después de enfriar a ta, se extrajo por EtOAc (10 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH

(2 mL), entonces se añadió 1 gota de HCl al 37 %. La mezcla se agitó a ta por 10 minutos, entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (10 mL x 2) y salmuera (10 mL x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O, Detector, UV 254 nm) para dar el ejemplo objetivo **45**, ESIMS m/z = 596,60 [M+1-2H₂O]⁺.

Los ejemplos más abajo 46-104 y los ejemplos 104a-104k en la tabla 5 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 45.

Tabla 5

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
46		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 558,25
47		566,35
48		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 520,30
49		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 518,40
50		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 507,30
51		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 533,30
52		604,35
53		658,35
54		630,40
55		674,60
56		588,35
57		554,35

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
58		648,40
59		583,35
60		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 540,30
61		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 574,45
62		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 602,50
63		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 624,50
64		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 622,50
65		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 574,45
66		[M+1-2H ₂ O] ⁺ , 558,50
67		614,35
68		650,35
69		581,50

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
70		646,55
71		592,10
72		575,15
73		575,15
74		538,15
75		540,15
76		608,10
77		658,60
78		642,60
79		642,60
80		642,60
81		624,10

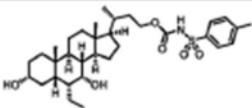
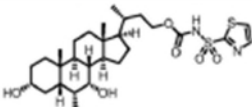
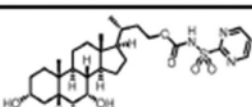
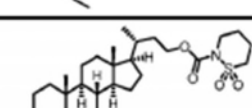
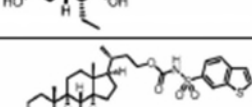
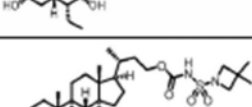
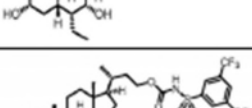
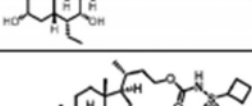
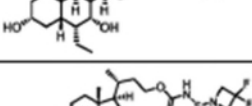
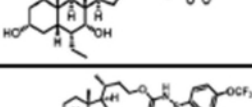
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
82		578,15
83		556,15
84		604,10
85		630,20
86		604,15
87		634,10
88		624,15
89		628,20
90		632,10
91		636,10
92		584,15
93		618,10

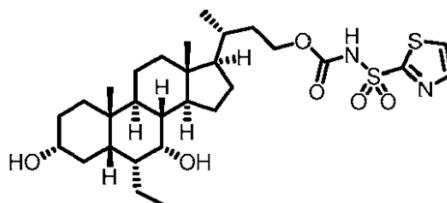
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
94		622,15
95		575,15
96		568,25
97		512,15
98		526,55
99		576,10
100		632,15
101		672,10
102		610,15
103		568,25
104		606,15
104-a		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 546,60

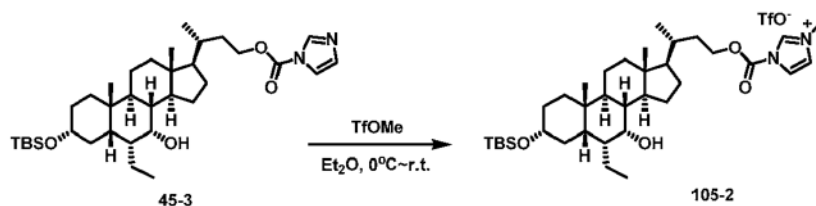
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
104-b		588,30
104-c		581,10
104-d		576,15
104-e		552,15
104-f		630,10
104-g		581,20
104-h		710,00
104-i		552,15
104-j		589,15
104-k		676,05

Ejemplo 105

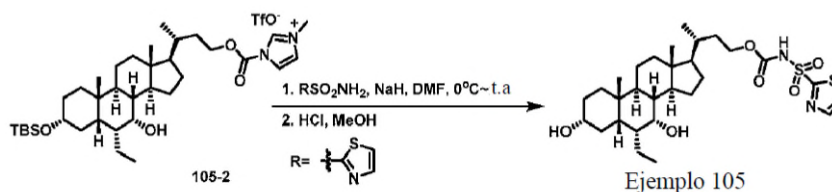


Etapa 105-1:



Se añadió TfOMe (164 mg, 1,00 mmol) al intermediario 45-3 (400 mg, 0,67 mmol) en Et₂O (2 mL) a 0 °C, entonces la mezcla se agitó a ta por 1 hora. La mezcla se filtró y el compuesto 105-2 se obtuvo como un sólido blanco (430 mg, 84,4 %).

Etapa 105-2:

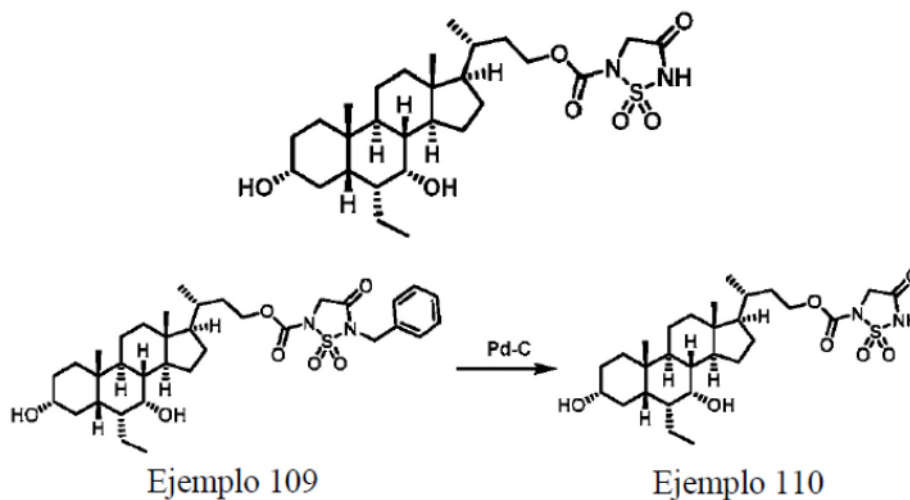


Se añadió NaH (30 mg, 0,5 mmol, 60 %) a tiazol-2-sulfonamida (0,32 mmol) en THF a 0 °C y se agitó a 0 °C por 1 hora. Entonces se añadió el compuesto **105-3** (190 mg, 0,25 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y se agitó a ta por 1 hora. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL), entonces se añadió 1 gota de HCl al 37 %. La mezcla se agitó a ta por 10 minutos, entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (10 mL x 2) y salmuera (10 mL x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O, Detector, UV 254 nm) para dar el ejemplo objetivo 105, ESIMS m/z = 581,10 [M-1]⁻.

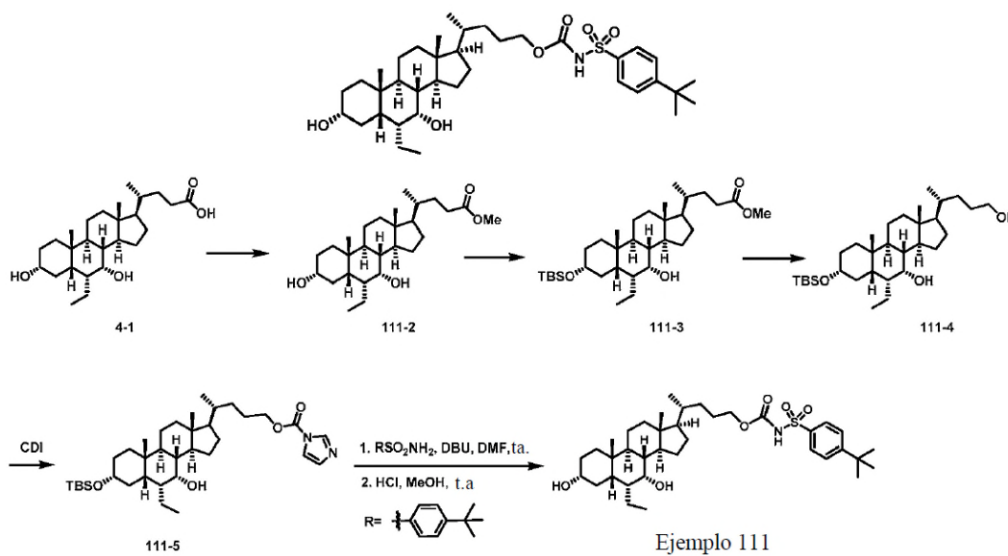
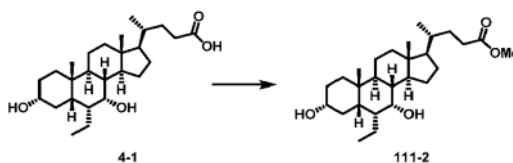
Los ejemplos más abajo 106-109 en la Tabla 6 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 105.

Tabla 6

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁻
106		576,15
107		552,15
108		566,10
109		[M+NH ₄] ⁺ , 662,38

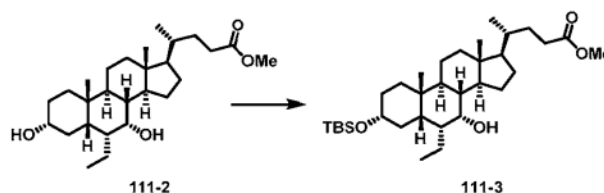
Ejemplo 110:

A una solución de 109 (30 mg) en MeOH (2 mL) se añadió Pd-C (3 mg, 10 %) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo globo de H₂ a ta por 1 hora. Entonces se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 110 (23 mg, 91,9 %) como un sólido blanco, ESIMS m/z = 553,10 [M-1].

Ejemplo 111:**Etapa 111-1:**

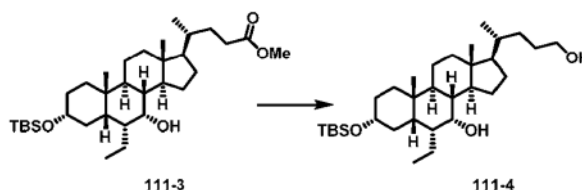
A una solución del compuesto 4-1 (6,5 g, 15,5 mmol) en MeOH (130 mL) se añadió ácido sulfúrico (98 %, 0,13 mL). La solución se agitó a 23 °C por 24 h y se concentró por vacío. La purificación del residuo en gel de sílice (105 g) con acetona al 0-30 % en hexano proporcionó el compuesto 111-2 (6,6 g, rendimiento del 98 %).

Etapa 111-2:



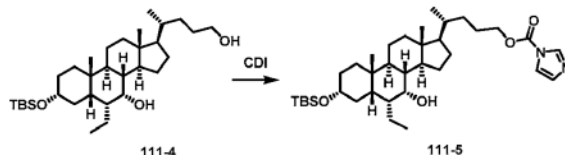
A una solución de compuesto 111-2 (6,39 g, 14,7 mmol) en DMF (30 mL) se añadió imidazol (2,20 g, 32,3 mmol) y TBSCl (2,33 g, 15,5 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C por 20 h, se inactivó con tampón de pH 7 y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con Solución de NaCl sat., secada sobre Na₂SO₄ y concentrado por vacío. La purificación del residuo en gel de sílica (105 g) con EtOAc/hexano al 0 - 50 % proporcionó el compuesto 111-3 (7,59 g, rendimiento del 94 %).

Etapa 111-3:



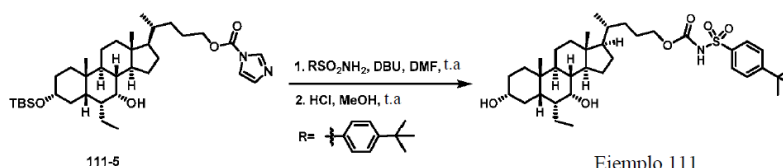
A una solución de 111-3 (7,59 g, 13,85 mmol) en THF se añadió LiBH₄ (2,0 M en THF, 41,6 mmol, 20,8 mL) y MeOH anhidro (1,7 mL, 41,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 23 °C por 15 h, se inactivó lentamente con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH 5 y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de HCl 1 M, sat. NaCl, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado por vacío. La purificación del residuo en gel de sílica (105 g) con EtOAc/hexano al 0-30 % proporcionó el compuesto 111-4 (6,5 g) con un rendimiento del 90 %.

Etapa 111-4:



Se añadió CDI (0,37 g, 2,3 mmol) al alcohol 111-4 (1,00 g, 1,9 mmol) y DIEA (0,37 g, 2,9 mmol) en DCM (20 mL), la mezcla se agitó a ta por 2 horas. La solución del intermediario 111-5 fue obtenida y usada directamente.

Etapa 111-5:



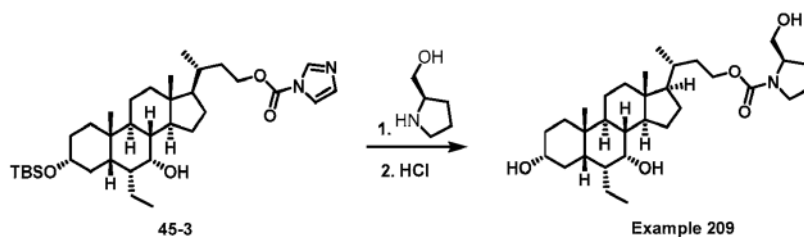
La mezcla de p-^tBuPhSO₂NH₂ (0,3 mmol), DBU (92,6 mg, 0,61 mmol) en DMF (2 mL) se añadió a una copia del intermediario 111-5 anterior, la mezcla se agitó a ta por toda la noche. Se añadió agua (10 mL) después de enfriar a ta, se extrajo por EtOAc (10 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL), entonces se añadió 1 gota de HCl al 37 %. La mezcla se agitó a ta por 10 minutos, entonces se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (10 mL x 2) y salmuera (10 mL x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, MeCN/H₂O, Detector, UV 254 nm) para dar el ejemplo objetivo 111 ESIMS m/z = 644,40 [M-1].

Los ejemplos más abajo 112-120 en la tabla 7 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 111.

Tabla 7

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁻
112		644,40
113		526,30
114		554,35
115		638,40
116		664,40
117		568,40
118		555,30
119		581,35
120		580,20

50

Ejemplo 209

A una solución de (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (51 mg, 0,501 mmol) y DBU (127 mg, 0,833 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió el compuesto 45-3 (100 mg, 0,167 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA por toda la noche. La reacción se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

65

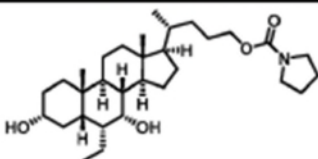
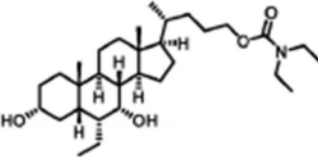
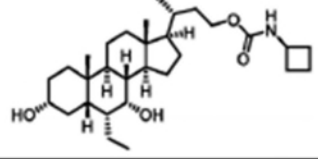
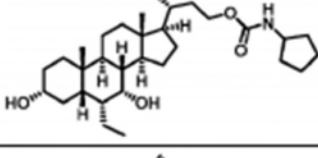
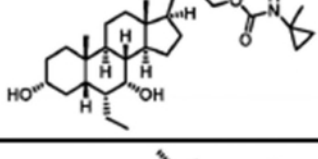
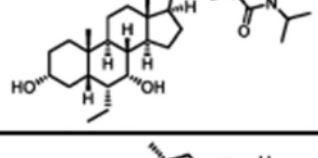
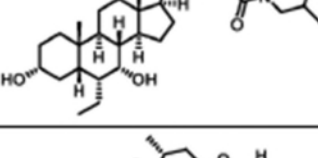
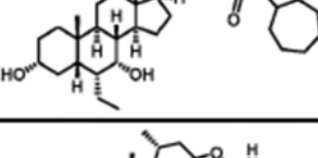
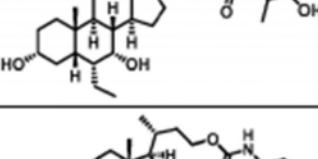
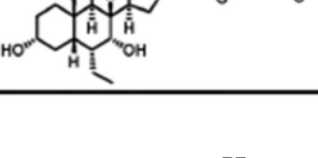
El residuo se disolvió en MeOH (2 mL). A la solución se añadieron 5 μ L de HCl al 37 % y la mezcla se agitó a TA por 10 minutos, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida ((IntelFlash-1): Columna, C18; capa móvil, MeCN/ H_2O , Detector, UV 254 nm) para dar 16,6 mg del Ejemplo 209 como un sólido blanco. $[\text{M}-1]^+$, 518,20.

Los ejemplos más abajo 121-208 y los ejemplos 210-218 en la tabla 8 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 209 a partir del compuesto 4-8, 111-5 o 45-3.

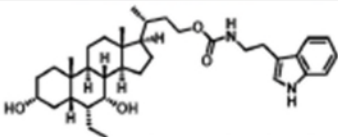
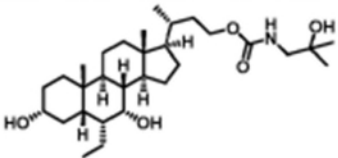
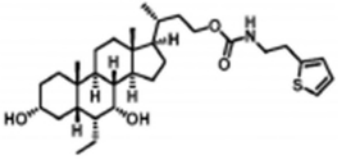
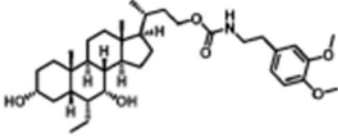
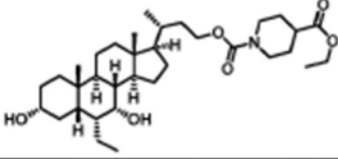
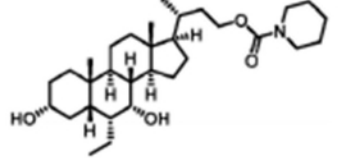
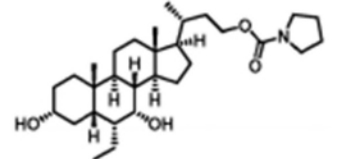
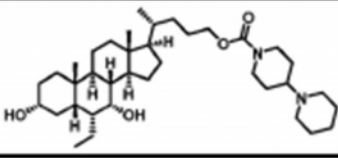
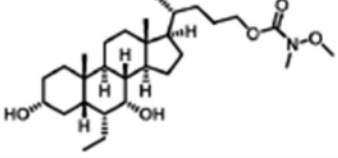
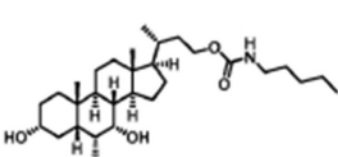
Tabla 8

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS $[\text{M}-1]^+$
121		$[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 599,48$
122		$[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+1]^+, 454,35$
123		$[\text{M}-1]^-, 474,4$
124		$[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+1]^+, 504,40$
125		$[\text{M}-1]^-, 524,4$
126		$[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+, 514,45$
127		$[\text{M}+\text{HCOOH}-1]^-, 562,41$
128		$[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+, 460,35$
129		$[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1]^+, 446,50$
130		$[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+1]^+, 484,55$

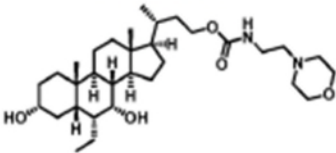
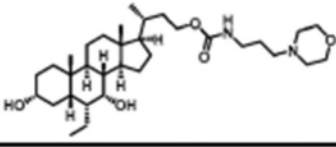
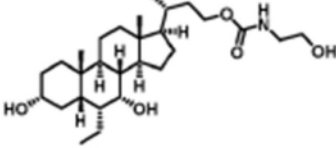
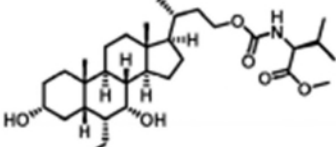
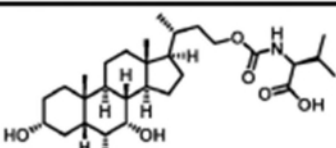
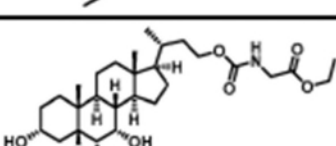
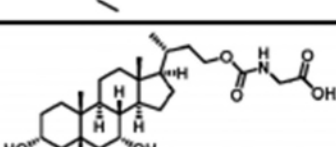
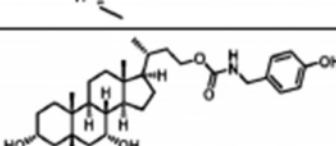
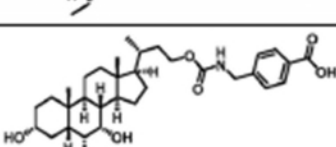
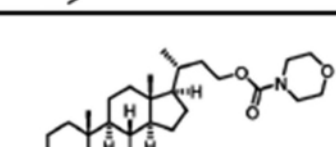
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁻
131		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 486,55
132		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 488,55
133		[M-1] ⁻ , 488,35
134		[M-1] ⁻ , 502,40
135		[M-1] ⁻ , 488,35
136		[M-1] ⁻ , 476,35
137		[M-1] ⁻ , 490,40
138		[M+HCOOH-1] ⁻ , 576,55
139		[M+Na] ⁺ , 516,40
140		[M+Na] ⁺ , 532,35

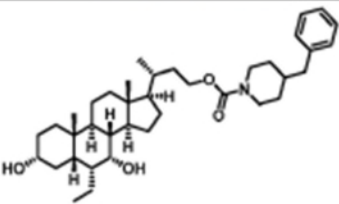
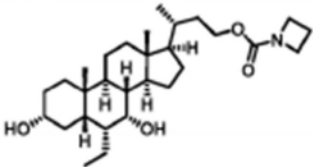
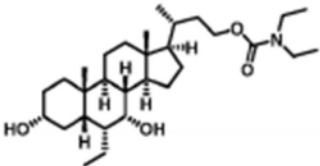
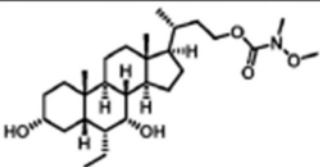
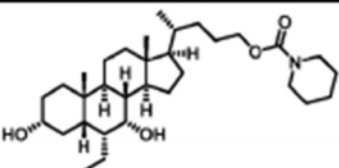
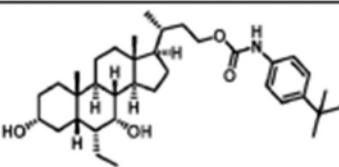
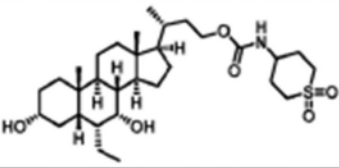
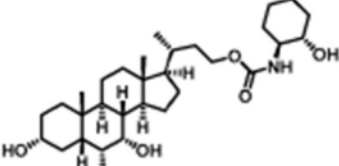
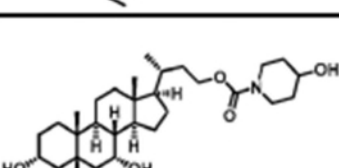
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
141		[M+1] ⁺ , 579,45
142		[M+Na] ⁺ , 530,40
143		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 510,55
144		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 564,60
145		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 540,60
146		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 486,55
147		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 472,55
148		[M+1] ⁺ , 601,70
149		[M+Na] ⁺ , 516,50
150		[M+HCOOH-1] ⁺ , 550,50

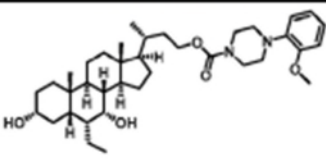
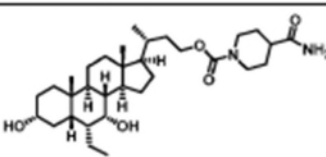
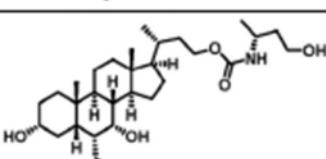
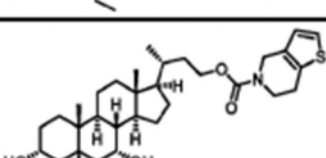
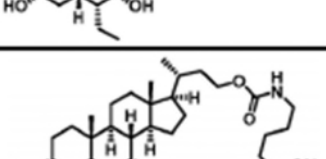
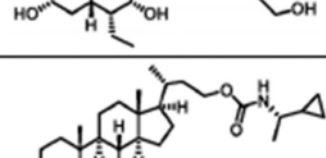
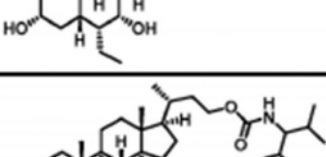
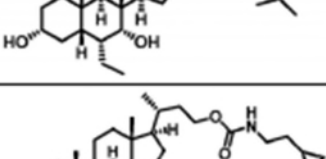
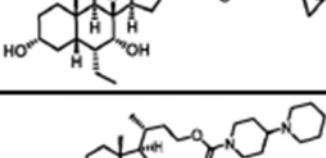
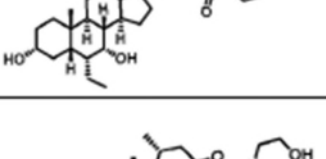
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
151		[M+1] ⁺ , 549,45
152		[M+1] ⁺ , 563,50
153		[M+Na] ⁺ , 502,35
154		[M+NH ₄] ⁺ , 567,50
155		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 500,45
156		[M+NH ₄] ⁺ , 539,45
157		[M-1] ⁺ , 492,35
158		[M+Na] ⁺ , 564,35
159		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 534,35
160		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 470,55

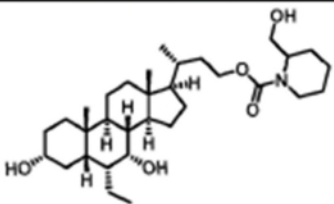
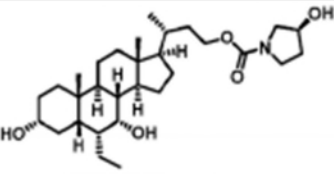
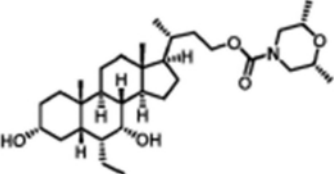
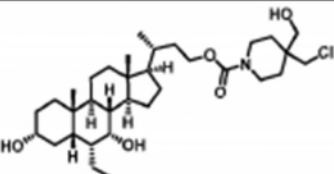
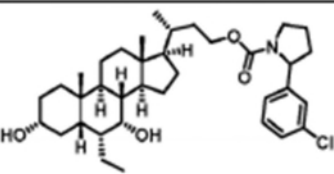
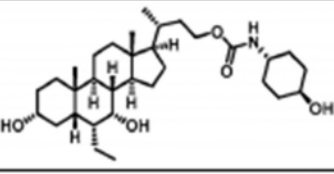
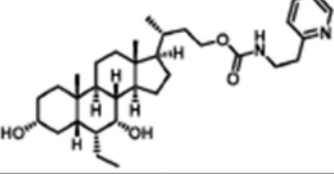
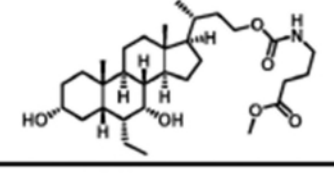
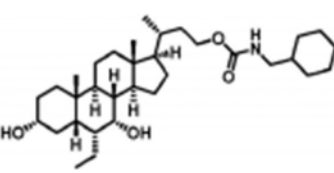
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
161		[M+1] ⁺ , 594,70
162		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 458,55
163		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 474,55
164		[M-1] ⁺ , 478,30
165		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 500,50
166		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 532,60
167		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 532,55
168		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 516,50
169		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 502,60

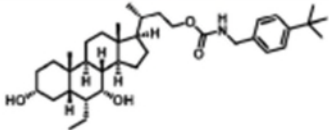
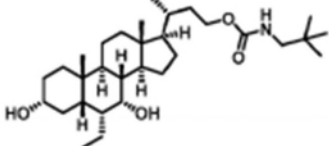
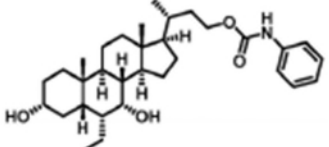
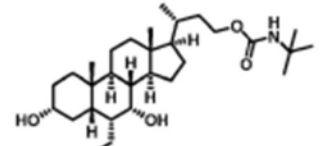
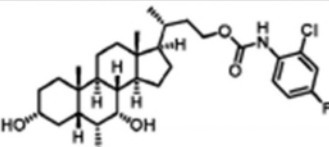
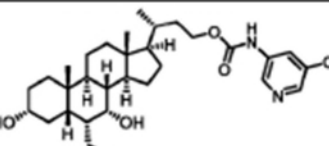
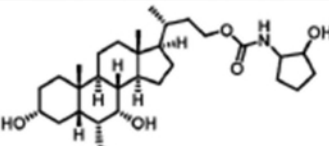
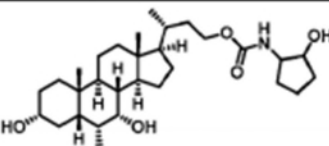
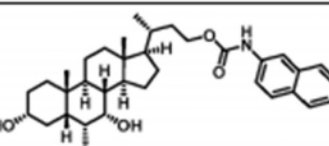
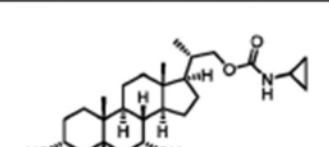
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
170		[M+1] ⁺ , 611,65
171		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 529,40
172		[M+1] ⁺ , 508,40
173		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 540,35
174		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 540,40
175		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 486,35
176		[M+Na] ⁺ , 556,45
177		[M+HCOOH-1] ⁺ , 548,50
178		[M+1] ⁺ , 587,70
179		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 506,60

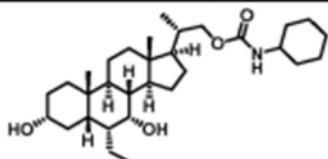
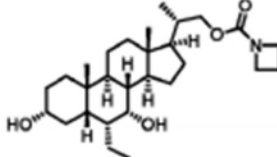
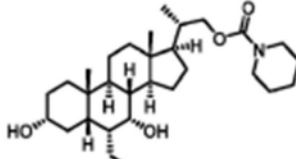
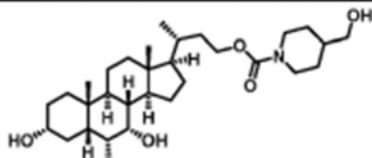
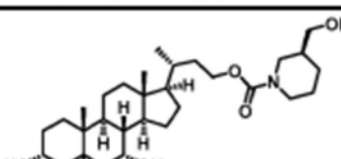
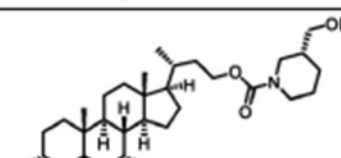
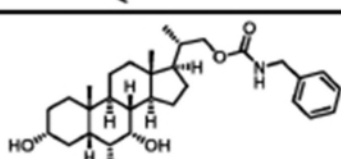
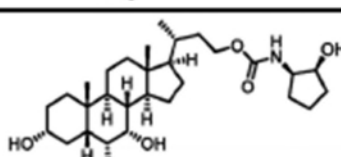
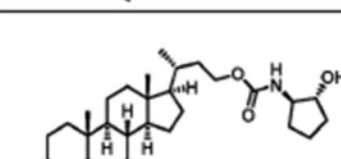
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
180		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 516,60
181		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 485,55
182		[M+Na] ⁺ , 556,40
183		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 564,35
184		[M+Na] ⁺ , 622,40
185		[M+Na] ⁺ , 556,40
186		[M+1] ⁺ , 541,45
187		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 518,35
188		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 496,45

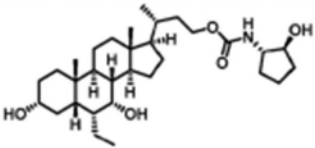
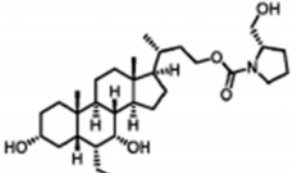
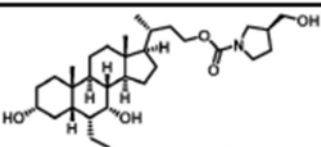
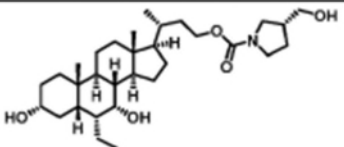
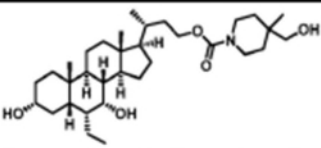
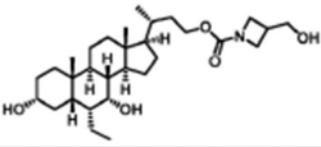
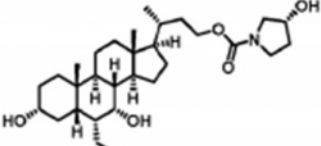
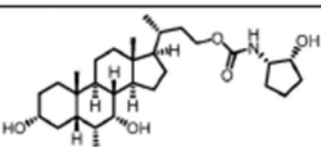
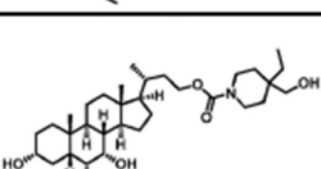
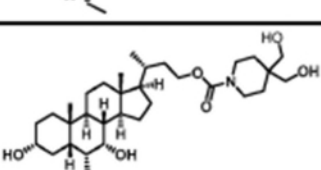
(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
189		[M+NH ₄] ⁺ , 599,55
190		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 470,45
191		[M+NH ₄] ⁺ , 529,45
192		[M-1] ⁺ , 490,35
193		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 528,50
194		[M+1] ⁺ , 547,40
195		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 502,55
196		[M+1] ⁺ , 546,40
197		[M+NH ₄] ⁺ , 579,5
198		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 426,40

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
199		[M+Na] ⁺ , 526,40
200		[M+1] ⁺ , 462,4
201		[M+1] ⁺ , 490,4
202		[M-2H ₂ O+1] ⁺ , 498,55
203		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 516,55
204		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 516,60
205		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 494,40
206		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 502,20
207		[M+Na] ⁺ , 542,45

(continuación)

Ejemplo #	Estructura	Datos de MS [M-1] ⁺
208		[M+Na] ⁺ , 542,30
210		[M-1] ⁺ , 518,20
211		[M+Na] ⁺ , 542,30
212		[M+Na] ⁺ , 542,30
213		[M-H ₂ O+1] ⁺ , 530,50
214		[M+Na] ⁺ , 528,30
215		[M+Na] ⁺ , 528,30
216		[M-1] ⁺ , 518,15
217		[M-1] ⁺ , 560,30
218		[M-1] ⁺ , 562,25

Ensayos

Ensayo de FXR humano (NR1H4)

5 Determinación de una transactivación dirigida por el promotor de Gal4 mediada por ligando para cuantificar la activación mediada por la unión del ligando de FXR. Kit FXR Reporter Assay comprado a Indigo Bioscience (número de catálogo: IB00601) para determinar la potencia y eficacia del compuesto desarrollado por Enanta que puede inducir la activación del FXR. La aplicación principal de este sistema de ensayo reportero es cuantificar la actividad funcional del FXR humano. El ensayo usa células de mamíferos no humanos, células CHO (ovario de hámster chino) diseñadas para expresar la proteína humana NR1H4 (denominada FXR). Las células reporteras también incorporan el ADNc que codifica la luciferasa del escarabajo que cataliza los sustratos y produce la emisión de fotones. La intensidad de luminiscencia de la reacción se cuantifica mediante el uso de un luminómetro de lectura de placa, Envision. Las células reporteras incluyen el gen reportero de la luciferasa funcionalmente unido a un promotor sensible a FXR. Por lo tanto, la cuantificación de los cambios en la expresión de la luciferasa en las células reporteras tratadas proporciona una medida sustituta sensible de los cambios en la actividad FXR. La EC₅₀ y la eficacia (normalizar a CDCA establecido como 100 %) se determinan por XLFit. El ensayo se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, el ensayo se realizó en placas blancas de 96 pocillos mediante el uso de un volumen final de 100 µL que contenía células con diferentes dosis de compuestos. Recuperar células reporteras del almacenamiento a -80 °C. Realizar una rápida descongelación de las células congeladas por la transferencia de un volumen de 10 mL de medio de recuperación de células a 37 °C al tubo de células congeladas. Volver a tapar el tubo de células reporteras e inmediatamente colocarlo en un baño de agua a 37 °C por 5 a 10 minutos. Recuperar el tubo de la suspensión de células reporteras del baño de agua. Desinfectar la superficie exterior del tubo con un hisopo con alcohol al 70 % y entonces se transfirió a la campana de cultivo celular. Dispensar 90 µL de suspensión celular en cada pocillo de la placa de ensayo de 96 pocillos. Transferir la placa a una incubadora a 37 °C, para permitir que las células se adhieran a la parte inferior del pozo. Diluir los compuestos en la placa de dilución (DP) y administrarlos a las células en la placa de ensayo (AP). El contenido de DMSO de las muestras se mantiene al 0,2 %. Las células se incubaron por 22 horas adicionales antes de medir la actividad de la luciferasa. Treinta minutos antes de intentar cuantificar la actividad de FXR, eliminar el sustrato de detección y el tampón de detección del refrigerador y colocarlos en un área con poca luz para que puedan equilibrarse a temperatura ambiente. Eliminar la tapa de la placa y desechar todo el contenido del medio por la expulsión a un contenedor de residuos adecuado. Golpear suavemente la placa invertida sobre una toalla de papel absorbente limpia para eliminar las gotitas residuales. Las células permanecerán firmemente adheridas a la parte inferior de los pozos. Añadir 100 µL de reactivo de detección de luciferasa a cada pocillo de la placa de ensayo. Permitir que la placa de ensayo descanse a temperatura ambiente por al menos 5 minutos después de la adición de LDR. Configurar el instrumento (Envision) para que realice una única "agitación de la placa" de 5 segundos antes de leer el primer pocillo del ensayo. El tiempo de lectura puede ser de 0,5 segundos (500 ms) por pozo. La EC₅₀ y la eficacia (normalizar a CDCA establecido como 100 %) se determinan por XLFit.

Ensayo *In vitro* de actividad del TGR5 (GPBAR1) humano

40 La potencia y eficacia de los compuestos de la invención sobre el receptor TGR5 se evaluó mediante el uso de ensayos *in vitro* que se llevaron a cabo mediante el uso del kit exprés de DiscoverX (CAMP HUNTER™ eXpress GPBAR1 CHO-K1 GPCR Assay; Número de catálogo: 95-0049E2CP2S) GPBAR1 (receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G 1) codifica un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). La activación de GPBAR1 seguido de la unión del ligando inicia una serie de cascadas de segundos mensajeros que dan como resultado una respuesta celular. El tratamiento de las células CHO que expresan GPBAR1 con ácidos biliares induce la producción de cAMP intracelular y la internalización del receptor. La potencia y eficacia del compuesto para la activación de GPBAR1 por la medición de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico o AMPc) en células vivas mediante el uso de un inmunoensayo competitivo basado en Complementación de Fragmentos Enzimáticos (EFC).

50 En resumen, después de sembrar las células en la microplaca blanca de 96 pocillos, colóquela a una temperatura de 37 °C, 5 % CO₂ en una incubadora humidificada por 18-24 horas antes de la prueba. En el segundo día, proceda al protocolo cAMP Hunter eXpress apropiado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Disuelva el compuesto agonista en DMSO a la concentración de stock deseada y prepare diluciones seriadas de 3 veces del compuesto agonista en el Cell Assay Buffer. La concentración de cada dilución debe prepararse a 4X de la concentración final de selección (es decir, 15 µL de compuesto + 45 µL de tampón de ensayo celular/reactivo de anticuerpo cAMP). Para cada dilución, la concentración final de solvente debe permanecer constante. Transferir 15 µL de compuesto diluido a la placa de ensayo e incubar la placa por 30 minutos a 37 °C. Después de la incubación con agonista, añadir 60 µL de reactivos de detección de cAMP de trabajo/mezcla de solución de cAMP (tampón de lisis de cAMP, reactivo de sustrato 1, solución de cAMP D) a los pocillos correspondientes. Incubar por 1 hora a temperatura ambiente (23 °C), protegido de la luz. Añadir 60 µL de solución A de cAMP a los pocillos correspondientes. Incubar por 3 horas a temperatura ambiente (23 °C), protegido de la luz. Leer las muestras en el lector de placas de luminiscencia estándar Envision. Calcular la EC₅₀ promedio después de la transformación de logaritmos.

65 Para evaluar la potencia agonística sobre el FXR de los compuestos de ejemplo, así como también para el compuesto de referencia, se determinaron los intervalos de potencia en el ensayo del FXR humano (NR1H4) como se indica más

abajo en la Tabla 9. La eficacia se normalizó a CDCA establecida como 100 %. (A= $EC_{50} < 0,1 \mu M$; B= $0,1 \mu M < EC_{50} < 1,0 \mu M$; C= $1,0 \mu M < EC_{50} < 10 \mu M$; D= $EC_{50} > 10 \mu M$).

Tabla 9

Ejemplo	EC_{50} (μM)	Eficacia (%)
CDCA	D	100
6-ECDCA	B	223
1	B	422
2	B	247
4	A	319
5	B	85
6	B	298
7	C	168
8	B	327
9	A	208
10	A	259
11	A	224
12	A	217
13	B	324
14	A	270
15	A	197
16	A	187
17	A	211
18	A	221
19	A	219
20	A	203
21	A	225
22	A	262
23	A	182
24	A	193
25	B	182
26	B	206
27	B	173
28	A	194
29	B	186
30	A	261
31	B	207
32	A	164
33	A	266
34	B	186
35	B	152
36	A	205
37	A	207
38	B	203
39	B	182
44-a	A	182
44-b	A	216

(continuación)

Ejemplo	EC50 (μM)	Eficacia (%)
44-c	A	183
44-d	B	195
44-e	B	204
44-f	A	216
44-g	A	209
44-h	B	194
44-i	B	210
44-j	A	170
44-k	A	158
44-l	B	165
44-m	A	206
44-n	B	307
44-o	B	292
44-p	A	218
45	A	235
46	A	267
47	A	321
48	A	282
49	A	269
50	A	291
51	A	218
52	A	226
53	A	411
54	B	290
55	A	258
56	A	326
57	A	392
58	A	366
59	A	428
60	A	309
61	A	270
62	A	299
63	A	396
64	B	281
65	A	322
66	B	320
67	A	290
68	B	286
69	A	368
70	A	333
71	B	317
72	C	305

(continuación)

Ejemplo	EC50 (μM)	Eficacia (%)
73	C	352
74	B	358
75	A	386
76	B	234
77	B	383
78	B	365
79	A	376
80	B	363
81	A	372
82	C	294
83	B	275
84	A	270
85	A	240
86	B	288
87	B	274
88	A	236
89	A	278
90	A	225
91	B	313
92	C	218
93	A	288
94	A	268
95	C	420
96	A	388
97	B	245
98	B	279
99	C	51
100	A	316
101	B	289
102	A	235
103	A	294
104-a	A	242
104-b	A	363
104-c	C	34
104-d	C	35
104-e	B	239
104-f	A	213
104-g	A	289
104-h	C	208
104-i	A	314
104-i	A	327
104-k	B	180

(continuación)

Ejemplo	EC50 (μM)	Eficacia (%)
105	C	34
106	C	35
107	B	239
108	C	309
109	C	142
110	C	28
111	B	208
112	B	123
113	C	130
114	B	345
115	B	376
116	C	294
117	B	365
118	B	367
119	C	370
120	B	485
121	C	8
122	B	204
123	A	379
124	B	225
125	B	305
126	C	187
127	B	308
128	C	138
129	B	323
130	C	256
131	B	202
132	C	205
133	A	283
134	B	267
135	B	224
136	B	185
137	B	270
138	B	297
139	B	310
140	B	246
141	B	293
142	B	247
143	B	202
144	B	229
145	C	247
146	A	223

(continuación)

Ejemplo	EC50 (μM)	Eficacia (%)
147	A	228
148	C	37
149	C	232
150	B	303
151	B	253
152	B	276
153	B	230
154	B	138
155	B	278
156	B	193
157	C	178
158	B	240
159	B	221
160	B	142
161	B	226
162	B	277
163	B	266
164	B	191
165	C	158
166	C	30
167	B	321
168	B	302
169	B	257
170	A	283
171	B	179
172	B	201
173	B	209
174	A	228
175	B	210
176	C	368
177	B	460
178	B	196
179	B	333
180	B	390
181	A	382
182	B	419
183	A	451
184	C	213
185	B	392
186	B	373
187	B	421
188	B	459

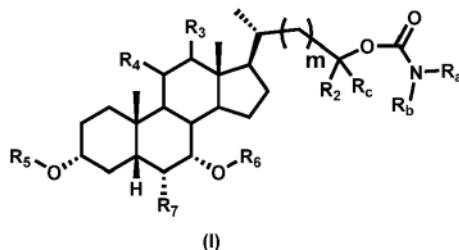
(continuación)

Ejemplo	EC50 (μ M)	Eficacia (%)
189	C	215
190	B	410
191	C	330
192	C	186
193	C	179
194	C	170
195	A	288
196	A	299
197	C	101
198	C	139
199	C	14
200	C	7
201	B	1
202	B	393
203	B	380
204	A	310
205	C	5
206	A	174
207	B	188
208	B	205
209	A	199
210	A	156
211	A	198
212	A	479
213	A	460
214	A	194
215	A	143
216	B	478
217	A	337
218	A	356

Aunque esta invención ha sido mostrada y descrita parcialmente con referencia a modalidades preferidas de la misma, los expertos e la técnica entenderán que se puede realizar varios cambios en la forma y detalles dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

R_a se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) Hidrógeno;
- 2) -C₁-C₆ alcoxi sustituido o no sustituido;
- 3) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
- 5) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
- 6) C₃-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 7) Arilalquilo sustituido o no sustituido;
- 8) Arilo sustituido o no sustituido; y
- 9) Heteroarilo;

R_b se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) -SO₂R₁;
- 2) -C(O)R₁;
- 3) -C(O)NHSO₂R₁;
- 4) -C(O)NR₁₀R₁₁;
- 5) Hidrógeno;
- 6) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 7) -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
- 8) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
- 9) Arilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 10) Arilo sustituido o no sustituido;

o R_a y R_b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocíclico;
R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) Halógeno;
- 2) Hidroxilo;
- 3) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
- 5) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
- 6) -C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 7) Arilo sustituido o no sustituido;
- 8) Arilalquilo sustituido o no sustituido;
- 9) Heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;
- 10) Heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 11) Heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 12) -NR₁₀R₁₁;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) Hidrógeno;
- 2) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 3) -C₂-C₈ alquenilo sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
- 5) Arilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 6) Arilo sustituido o no sustituido;

R_c se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) Hidrógeno;
- 2) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 3) -C₂-C₈ alquenoil sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido;
- 5) Arilalquilo sustituido o no sustituido; y
- 6) Arilo sustituido o no sustituido;

o R₂ y R_c se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cíclico;

m se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, -OSO₃H, -OSO₃⁻, -OAc, -OPO₃H₂ o -OPO₃²⁻;

R₄ es hidrógeno, halógeno, CN, N₃, hidroxilo, -OSO₃H, -OSO₃⁻, -OAc, -OPO₃H₂, -OPO₃²⁻, -SR₂ o -NHR₂;

o R₃ y R₄ se toman junto con los carbonos a los que se unen forman -CH=CH- o anillo cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo;

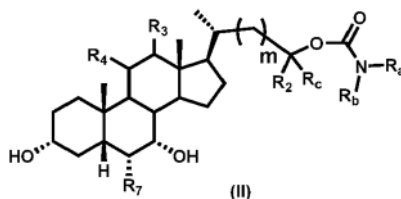
R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) Halógeno;
- 2) -C₁-C₈ alquilo sustituido o no sustituido;
- 3) -C₂-C₈ alquenoil sustituido o no sustituido;
- 4) -C₂-C₈ alquinilo sustituido o no sustituido; y
- 5) -C₃-C₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

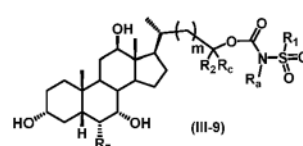
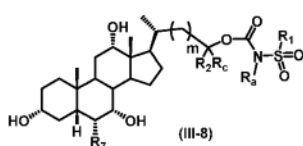
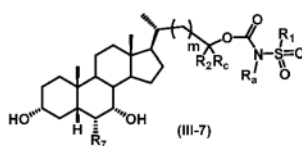
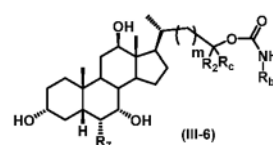
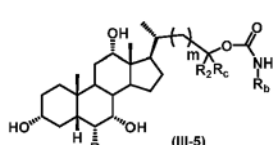
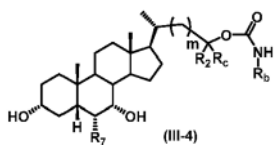
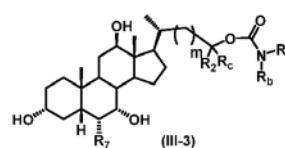
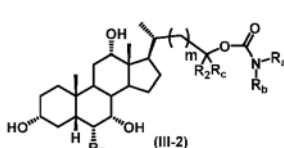
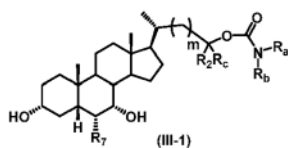
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo -C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alquenoil -C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquinilo -C₂-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo -C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o R₁₀ y R₁₁ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico.

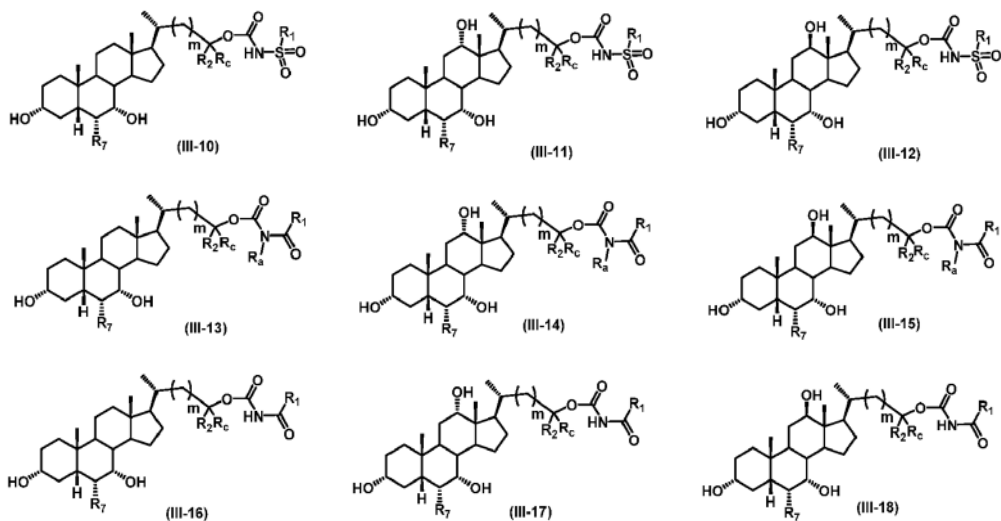
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde R_a, R_b, R_c, R₂, R₃, R₄, R₇ y m son como se definen en la reivindicación 1.

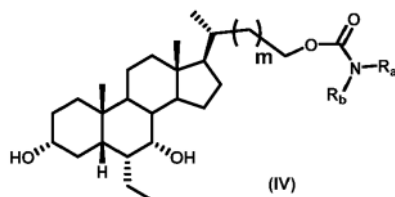
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por una de las fórmulas (III-1~III-18), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:





en donde, R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , R_7 y m son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde, R_a , R_b y m son como se definen en la reivindicación 1.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionado de compuestos de Fórmula IV en donde, R_a , R_b y m se delinean para cada compuesto en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

Tabla 1

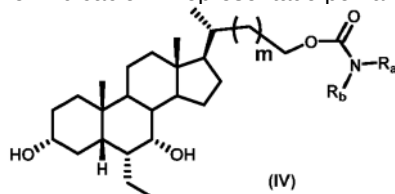
Ejemplo	m	R_a	R_b	Ejemplo	m	R_a	R_b	Ejemplo	m	R_a	R_b
1	0	Metilo	H	34	1	Metilo	H	67	2	Metilo	H
2	0	Etilo	H	35	1	Etilo	H	68	2	Etilo	H
3	0	Isopropilo	H	36	1	Isopropilo	H	69	2	Isopropilo	H
4	0	Butilo	H	37	1	Butilo	H	70	2	Butilo	H
5	0	t-Butilo	H	38	1	t-Butilo	H	71	2	t-Butilo	H
6	0	Propilo	H	39	1	Propilo	H	72	2	Propilo	H
7	0	Bencilo	H	40	1	Bencilo	H	73	2	Bencilo	H
8	0	Vinilo	H	41	1	Vinilo	H	74	2	Vinilo	H
9	0	Alilo	H	42	1	Alilo	H	75	2	Alilo	H
10	0	CF_3	H	43	1	CF_3	H	76	2	CF_3	H
11	0		H	44	1		H	77	2		H
12	0		H	45	1		H	78	2		H
13	0		H	46	1		H	79	2		H
14	0		H	47	1		H	80	2		H
15	0	Metilo	Me	48	1	Metilo	Me	81	2	Metilo	Me
16	0	Etilo	Me	49	1	Etilo	Me	82	2	Etilo	Me
17	0	Isopropilo	Me	50	1	Isopropilo	Me	83	2	Isopropilo	Me

(continuación)

Ejemplo	m	R _a	R _b	Ejemplo	m	R _a	R _b	Ejemplo	m	R _a	R _b
18	0	t-Butilo	Me	51	1	t-Butilo	Me	84	2	t-Butilo	Me
19	0	Propilo	Me	52	1	Propilo	Me	85	2	Propilo	Me
20	0	Bencilo	Me	53	1	Bencilo	Me	86	2	Bencilo	Me
21	0	Vinilo	Me	54	1	Vinilo	Me	87	2	Vinilo	Me
22	0	Alilo	Me	55	1	Alilo	Me	88	2	Alilo	Me
23	0	CF ₃	Me	56	1	CF ₃	Me	89	2	CF ₃	Me
24	0		Me	57	1		Me	90	2		Me
25	0		Me	58	1		Me	91	2		Me
26	0		Me	59	1		Me	92	2		Me
27	0			60	1			93	2		
28	0			61	1			94	2		
29	0			62	1			95	2		
30	0			63	1			96	2		
31	0			64	1			97	2		
32	0			65	1			98	2		
33	0			66	1			99	2		

45

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula V,



55

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

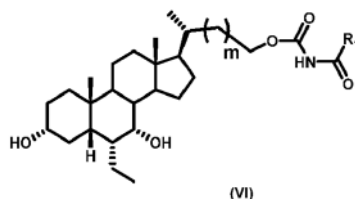
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que se selecciona de compuestos de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R₁ y m se delinean para cada compuesto en la Tabla 2:

60

Tabla 2

Ejemplo	m	R ₁	Ejemplo	m	R ₁	Ejemplo	m	R ₁
100	0	Metilo	127	1	Metilo	154	2	Metilo
101	0	Etilo	128	1	Etilo	155	2	Etilo
102	0	Isopropilo	129	1	Isopropilo	156	2	Isopropilo
103	0	Butilo	130	1	Butilo	157	2	Butilo
104	0	t-Butilo	131	1	t-Butilo	158	2	t-Butilo
105	0	Propilo	132	1	Propilo	159	2	Propilo
106	0	Bencilo	133	1	Bencilo	160	2	Bencilo
107	0	Vinilo	134	1	Vinilo	161	2	Vinilo
108	0	Alilo	135	1	Alilo	162	2	Alilo
109	0	CF ₃	136	1	CF ₃	163	2	CF ₃
110	0		137	1		164	2	
111	0		138	1		165	2	
112	0		139	1		166	2	
113	0		140	1		167	2	
114	0		141	1		168	2	
115	0		142	1		169	2	
116	0		143	1		170	2	
117	0		144	1		171	2	
118	0	NH ₂	145	1	NH ₂	172	2	NH ₂
119	0		146	1		173	2	
120	0		147	1		174	2	
121	0		148	1		175	2	
122	0		149	1		176	2	
123	0		150	1		177	2	
124	0		151	1		178	2	
125	0		152	1		179	2	
126	0	F	153	1	F	180	2	F

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de Fórmula VI:

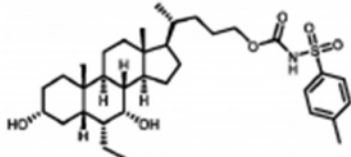
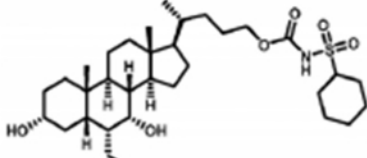
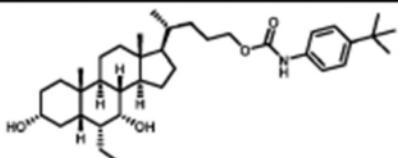
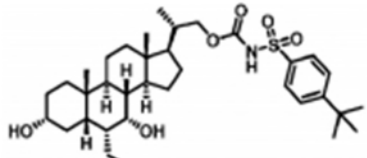
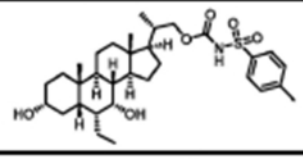
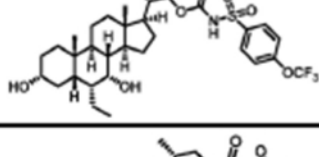
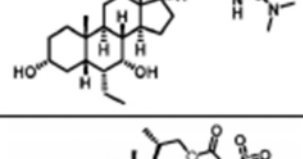
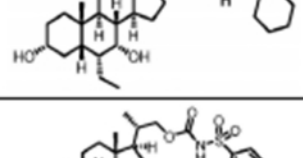
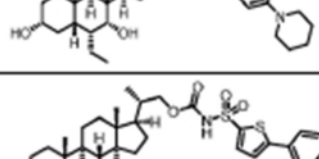
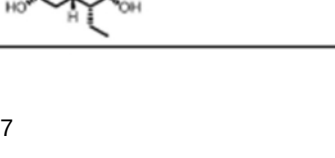


10 en donde R₁ y m para cada compuesto se indican en la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

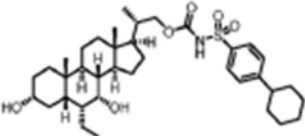
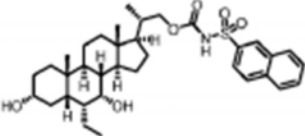
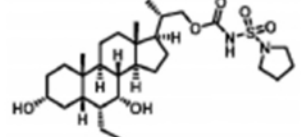
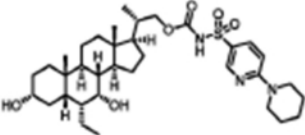
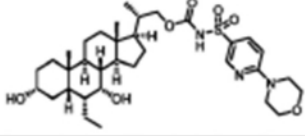
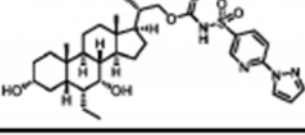
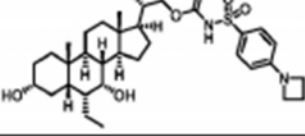
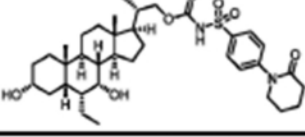
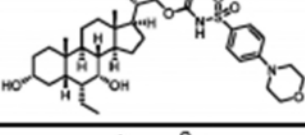
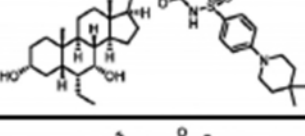
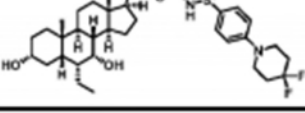
Tabla 3

Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁	Compuesto	m	R ₁
181	0	Metilo	208	1	Metilo	235	2	Metilo
182	0	Etilo	209	1	Etilo	236	2	Etilo
183	0	Isopropilo	210	1	Isopropilo	237	2	Isopropilo
184	0	Butilo	211	1	Butilo	238	2	Butilo
185	0	t-Butilo	212	1	t-Butilo	239	2	t-Butilo
186	0	Propilo	213	1	Propilo	240	2	Propilo
187	0	Bencilo	214	1	Bencilo	241	2	Bencilo
188	0	Vinilo	215	1	Vinilo	242	2	Vinilo
189	0	Alilo	216	1	Alilo	243	2	Alilo
190	0	CF ₃	217	1	CF ₃	244	2	CF ₃
191	0		218	1		245	2	
192	0		219	1		246	2	
193	0		220	1		247	2	
194	0		221	1		248	2	
195	0		222	1		249	2	
196	0		223	1		250	2	
197	0		224	1		251	2	
198	0		225	1		252	2	
199	0	NH ₂	226	1	NH ₂	253	2	NH ₂
200	0		227	1		254	2	
201	0		228	1		255	2	
202	0		229	1		256	2	
203	0		230	1		257	2	
204	0		231	1		258	2	
205	0		232	1		259	2	
206	0		233	1		260	2	
207	0	F	234	1	F	261	2	F

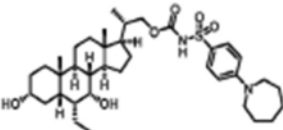
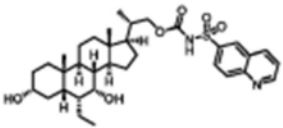
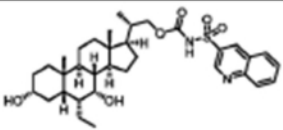
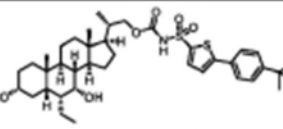
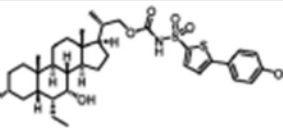
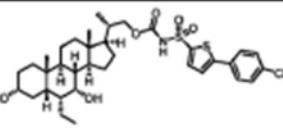
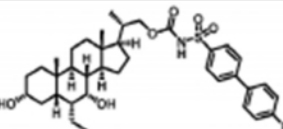
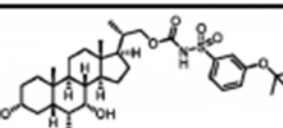
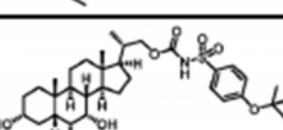
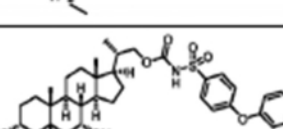
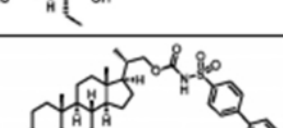
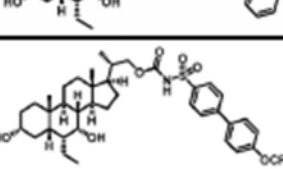
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de los compuestos expuestos más abajo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

Ejemplo #	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

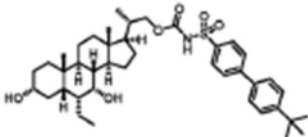
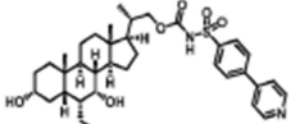
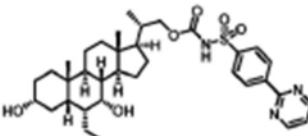
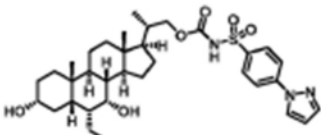
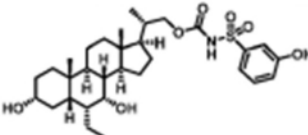
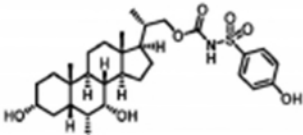
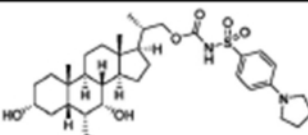
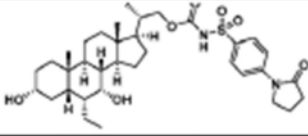
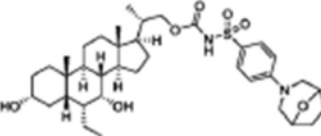
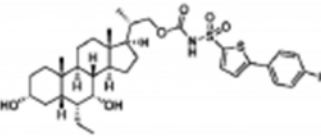
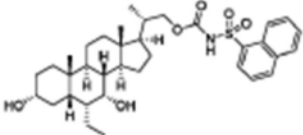
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

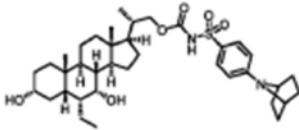
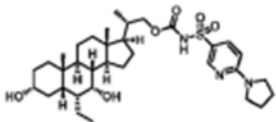
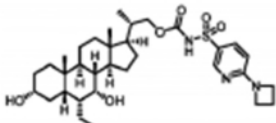
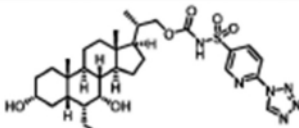
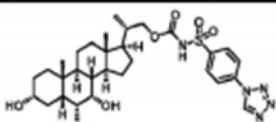
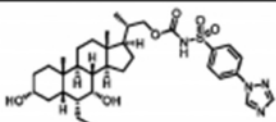
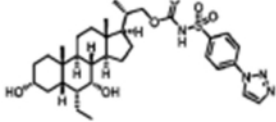
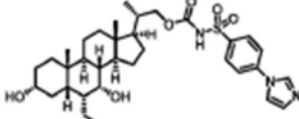
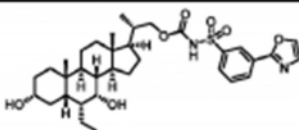
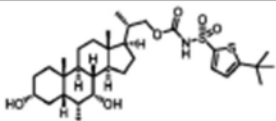
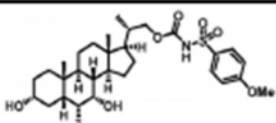
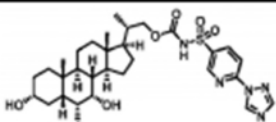
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

(continuación)

Ejemplo #	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

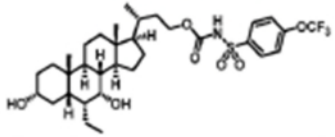
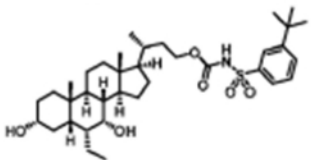
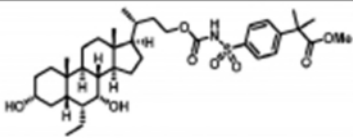
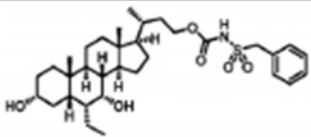
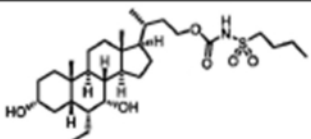
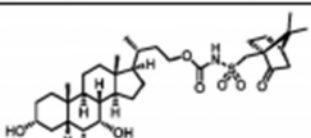
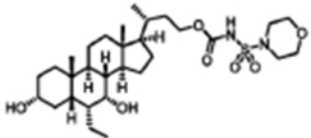
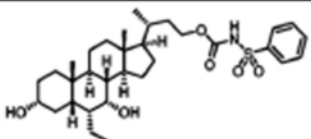
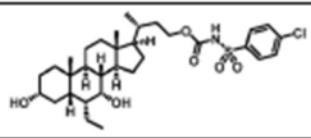
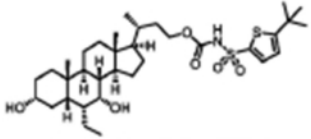
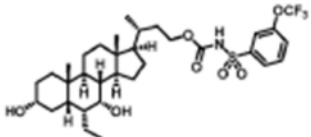
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
44-a	
44-b	
44-c	
44-d	
44-e	
44-f	
44-g	
44-h	
44-i	
44-j	
44-k	
44-l	

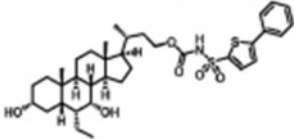
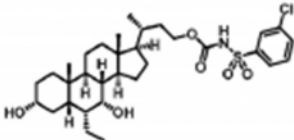
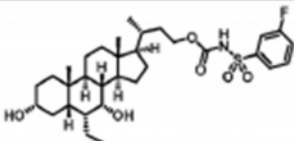
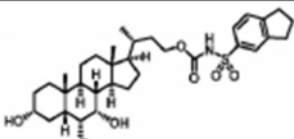
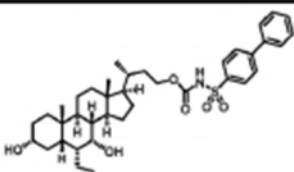
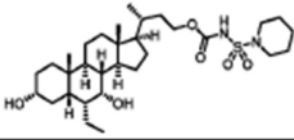
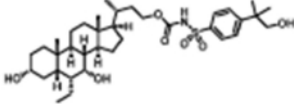
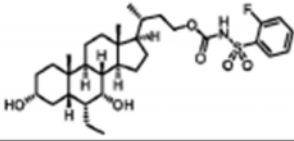
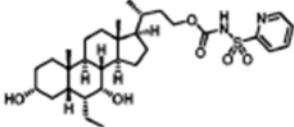
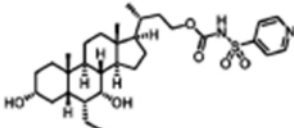
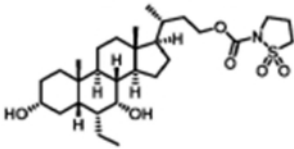
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
44-m	
44-n	
44-o	
44-p	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

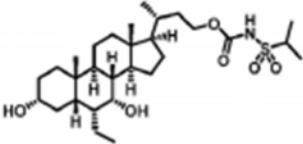
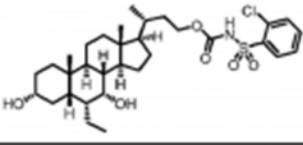
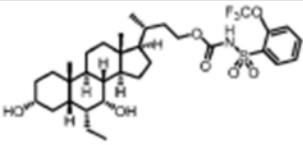
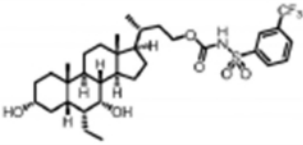
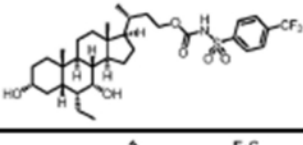
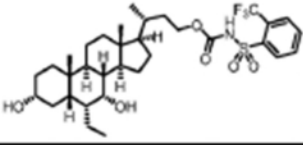
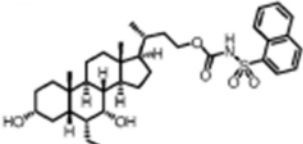
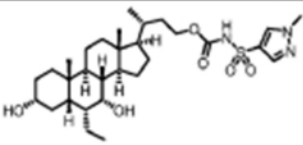
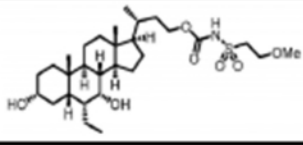
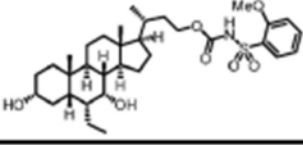
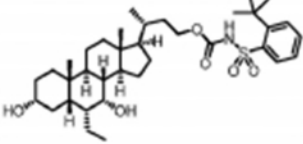
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

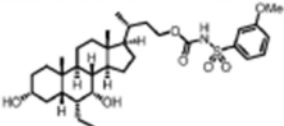
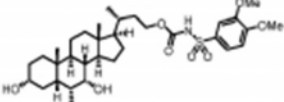
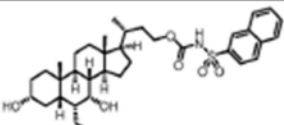
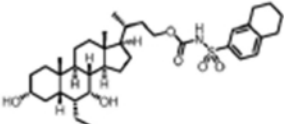
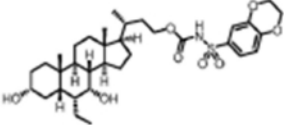
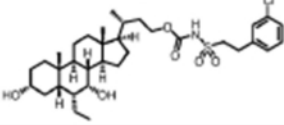
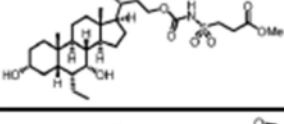
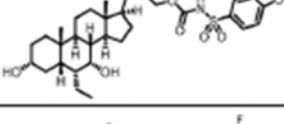
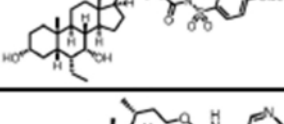
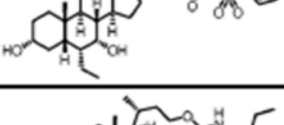
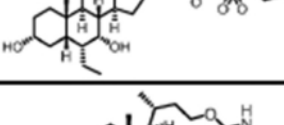
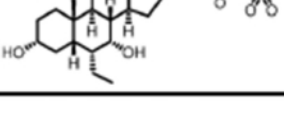
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

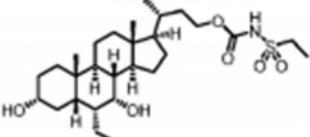
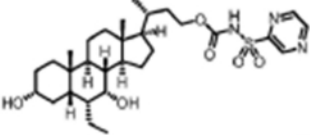
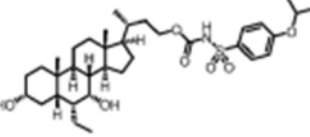
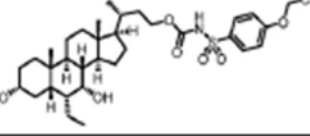
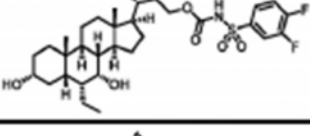
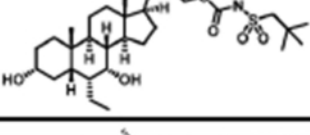
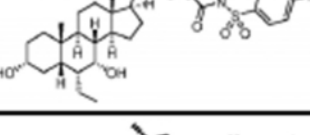
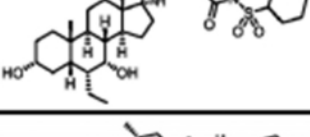
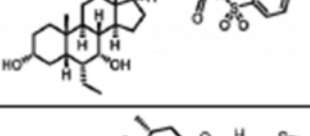
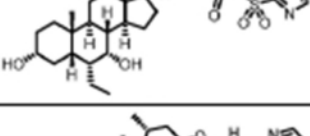
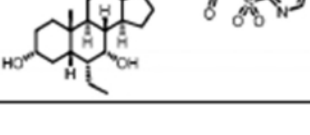
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

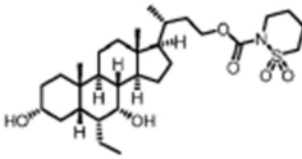
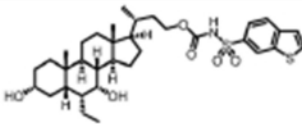
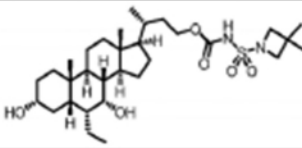
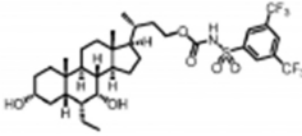
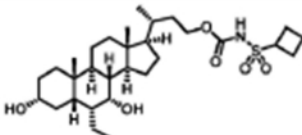
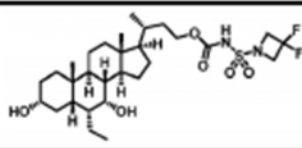
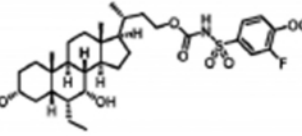
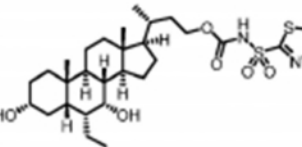
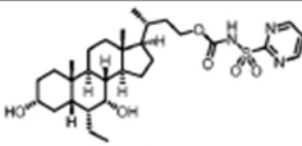
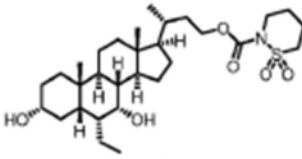
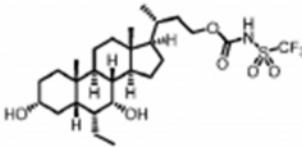
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

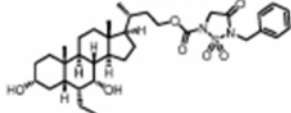
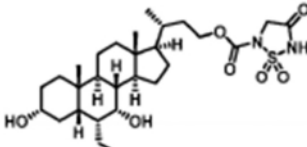
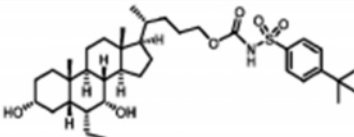
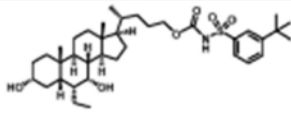
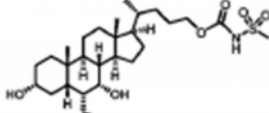
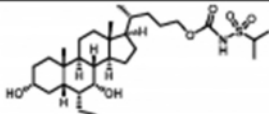
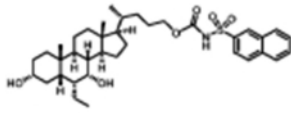
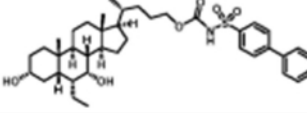
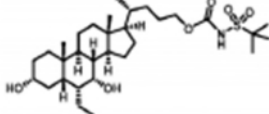
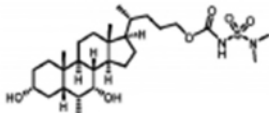
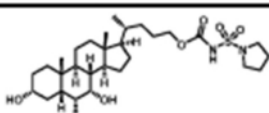
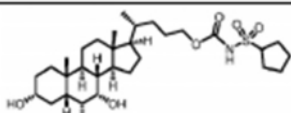
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
104-a	
104-b	
104-c	
104-d	

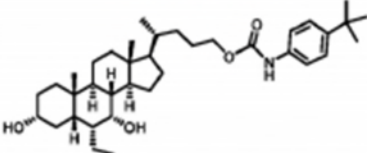
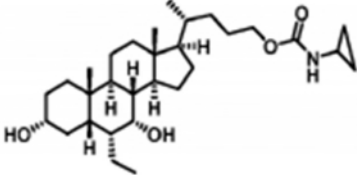
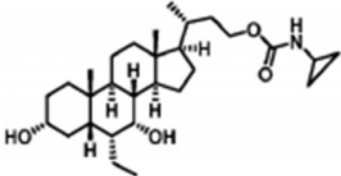
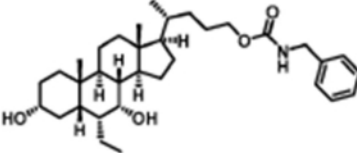
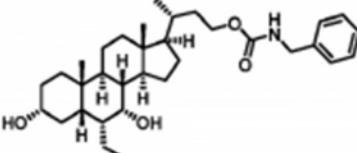
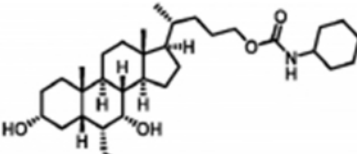
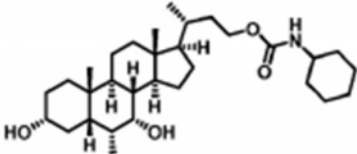
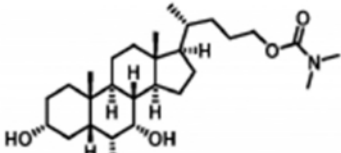
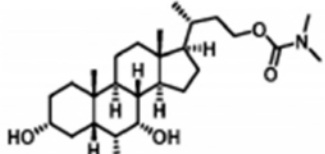
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
104-e	
104-f	
104-g	
104-h	
104-i	
104-j	
104-k	
105	
106	
107	
108	

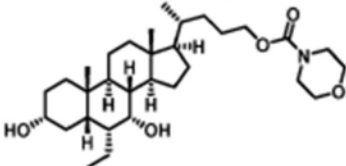
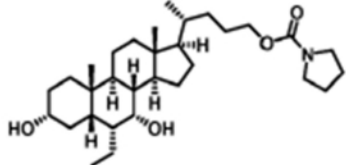
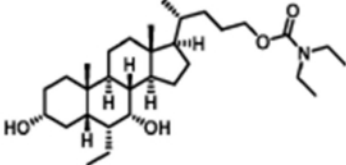
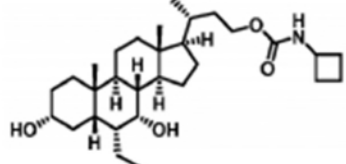
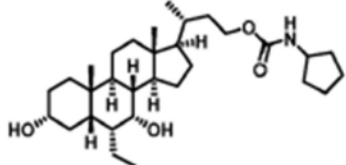
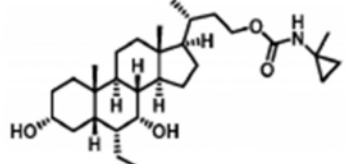
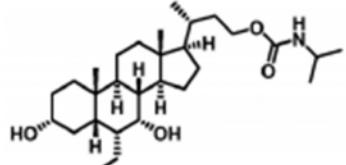
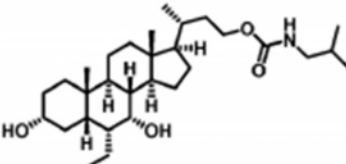
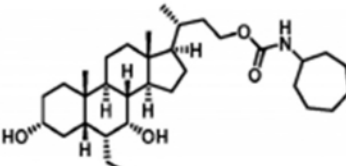
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

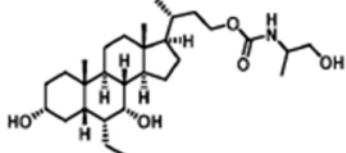
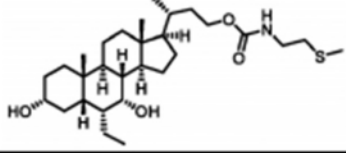
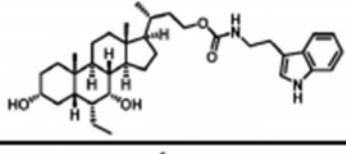
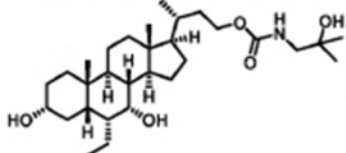
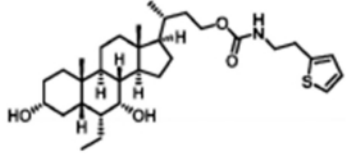
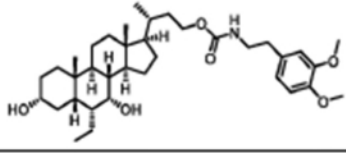
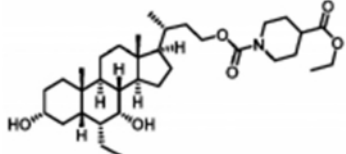
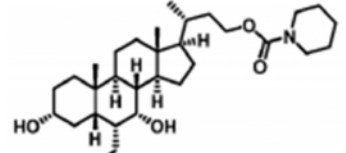
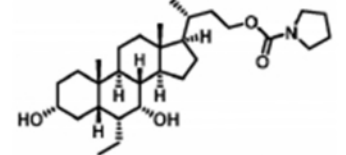
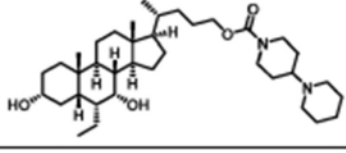
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

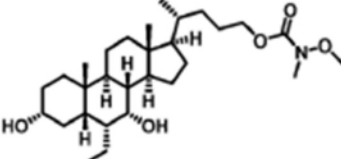
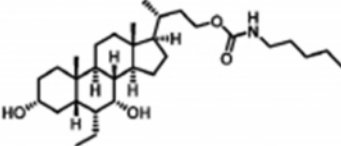
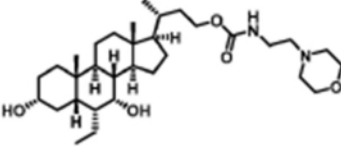
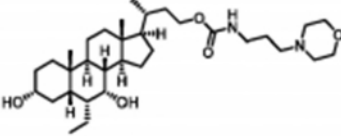
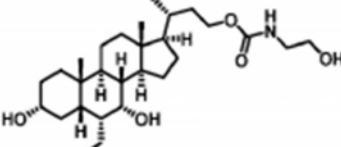
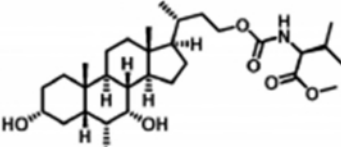
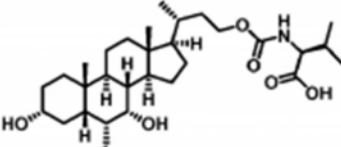
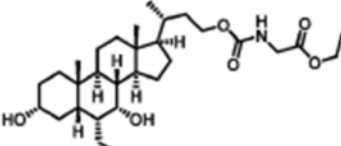
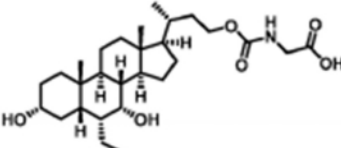
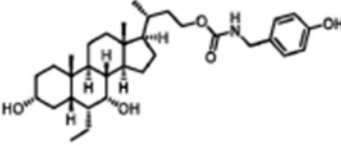
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

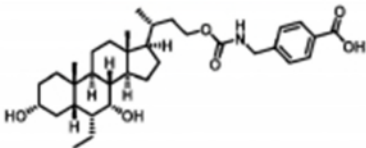
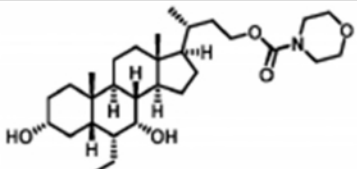
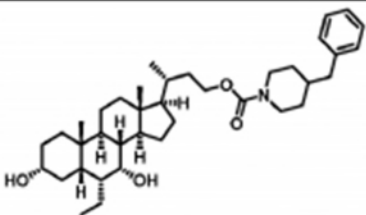
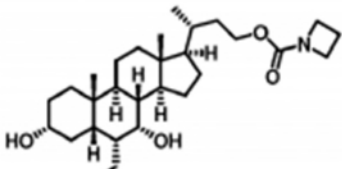
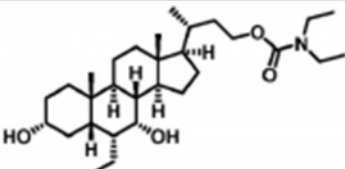
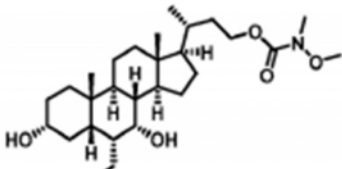
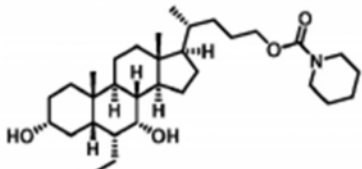
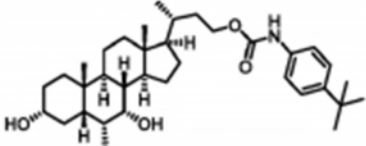
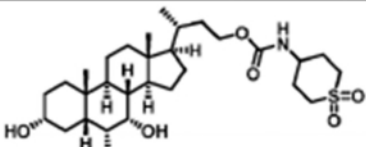
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

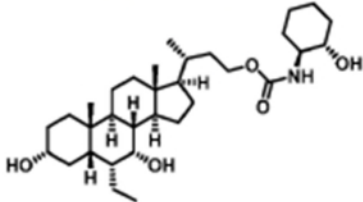
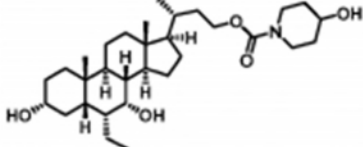
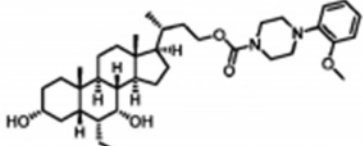
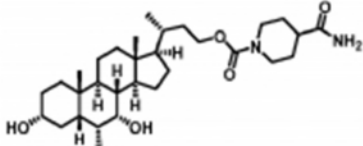
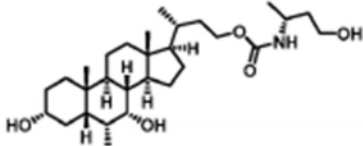
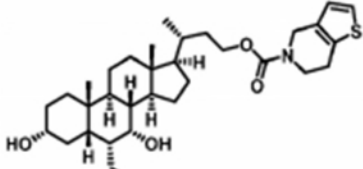
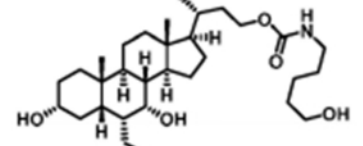
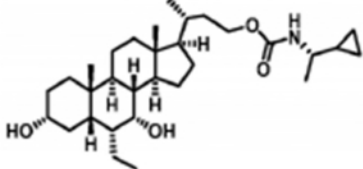
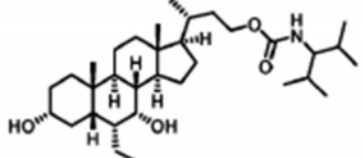
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

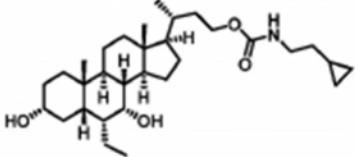
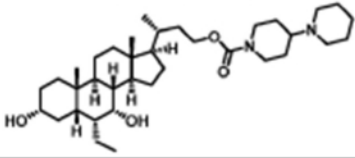
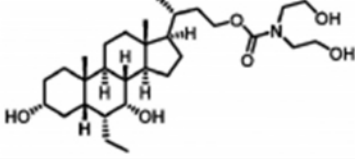
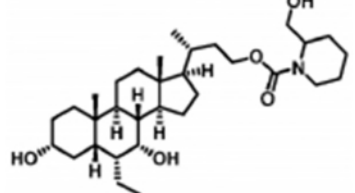
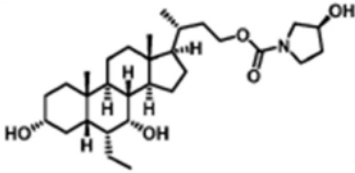
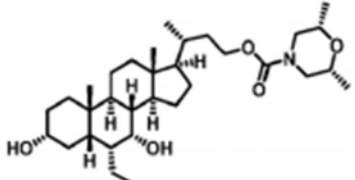
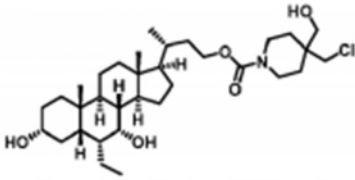
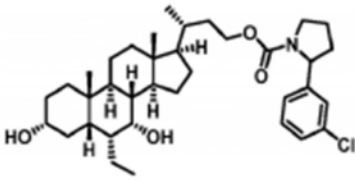
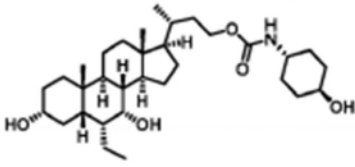
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

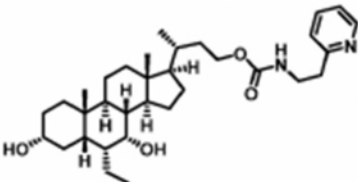
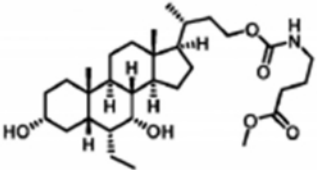
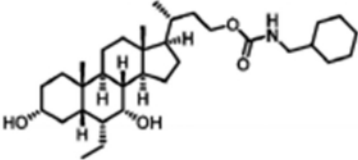
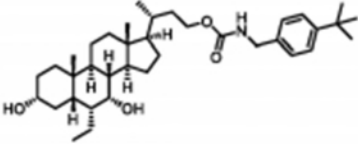
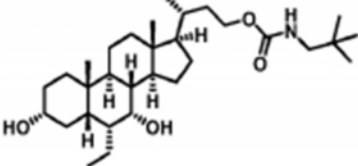
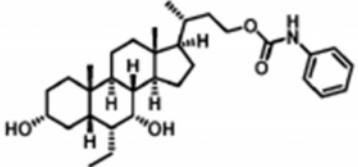
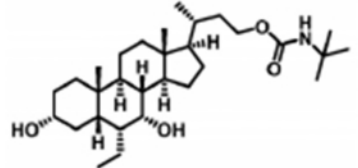
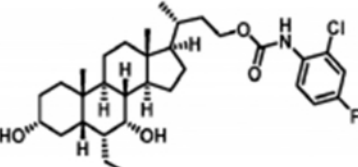
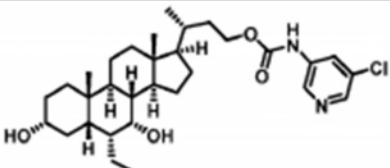
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

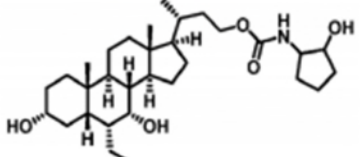
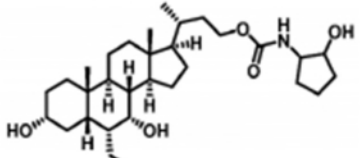
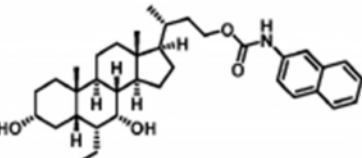
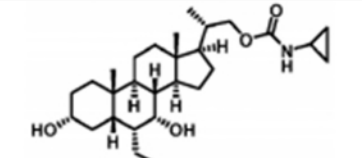
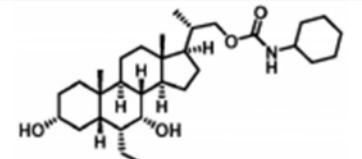
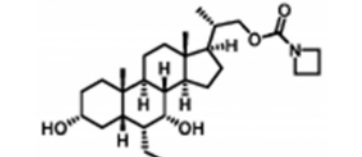
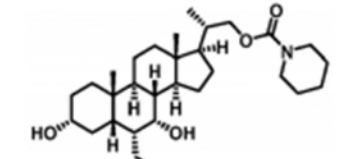
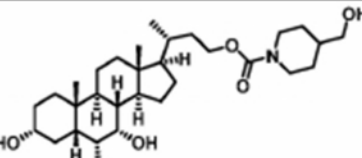
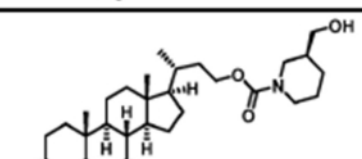
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

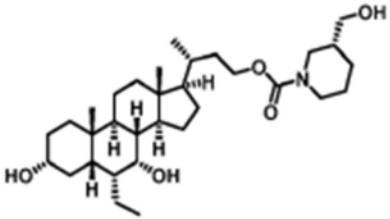
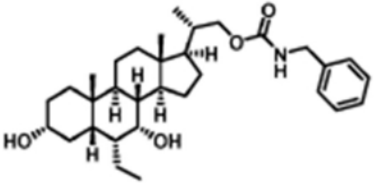
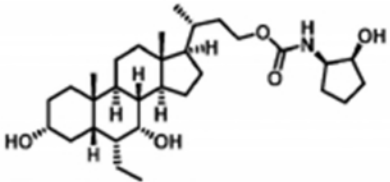
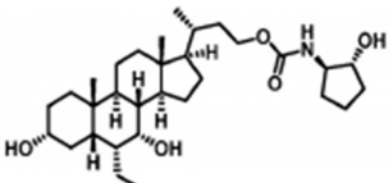
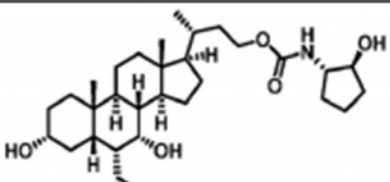
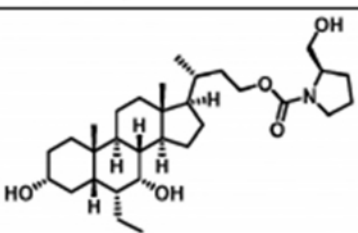
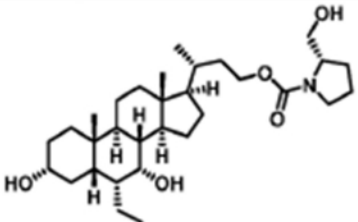
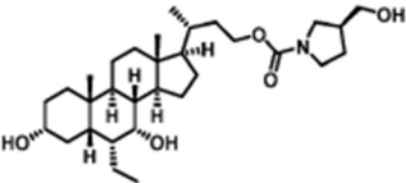
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

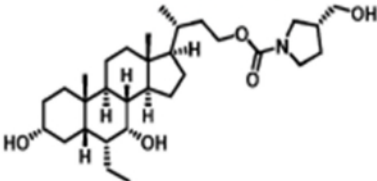
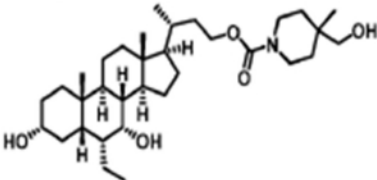
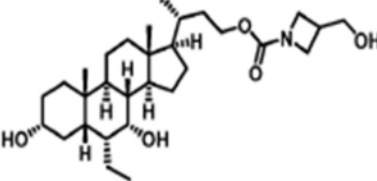
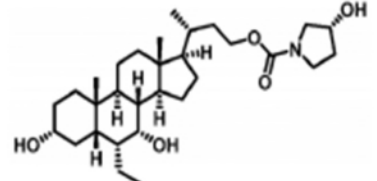
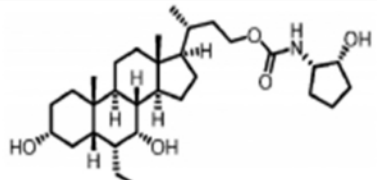
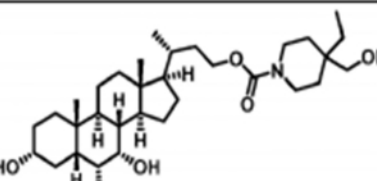
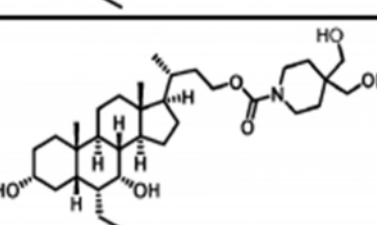
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
195	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (1-hydroxycyclopentyl)carbamate group.
196	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (1-hydroxycyclopentyl)carbamate group.
197	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (benzyloxy)carbamate group.
198	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (cyclopropyl)carbamate group.
199	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (cyclohexyl)carbamate group.
200	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (pyrrolidin-2-ylmethyl)carbamate group.
201	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a (piperidin-2-ylmethyl)carbamate group.
202	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a ((2-hydroxymethyl)piperidin-1-yl)methyl carbamate group.
203	 A steroid molecule with hydroxyl groups at C-3, C-14, and C-15. At C-14, there is a ((2-hydroxymethyl)piperidin-1-yl)methyl carbamate group.

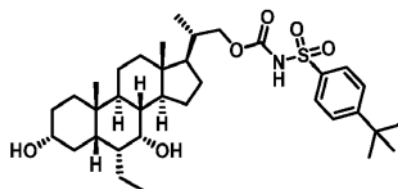
(continuación)

Ejemplo #	Estructura
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

(continuación)

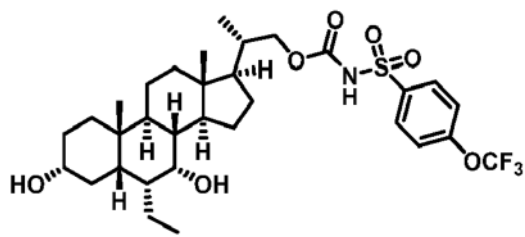
Ejemplo #	Estructura
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



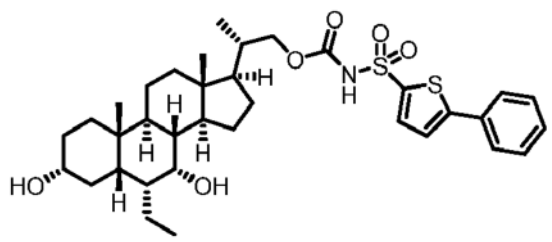
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



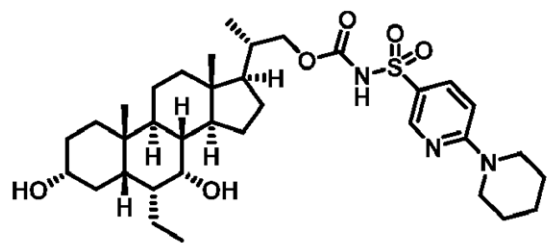
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



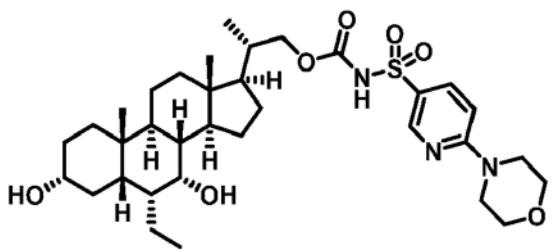
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 30 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



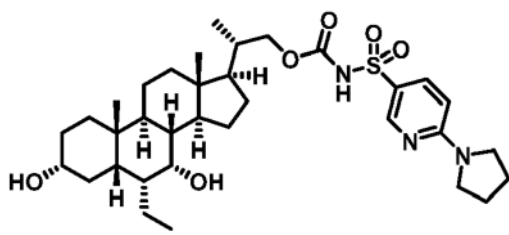
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 45 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 60 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR.
17. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad o afección mediada por FXR se selecciona del grupo que consiste en enfermedad hepática crónica, enfermedad gastrointestinal, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular y enfermedad metabólica.
18. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o afección mediada por FXR es una enfermedad hepática crónica seleccionada del grupo que consiste en cirrosis biliar primaria, xantomatosis cerebrotendinosa, colangitis esclerosante primaria, colestasis inducida por fármacos, colestasis intrahepática del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, colestasis asociada a sobrecrecimiento bacteriano o sepsis, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis viral crónica, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de injerto contra huésped asociada al trasplante de hígado, regeneración hepática por trasplante de donante vivo, fibrosis hepática congénita, coledocolitiasis, enfermedad hepática granulomatosa, neoplasia intra o extrahepática, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina.
19. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o afección mediada por FXR es una enfermedad renal seleccionada del grupo que consiste en nefropatía diabética, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefroesclerosis hipertensiva, glomerulonefritis crónica, glomerulopatía crónica por trasplante, nefritis intersticial crónica y enfermedad renal poliquística.
20. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad o afección mediada por FXR es una enfermedad cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en (a) aterosclerosis, arteriosclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; o (b) una enfermedad metabólica seleccionada del grupo que consiste en resistencia a la insulina, diabetes de tipo I y tipo II y obesidad.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.