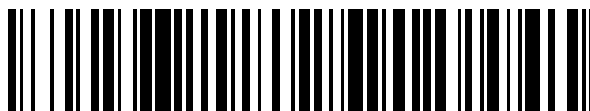


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 271**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08713178 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2112995**

54 Título: **Ácidos biliares 23-sustituídos como moduladores de TGR5 y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

19.01.2007 EP 07001143

20.06.2007 EP 07012079

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

16.01.2014

73 Titular/es:

INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

**421 HUDSON STREET
NEW YORK NY 10021, US**

72 Inventor/es:

PELLICCIARI, ROBERTO

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 438 271 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

Ácidos biliares 23-sustituidos como moduladores de TGR5 y métodos de uso de los mismos

5 **Campo de la invención**

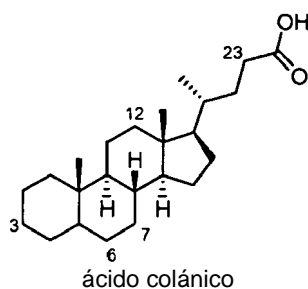
La invención se refiere a compuestos que modulan el TGR5 y a composiciones útiles en métodos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades.

10 **Antecedentes de la invención**

El receptor TGR5 es un receptor acoplado a proteína G que se ha identificado como receptor de superficie celular que es sensible a los ácidos biliares. Se ha encontrado que la estructura primaria de TGR5 y su sensibilidad a los ácidos biliares están altamente conservadas en TGR5 entre seres humanos, animales bovinos, conejos, ratas y ratones, y por tanto sugiere que TGR5 tiene importantes funciones fisiológicas. Se ha encontrado que TGR5 está ampliamente distribuido no sólo en tejidos linfáticos sino también en otros tejidos. Se han detectado altos niveles de ARNm de TGR5 en placenta, bazo y monocitos/macrófagos. Se ha mostrado que los ácidos biliares inducen la internalización de la proteína de fusión de TGR5 desde la membrana celular al citoplasma. Kawamata *et al.* 2003, J. Bio. Chem., 278, 9435. Se ha encontrado que TGR5 es idéntico a GPCR19h notificado por Takeda *et al.* 2002, FEBS Lett. 520, 97-101.

Los ácidos biliares son metabolitos de colesterol que se forman en el hígado y se secretan al interior del duodeno del intestino. Los ácidos biliares son compuestos que desempeñan papeles esenciales en la absorción de lípidos alimenticios y la regulación de la síntesis de ácidos biliares. Por ejemplo, recientemente se han identificado el receptor farnesoide X (FXR) y el receptor de pregnano X (PXR) como receptores nucleares específicos para ácidos biliares. A través de la activación de FXR, los ácidos biliares reprimen la expresión de la enzima que limita la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, colesterol 7 α -hidroxilasa (Cyp7 α). La activación de PXR mediante ácidos biliares da como resultado tanto la represión de Cyp7 α como la inducción transcripcional de la enzima que metaboliza ácidos biliares, citocromo P450 3 α . También se sabe que a altas concentraciones, los ácidos biliares presentan efectos inmunosupresores sobre la inmunidad mediada por células y las funciones de macrófagos. Se ha demostrado que los ácidos biliares que incluyen ácido desoxicólico (DCA) y ácido quenodesoxicólico (CDCA) tienen actividades inhibitoras en la promoción de citocinas inducida por lipopolisacáridos (LPS) en macrófagos, incluyendo interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Se han usado compuestos de ácido biliar que modulan el TGR5 para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo enfermedades del sistema nervioso central así como enfermedades inflamatorias (documentos WO 01/77325 y WO 02/84286). Específicamente, se han dado a conocer compuestos de ácido biliar alquilados en la posición 6 del ácido colánico en los documentos WO 02/072598, WO 2004/0007521 y EP 1568706 como agonistas de FXR. También se ha dado a conocer el compuesto de ácido biliar, ácido 23-metil-ursodesoxicólico (ácido 3- α ,7- β -dihidroxi-5- β -colan-24-oico) (Hepatology, 1988, 8(6), 1571-1576) para el tratamiento de enfermedades hepáticas colestásicas.



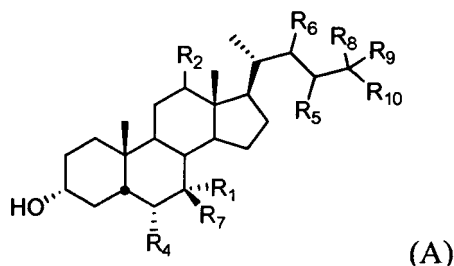
Los moduladores de TGR5 proporcionan métodos de regulación de la homeostasis de ácidos biliares y colesterol, absorción de ácidos grasos y digestión de proteínas e hidratos de carbono. Existe la necesidad de desarrollar moduladores de TGR5 para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades. La presente invención ha identificado compuestos que modulan el TGR5 así como estos compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos tales como enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias y enfermedades metabólicas tales como obesidad y sensibilidad a la insulina. Los métodos de uso de los compuestos de la invención también incluyen prevenir trastornos tales como enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias y enfermedades metabólicas, por ejemplo, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, obesidad, etc.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores de TGR5 y a su uso para tratar y/o prevenir diversas enfermedades.

La invención está definida por las reivindicaciones.

En un aspecto, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula A:



5
10
15
o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; R₈ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido; R₉ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o tomados juntos R₈ y R₉ forman un carbonilo; R₁₀ es R₃, SO₃H; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

20
En un aspecto de la invención, R₁ es hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. En un aspecto de la descripción, R₁ es hidrógeno o hidroxilo. R₁ es hidroxilo. R₁ es hidrógeno. R₂ es α -hidroxilo. R₁ es hidroxilo y R₂ es H. R₁ es hidroxilo y R₂ es H. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidrógeno. R₁ y R₂ son iguales. R₁ y R₂ son cada uno α -hidroxilo. R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

25
En otro aspecto de la descripción, R₁₀ es R₃. R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es hidroxilo. R₃ no es hidroxilo. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y n es 1.

En otro aspecto de la descripción, R₄ es hidrógeno o alquilo no sustituido. R₄ es hidrógeno.

30
R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es metilo o etilo. R₄ es metilo. R₄ es etilo. R₃ y R₄ son iguales. R₃ y R₄ son diferentes. R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno. R₃ es hidroxilo y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H, R₄ es hidrógeno y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H, R₄ es hidrógeno y n es 1. R₃ es H y R₄ es alquilo no sustituido. R₃ es OH y R₄ es metilo. R₃ es OH y R₄ es etilo. R₃ es OH y R₄ es metilo.

35
40
En otro aspecto de la invención, R₅ es S-metilo o R₅ es R-metilo. En un aspecto de la descripción, R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. R₅ está en la configuración S. R₅ está en la configuración R. R₅ es metilo o etilo. R₅ es S-etilo. R₅ es R-etilo. R₅ es alquilo sustituido, sustituido con fenilo. R₅ es bencilo. R₅ es S-bencilo. R₅ es R-bencilo. R₅ es arilo. R₅ es fenilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, estando R₅ en la configuración S y estando R₄ en la configuración alfa. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₁ es hidroxilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₂ es hidrógeno. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, R₁ es hidroxilo y R₂ es hidrógeno.

45
En un aspecto de la descripción, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂ y R₃ son hidrógeno. Al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ es hidrógeno. Al menos dos de R₁, R₂, R₃ o R₄ son hidrógeno. Al menos tres de R₁, R₂, R₃ o R₄ son hidrógeno. R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

En un aspecto de la descripción, R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. R₂ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos uno de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos dos de R₁, R₂ o R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. Todos de R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH.

50
55
En otro aspecto de la descripción, al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es metilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es etilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es propilo. R₁ es metilo. R₁ es etilo. R₁ es propilo. R₇ es metilo. R₇ es etilo. R₇ es propilo. Tanto R₁ como R₇ son alquilo no sustituido. Tanto R₁ como R₇ son metilo. Tanto R₁ como R₇ son etilo. R₇ es hidrógeno. R₇ es hidroxilo. R₁ es hidrógeno. R₁ es hidroxilo. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el otro R₁ o R₇ es hidrógeno. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el otro R₁ o R₇ es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es metilo y R₅ es metilo. R₇ es hidroxilo y tanto R₁ como R₅ son alquilo no sustituido. R₁ es hidroxilo y tanto

R₇ como R₅ son alquilo no sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración S. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración R.

5 En otro aspecto, R₁ es hidroxilo y R₇ es metilo. R₁ es metilo y R₇ es hidroxilo. R₆ es alquilo no sustituido. R₆ es metilo. R₆ es etilo. R₆ es propilo.

En otro aspecto, R₈ es hidrógeno. R₈ es alquilo no sustituido. R₈ es metilo. R₈ es etilo. R₈ es propilo. R₂ es α -hidroxilo y R₈ es alquilo no sustituido. En otro aspecto, R₈ y R₉ forman un carbonilo.

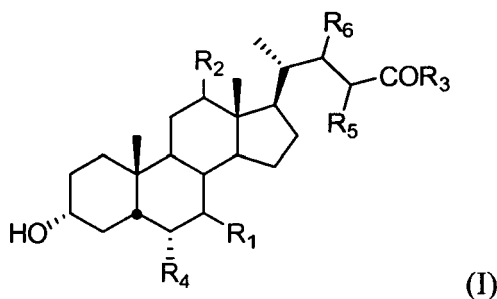
10 En un aspecto, R₁₀ es R₃. R₃ es hidroxilo. Al menos uno de R₈ o R₉ es hidrógeno. R₈ y R₉ son ambos hidrógeno. Al menos uno de R₈ o R₉ es alquilo no sustituido. Al menos uno de R₈ o R₉ es metilo. Al menos uno de R₈ o R₉ es etilo. En otro aspecto, R₁₀ es SO₃H.

15 En otro aspecto de la presente invención, cuando R₂, R₄ y R₆ son cada uno hidrógeno, R₃ es hidroxilo, y uno de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces el otro R₁ o R₇ no es metilo. En otro aspecto, cuando R₂ es α -OH; R₃ es hidroxilo; R₄ y R₆ son cada uno hidrógeno; y uno de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces el otro R₁ o R₇ no es metilo. En otro aspecto, la presente descripción no incluye los siguientes compuestos: ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-7 β -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α ,7 β -dihidroxi-7 α -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α -hidroxi-7 ϵ -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α ,7 β ,12 α -trihidroxi-7 α -metil-5 β -colan-24-oico; ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-7 β -metil-5 β -colan-24-oico; y ácido 3 α ,12 θ -dihidroxi-7 ϵ -metil-5 β -colan-24-oico.

20 En otro aspecto de la presente descripción, cuando R₃ es hidroxilo y uno de R₁ y R₇ es metilo y el otro de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces R₂, R₄ y R₆ no son todos hidrógeno. En otro aspecto, cuando R₂ es α -OH, R₃ es hidroxilo, y uno de R₁ y R₇ es metilo y el otro de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces R₄ y R₆ no son todos hidrógeno.

25 La descripción incluye el compuesto de fórmula A para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto. La descripción incluye el uso de un compuesto de fórmula A o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 que comprende administrar dicho compuesto a un sujeto que lo necesita. La descripción incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula A o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula I:



40 o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

45 En un aspecto de la presente descripción, R₁ es hidrógeno o hidroxilo. R₁ es α -hidroxilo. R₁ es β -hidroxilo. R₂ es α -hidroxilo. R₁ es β -hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. R₁ es β -hidroxilo y R₂ es H. R₁ es α -hidroxilo y R₂ es H. R₁ y R₂ son cada uno α -hidroxilo. R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

50 En otro aspecto de la presente descripción, R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es hidroxilo. R₃ no es hidroxilo. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H. R₃ es NH(CH₂)_mSO₂H y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y n es 1.

55 En otro aspecto de la presente descripción, R₄ es hidrógeno o alquilo no sustituido. R₄ es hidrógeno. R₄ es alquilo no

sustituido. R₄ es metilo o etilo. R₃ y R₄ son iguales. R₃ y R₄ son diferentes. R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno. R₃ es hidroxilo y R₄ es hidrógeno.

5 En otro aspecto de la presente descripción, R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H, R₄ es hidrógeno y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y R₄ es hidrógeno y n es 1. R₃ es OH y R₄ es alquilo. R₃ es OH y R₄ es alquilo no sustituido. R₃ es OH y R₄ es metilo.

10 En otro aspecto de la presente descripción, R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. R₅ está en la configuración S. R₅ está en la configuración R. R₅ es metilo o etilo. R₅ es S-metilo. R₅ es R-metilo. R₅ es S-etilo. R₅ es R-etilo. R₅ es alquilo sustituido con arilo. *R₅ es alquilo sustituido con fenilo. R₅ es bencilo. R₅ es S-bencilo. R₅ es R-bencilo. R₅ es arilo. R₅ es fenilo.

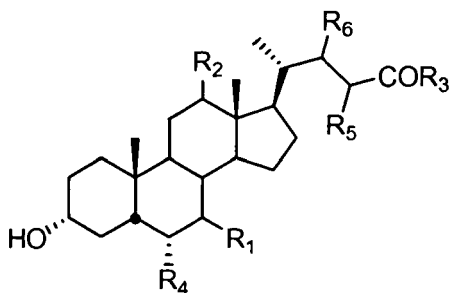
15 En otro aspecto de la presente descripción, R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₅ está en la configuración S. R₄ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₁ es α-hidroxilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₂ es hidrógeno. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, R₁ es α-hidroxilo y R₂ es hidrógeno.

20 En otro aspecto de la presente descripción, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂ y R₃ son hidrógeno. R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH.

En otro aspecto de la presente descripción, al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ es hidrógeno. Al menos dos de R₁, R₂, R₃ o R₄ son hidrógeno. Al menos tres de R₁, R₂, R₃ o R₄ son hidrógeno. R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

25 En otro aspecto de la presente descripción, al menos uno de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos dos de R₁, R₂ o R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. Todos de R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH.

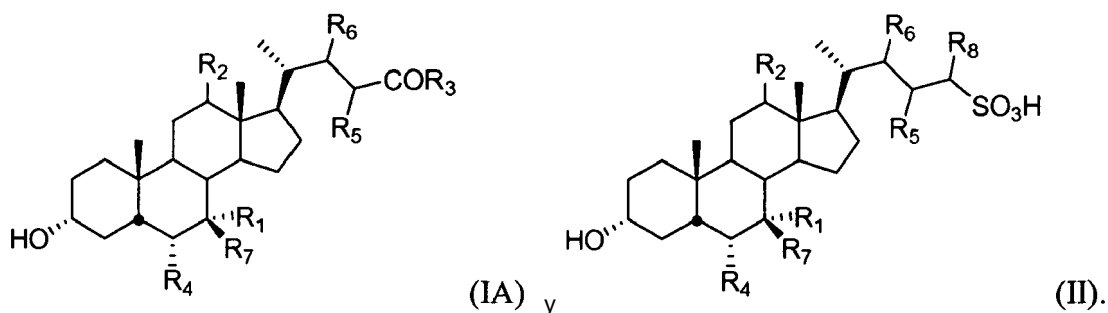
Otro aspecto de la presente descripción incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I



30 o una sal, un solvato o un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, la presente descripción incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I con la condición de que cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

40 Otro aspecto de la presente descripción incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I, IA, II y A para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto. Otro aspecto de la presente descripción incluye una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I, IA, II y A para su uso en un método de prevención de una enfermedad en un sujeto. La presente descripción incluye compuestos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que implica la modulación del receptor TGR5. La presente descripción incluye el uso de un compuesto de fórmulas A, I, IA y II en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5. En un aspecto, la enfermedad es una enfermedad metabólica, incluyendo obesidad y sensibilidad a la insulina. En otro aspecto, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, incluyendo artritis reumatoide y alergia. En otro aspecto, la enfermedad es colestasis o desaturación biliar. La presente descripción incluye cuando el sujeto es un ser humano.

La presente descripción también se refiere a compuestos de fórmula IA y II:



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ para la fórmula IA anterior y R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ para la fórmula II anterior son tal como se describe a continuación. La presente descripción se refiere a una composición o un medicamento de un compuesto de fórmulas IA o fórmula II. La presente descripción incluye el uso de un compuesto de fórmulas I, IA, A, y II en la fabricación de una composición para un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una afección que implica la modulación de TGR5.

La descripción anterior expone de manera bastante amplia las características más importantes de la presente descripción con el fin de que pueda entenderse la descripción detallada de las mismas que sigue, y con el fin de que las presentes contribuciones a la técnica puedan apreciarse mejor. Otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en conjunto con los ejemplos.

Descripción de la invención

La invención es tal como se define en las reivindicaciones. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede usarse en la práctica o las pruebas de la presente invención, ahora se describirán los métodos y materiales. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado tal como lo entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva prevalecerá.

Definiciones

Por conveniencia, se recogen aquí determinados términos usados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

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

El término "prevenir", tal como se usa en el presente documento significa, impedir completa o casi completamente que aparezca una afección o un estado patológico en un paciente o sujeto, especialmente cuando el paciente o sujeto tiene predisposición a ello o corre el riesgo de contraer una afección o un estado patológico. Prevenir también puede incluir inhibir, es decir la detener el desarrollo, de una afección o un estado patológico, y aliviar o mejorar, es decir provocar la regresión de la afección o el estado patológico, por ejemplo cuando la afección o el estado patológico pueden estar ya presente.

"Alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquilo de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo), grupos cicloalquilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). En algunos ejemplos, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono en su estructura principal. Además, los cicloalquilos tienen desde tres hasta ocho átomos de carbono en su estructura de anillo.

El término "alquilo sustituido" se refiere a unos restos alquilo que tienen un sustituyente que reemplaza uno o más átomos de hidrógeno en al menos uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato,

ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

5 “Ariilo” incluye grupos con aromaticidad, incluyendo grupos aromáticos de anillo individual o “no conjugados” de 5 y 6 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, así como sistemas “conjugados” o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.
10 Además, el término “arilo” incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, deazapurina o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse “heterociclos de arilo”, “heterociclos” “heteroarilos” o “grupos heteroaromáticos”. El anillo aromático puede estar sustituido al menos en una posición del anillo con tales
15 sustituyentes tal como se describió anteriormente, tal como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxycarboniloxilo, ariloxycarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o formar un puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos de modo que forman un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenilo).

25 A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, “alquilo inferior” incluye un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, pero que tiene desde uno hasta diez, por ejemplo, desde uno hasta seis, átomos de carbono en su estructura principal.

30 El término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alqueno y alquino unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxilo (o radicales alcoxilo) incluyen grupos metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, propoxilo, butoxilo y pentoxilo.

35 El término “éter” incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos diferentes. Por ejemplo, el término incluye “alcoxialquilo” que se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

40 El término “éster” incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término “éster” incluye grupos alcoxycarboxilo tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alqueno o alquino son tal como se definieron anteriormente.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH o -O-.

45 El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término “perhalogenado” se refiere en general a un resto en el que todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de halógeno.

50 Un “grupo aniónico” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está cargado negativamente a pH fisiológico. Los grupos aniónicos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato o fosforotioato o equivalentes funcionales de los mismos. “Equivalentes funcionales” de grupos aniónicos pretenden incluir bioisósteros, por ejemplo, bioisósteros de un grupo carboxilato. Los bioisósteros abarcan tanto equivalentes bioisostéricos clásicos como equivalentes bioisostéricos no clásicos. En la técnica se conocen bioisósteros clásicos y no clásicos (véase, por ejemplo, Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, págs. 19-23). Otro grupo
55 aniónico es un carboxilato.

60 El término “funcionalidad inestable” se refiere a un patrón de sustitución que contiene una unión lábil, por ejemplo, una funcionalidad o enlace que es susceptible de hidrólisis o escisión en condiciones fisiológicas (por ejemplo, disoluciones acuosas en el intervalo de pH neutro). Los ejemplos de funcionalidades inestables incluyen acetales y cetales.

Las expresiones “polimorfos cristalinos” o “polimorfos” se refieren a la existencia de más de una forma cristalina para un compuesto, sal o solvato del mismo. Los polimorfos cristalinos de los compuestos análogos de ácido biliar se preparan mediante cristalización en condiciones diferentes.

65

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma o bien hidratada o no hidratada (la anhidra) o bien como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

“Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades o bien estequiométricas o bien no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a conservar una razón molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de ese modo un solvato. Si el disolvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, pudiendo tal combinación formar uno o más hidratos.

Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, debe entenderse que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Los enantiómeros (configuraciones R y S) se nombran según el sistema desarrollado por R.S. Cahn, C. Ingold y V. Prelog.

Además, las estructuras y otros compuestos comentados en esta solicitud incluyen todos los isómeros atropicos de los mismos. Los isómeros atropicos son un tipo de estereoisómero en los que los átomos de dos isómeros están dispuestos de manera diferente en el espacio. Los isómeros atropicos deben su existencia a una rotación restringida provocada por el impedimento de rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central. Tales isómeros atropicos existen normalmente como mezcla, sin embargo como resultado de avances recientes en técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropicos en casos seleccionados.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, el término “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en su composición (tal como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por tanto, un análogo es un compuesto que es similar a o comparable en función y aspecto con el compuesto de referencia.

Tal como se define en el presente documento, el término “derivado”, por ejemplo, en el término “derivados de ácido biliar”, se refiere a compuestos que tienen una estructura de anillo de 4 miembros de núcleo común, y están sustituidos con diversos grupos tal como se describe en el presente documento.

El término “bioisómero” se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos por otro átomo o grupo de átomos ampliamente similar. El reemplazo bioisostérico puede tener una base fisicoquímica o topológica. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen acil-sulfonimidias, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996).

“Terapia de combinación” (o “coterapia”) incluye la administración de un compuesto de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico previsto para proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos (es decir, el compuesto de la invención y al menos un segundo agente). El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo normalmente a lo largo de un periodo de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). “Terapia de combinación” puede, pero generalmente no, pretende abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que dan como resultado casual y arbitrariamente las combinaciones de la presente invención. “Terapia de combinación” pretende englobar la administración de estos agentes terapéuticos en una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera sustancialmente simultánea. Puede alcanzarse la administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una cápsula individual que tiene una razón fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitarse a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante la misma vía o mediante vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía

oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es limitadamente crítica.

5 “Terapia de combinación” también engloba la administración de los agentes terapéuticos tal como se describió anteriormente en combinación adicional con otros componentes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamientos mecánicos). Cuando la terapia de combinación comprende además un
10 tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se alcance un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se alcanza cuando el
tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

15 Las expresiones “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” tal como se usan en el presente documento se refieren a modos de administración distintos de administración entérica y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

20 El término “pulmonar” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria sea el intercambio de gases con el entorno exterior, por ejemplo, intercambio de O₂/CO₂, dentro de un paciente. “Pulmonar” se refiere normalmente a los tejidos de las vías respiratorias. Por tanto, la expresión “administración pulmonar” se refiere a la administración de las formulaciones descritas en el presente documento a
25 cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria sea el intercambio de gases con el entorno exterior (por ejemplo, boca, nariz, faringe, orofaringe, laringofaringe, laringe, tráquea, carina, bronquios, bronquiolos, alveolos). Para fines de la presente invención, “pulmonar” también incluye un tejido o cavidad que está supeditado a las vías respiratorias, en particular, los senos.

30 El término “cantidad eficaz” significa una “cantidad terapéuticamente eficaz” y/o una “cantidad profilácticamente eficaz”.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la invención, o una combinación de compuestos es una cantidad (cantidad o concentración) de compuesto o compuestos. En una realización, cuando una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un compuesto se administra a un sujeto que necesita tratamiento, los síntomas que surgen de la enfermedad se mejoran inmediatamente o tras la administración del compuesto una o más veces. La cantidad del compuesto que va administrarse a un sujeto dependerá del trastorno particular, el modo de administración, los compuestos coadministrados, si acaso alguno, y las características del sujeto, tal como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a fármacos. El experto en la técnica podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

40 El término “cantidad profilácticamente eficaz” significa una cantidad (cantidad o concentración) de un compuesto de la presente invención, o una combinación de compuestos, que se administra para prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad, en otras palabras, una cantidad necesaria para proporcionar un efecto preventivo o profiláctico. La
45 cantidad del presente compuesto que va administrarse a un sujeto dependerá del trastorno particular, el modo de administración, los compuestos coadministrados, si acaso alguno, y las características del sujeto, tal como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a fármacos. El experto en la técnica podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

50 El término “reducir el riesgo de”, tal como se usa en el presente documento, significa bajar la posibilidad o probabilidad de que aparezca una enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad inflamatoria y/o enfermedad metabólica en un paciente, especialmente cuando el paciente o sujeto tiene predisposición a tal aparición.

55 Una “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal” de un compuesto de la invención es un producto del compuesto que contiene un enlace iónico, y se produce normalmente haciendo reaccionar el compuesto con o bien un ácido o bien una base, adecuados para su administración a un sujeto.

60 Una “composición” es una formulación que contiene un compuesto de la invención en una forma adecuada para su administración a un sujeto. En otra realización, la composición farmacéutica está a granel o en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa intravenosa, un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación de un compuesto de la invención o sales del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía según el tratamiento particular
65 implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario hacer variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se

contemplan una variedad de vías, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal y similares. Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches y sustancias inhalables. En otra realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

El término “dosis instantánea” se refiere a formulaciones de compuesto que son formas farmacéuticas que se dispersan rápidamente.

El término “liberación inmediata” se define como la liberación de un compuesto desde una forma farmacéutica en un periodo de tiempo relativamente breve, generalmente de hasta aproximadamente 60 minutos. El término “liberación modificada” se define para incluir liberación retardada, liberación prolongada y liberación pulsada. El término “liberación pulsada” se define como una serie de liberaciones del fármaco desde una forma farmacéutica. El término “liberación sostenida” o “liberación prolongada” se define como la liberación continua de un compuesto desde una forma farmacéutica a lo largo de un periodo prolongado.

Un “sujeto” incluye mamíferos, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, pájaros y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, pájaros y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano.

Un “profármaco” o “derivado fisiológicamente equivalente” incluye una forma precursora del fármaco que se convierte metabólicamente *in vivo* para producir al fármaco activo (véase, por ejemplo, R. B. Silverman, 1992, “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, Academic Press, Cap. 8). Tales profármacos pueden usarse para alterar la biodistribución (por ejemplo, para permitir que, compuestos que normalmente no atravesarían la barrera hematoencefálica, atraviesen la barrera hematoencefálica) o la farmacocinética del compuesto modulador de TGR5. Por ejemplo, un grupo aniónico, por ejemplo, un carboxilato, sulfato o sulfonato, puede esterificarse, por ejemplo, con un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo metilo) o un grupo fenilo, para producir un éster. Cuando el éster se administra a un sujeto, el éster se escinde, enzimática o no enzimáticamente, de manera reductora o hidrolítica, para revelar el grupo aniónico. Un éster de este tipo puede ser cíclico, por ejemplo, una sulfona o un sulfato cíclico, o dos o más restos aniónicos pueden esterificarse a través de un grupo de unión. Un grupo aniónico puede esterificarse con restos (por ejemplo, ésteres aciloximetílicos) que se escinden para revelar un compuesto modulador de TGR5 intermedio que se descompone posteriormente para producir el compuesto modulador de TGR5 activo. En un aspecto, el profármaco es una forma reducida de un carboxilato, sulfato o sulfonato, por ejemplo, un alcohol o tiol, que se oxida *in vivo* para dar el compuesto modulador de TGR5. Además, un resto aniónico puede esterificarse para dar un grupo que se transporta activamente *in vivo*, o que captan selectivamente órganos diana.

Tal como se usa en el presente documento, el término “conjugados de aminoácido” se refiere a conjugados de los compuestos de fórmulas I, IA y A con cualquier aminoácido adecuado. Taurina ($\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$) y glicina ($\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) son ejemplos de conjugados de aminoácido. Los conjugados de aminoácido adecuados de los compuestos de fórmulas I, IA y A tienen la ventaja añadida del aumento de la integridad en líquidos biliares o intestinales. Los aminoácidos adecuados no se limitan a taurina y glicina. La presente descripción abarca conjugados de aminoácido de los compuestos de fórmulas I, IA y A.

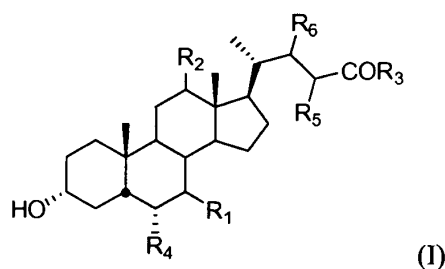
El término “modulador de TGR5” significa cualquier compuesto que interacciona con el receptor TGR5. La interacción no se limita a un compuesto que actúa como antagonista, agonista, agonista parcial o agonista inverso del receptor TGR5. En un aspecto, los compuestos de la presente descripción actúan como antagonista del receptor TGR5. En otro aspecto, los compuestos de la presente descripción actúan como agonista del receptor TGR5. En otro aspecto, los compuestos de la presente descripción actúan como agonista parcial del receptor TGR5. En otro aspecto, los compuestos de la presente descripción actúan como agonista inverso del receptor TGR5. El perfil de un ligando, tradicionalmente, endógeno o sintético, se caracteriza por su eficacia intrínseca 'e' descrita originariamente por Furchgott en 1966. Se usa para expresar el grado en el que los diferentes ligandos producen respuestas biológicas variables mientras ocupan el mismo número de receptores. Generalmente, el término “agonista” significa un compuesto que potencia la actividad de otra molécula o sitio de receptor. Un agonista, por definición clásica, ya sea uno ortostérico, alostérico, inverso o un co-agonista tiene una propiedad de unirse al receptor, alterar su estado de receptor y dar como resultado una acción biológica. Por consiguiente, el agonismo se define como la propiedad de un agonista o un ligando de producir una acción biológica. A diferencia de esto, un “antagonista” es esencialmente un agonista con alta afinidad a la misma macromolécula receptora, pero con mucho menos o insignificante eficacia intrínseca, y por tanto impide estéricamente las acciones biológicas de un agonista. Como propiedad, el antagonismo puede ser funcional o fisiológico, cuando un agonista tiene una competencia directa por el sitio de receptor en los efectos primeros y opuestos mediante un sistema de receptor-mensajero diferente en los últimos. Más específicamente, un agonista de TGR5 es ligando de receptor o compuesto que se une a TGR5 y aumenta la concentración de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) en al menos el 20% en células que expresan el

receptor. Por el contrario, un antagonista de TGR5 será un compuesto que antagoniza o bloquea la actividad de un agonista, efectuando de ese modo una reducción en la concentración de AMPc.

5 El término “trastornos metabólicos” incluye pero no se limita a dislipidemia, aterosclerosis, obesidad, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, resistencia/sensibilidad a la insulina y diabetes.

10 El término “enfermedad inflamatoria” significa una respuesta inflamatoria que provoca lesión a tejidos autólogos. Las enfermedades inflamatorias incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide, osteoartritis, espondilosis cervical, trastorno de traumatismo acumulativo, alergia, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, peritonitis adhesiva, apendicitis, pericarditis y pleuritis.

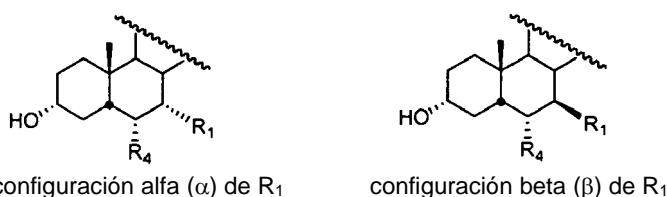
15 La presente descripción se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora de receptor TGR5 y su uso para tratar y/o prevenir diversas enfermedades, incluyendo enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias y enfermedades metabólicas tales como obesidad y sensibilidad a la insulina. Además, la presente descripción se refiere a compuestos de fórmulas A, I, IA y II. Según un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I:



20 o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos en los que R₁ es hidrógeno o hidroxilo. R₁ es hidroxilo. R₁ es hidrógeno. R₁ es α-hidroxilo. R₁ es β-hidroxilo.

30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos en los que R₁ es halógeno. R₁ es flúor. R₁ es α-flúor. R₁ es β-flúor. A continuación se muestra la estereoquímica de R₁ en las configuraciones α y β:



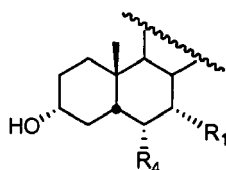
35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos en los que R₂ es α-hidroxilo. R₂ es hidrógeno. R₁ es β-hidroxilo y R₂ es α-hidroxilo. R₁ es β-hidroxilo y R₂ es H. R₁ es α-hidroxilo y R₂ es H.

40 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos en los que al menos uno de R₁ o R₂ es hidroxilo. En otro aspecto, al menos uno de R₁ o R₂ es hidrógeno. R₁ y R₂ son iguales. R₁ y R₂ son cada uno α-hidroxilo. R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

45 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos en los que R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es hidroxilo. R₃ no es hidroxilo. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H. En otro aspecto, R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H. En otro aspecto, R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y n es 1.

En otro aspecto, R₄ es hidrógeno o alquilo. R₄ es hidrógeno. R₄ es alquilo inferior. R₄ es alquilo inferior y el grupo alquilo inferior está en la configuración alfa. R₄ en la configuración alfa significa que R₄ tiene la estereoquímica mostrada en la estructura a continuación.

50



configuración alfa (α) de R_4

5 En otro aspecto, R_4 es halógeno. R_4 es flúor. R_4 es halógeno y el halógeno está en la configuración alfa. R_4 es α -flúor.

10 En otro aspecto, R_4 es metilo o etilo. R_4 es metilo. R_4 es etilo. R_4 es α -metilo. R_4 es α -etilo. R_3 y R_4 son iguales. R_3 y R_4 son diferentes. R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno. R_3 es $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{H}$ y R_4 es hidrógeno. R_3 es hidroxilo y R_4 es hidrógeno. En otro aspecto, R_3 es $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{H}$, R_4 es hidrógeno y m es 2. R_3 es $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ y R_4 es hidrógeno. En otro aspecto, R_3 es $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, R_4 es hidrógeno y n es 1.

En otro aspecto, R_3 es OH y R_4 es alquilo. R_3 es OH y R_4 es alquilo inferior. El alquilo inferior está en la configuración alfa. R_3 es OH y R_4 es metilo. R_3 es OH y R_4 es etilo. R_3 es OH y R_4 es α -metilo. R_3 es OH y R_4 es α -etilo.

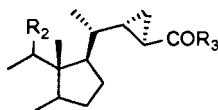
15 En otro aspecto, R_5 es alquilo no sustituido o sustituido. R_5 es alquilo inferior no sustituido o sustituido. R_5 está en la configuración S. R_5 está en la configuración R. R_5 es metilo o etilo. R_5 es S-metilo. R_5 es R-metilo. R_5 es S-etilo. R_5 es R-etilo. R_5 es alquilo sustituido con fenilo. R_5 es alquilo inferior sustituido con fenilo. R_5 es bencilo. R_5 es S-bencilo. R_5 es R-bencilo.

20 En otro aspecto, R_5 es arilo. R_5 es fenilo.

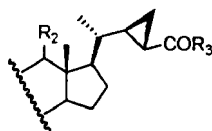
En otro aspecto, R_4 y R_5 son cada uno alquilo no sustituido. R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido. R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido y R_5 está en la configuración S. R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido y R_4 está en la configuración alfa. En otro aspecto, R_4 no es hidrógeno.

25 En otro aspecto, R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido y R_1 es α -hidroxilo. R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido y R_2 es hidrógeno. R_4 y R_5 son cada uno alquilo inferior no sustituido, R_1 es α -hidroxilo y R_2 es hidrógeno.

30 En otro aspecto, R_5 y R_6 tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño. R_5 y R_6 tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3 miembros. El anillo de 3 miembros tiene la siguiente estereoquímica:



35 El anillo de 3 miembros tiene la siguiente estereoquímica:



40 En otro aspecto, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno. R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno. R_2 y R_3 son hidrógeno. En otro aspecto, R_1 , R_2 y R_4 son hidrógeno y R_3 es OH. R_2 y R_4 son hidrógeno y R_3 es OH. R_2 es hidrógeno y R_3 es OH.

En otro aspecto, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es hidrógeno.

45 En otro aspecto, al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 son hidrógeno.

En otro aspecto, al menos tres de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 son hidrógeno.

En otro aspecto, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

50 En otro aspecto, al menos uno de R_1 , R_2 , R_4 es hidrógeno y R_3 es OH.

En otro aspecto, al menos dos de R_1 , R_2 o R_4 son hidrógeno y R_3 es OH.

En otro aspecto, todos de R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH.

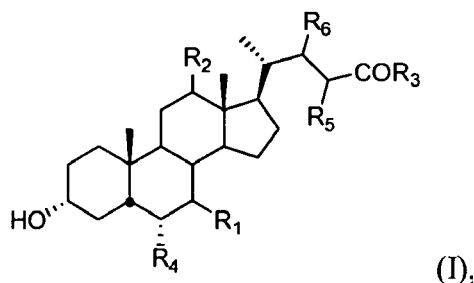
En otro aspecto, la presente descripción no incluye cuando R₅ es metilo, R₄ es hidrógeno y R₂ es H u OH.

En otro aspecto de la presente descripción, el compuesto se selecciona de los compuestos Ia, Ib, Ic, Ig, Ih, Ii, Io, Ip, Iq, Ia1, Ib1, Ic1, Ig1, Ih1, Ii1, Io1, Ip1, Iq1, Ia2, Ib2, Ic2, Id2, Ie2, If2, Ig2, Ih2, Ii2, Io2, Ip2, Iq2, Ia3, Ib3, Ic3, Id3, Ie3, If3, Ig3, Ih3, Ii3, Io3, Ip3, Ia4, Ib4, Ic4, Id4, Ie4, If4, Ig4, Ih4, Ii4, Io4, Ip4, Ia5, Ib5, Ic5, Id5, Ie5, If5, Ig5, Ih5, Ii5, Io5, Ip5 e In5.

En otro aspecto de la presente descripción, el compuesto no se selecciona de los compuestos Id, Ie, If, Id1, I1, Im e In. En otro aspecto, el compuesto no se selecciona de Ie1 e If1.

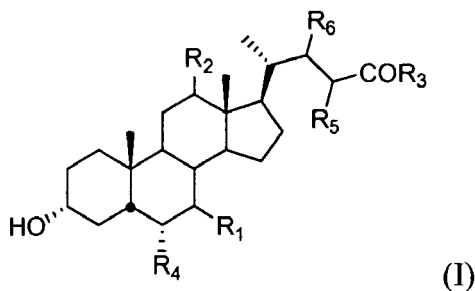
En otro aspecto de la presente descripción, los compuestos modulan la actividad del receptor TGR5. La presente descripción incluye compuestos que son agonistas de receptor TGR5. En un aspecto, la presente descripción incluye compuestos que son altamente selectivos para el receptor TGR5 con respecto al receptor FXR.

Otro aspecto de la presente descripción incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo inferior no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En otro aspecto, la presente invención incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I con la condición de que cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

Otro aspecto de la descripción incluye un compuesto de fórmula I, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un sujeto



o una sal, un solvato, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. La presente descripción incluye compuestos para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un estado que implica la modulación del receptor TGR5.

La presente descripción incluye compuestos de fórmula I para su uso en un método que comprende administrar un compuesto de fórmula I. La presente descripción incluye compuestos de fórmula I para su uso en un método que

comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. La presente descripción incluye compuestos de fórmula I para su uso en un método que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 En un aspecto de la presente descripción, el compuesto es un regulador de una función fisiológica en la que está implicado TGR5, o un agente para la profilaxis o el tratamiento de una patología o enfermedad en la que está implicado TGR5. En otro aspecto, el compuesto es un supresor de la producción de citocinas. En otro aspecto, el compuesto es un promotor de la secreción de GLP-1 o un secretagogo de insulina. En otro aspecto, el compuesto es un agente anoréctico, un regenerador pancreático, un promotor de diferenciación de células β pancreáticas, un
10 promotor de crecimiento de células β pancreáticas o un sensibilizador de insulina. En otro aspecto, el compuesto es un agente para la profilaxis o el tratamiento de insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, insuficiencia renal aguda, angina de pecho, arritmia, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteriosclerosis, artritis reumatoide, diabetes, obesidad, hiposecreción de insulina, fatiga pancreática, úlcera gástrica, colitis ulcerosa, alergia, osteoartritis, reacción inmunitaria excesiva eritematosa tras trasplante o enfermedad infecciosa, o un
15 inmunosupresor.

La presente descripción incluye un método de tratamiento de un sujeto aquejado por una enfermedad en el que está implicado el receptor TGR5, método que incluye la administración a un sujeto de un compuesto de fórmula I.

20 En otro aspecto, la descripción incluye un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad metabólica administrando un compuesto de la invención. En un aspecto, la enfermedad metabólica es obesidad. En otro aspecto, la enfermedad metabólica es sensibilidad a la insulina. En otro aspecto, la enfermedad metabólica es diabetes. En otro aspecto, la enfermedad metabólica es hiposecreción de insulina. En otro aspecto, la enfermedad metabólica es fatiga pancreática.

25 La presente descripción incluye un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad inflamatoria administrando un compuesto de la invención. En un aspecto, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide. En otro aspecto, la enfermedad inflamatoria es alergia.

30 La presente descripción incluye que el sujeto sea un ser humano.

La presente descripción incluye los compuestos de la invención para usos tradicionales conocidos de los ácidos biliares. Los usos tradicionales de los ácidos biliares incluyen tratamiento de colelitiasis, desaturación biliar, metabolismo de colesterol, y uso como antioxidante, eliminador de radicales, antioleostático, enurético, anti-
35 dislipidémico y protector de hepatocitos.

En otro aspecto, el compuesto para su uso comprende administrar un compuesto de fórmula I, en la que si R_5 es metilo; R_1 es hidroxilo; R_3 es hidroxilo o $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, entonces R_4 no es hidrógeno.

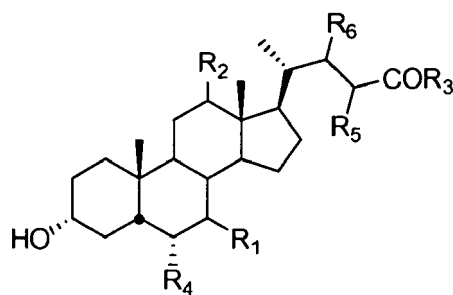
40 En otro aspecto, el compuesto para su uso incluye un compuesto seleccionado de los compuestos Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ia1, Ib1, Ic1, Id1, Ie1, If1, Ig1, Ih1, Ii1, Il1, Im1, In1, Io1, Ip1, Iq1, Ia2, Ib2, Ic2, Id2, Ie2, If2, Ig2, Ih2, Ii2, Il2, Im2, In2, Io2, Ip2, Iq2, Ia3, Ib3, Ic3, Id3, Ie3, If3, Ig3, Ih3, Ii3, Il3, Im3, In3, Ia4, Ib4, Ic4, Id4, Ie4, If4, Ig4, Ih4, Ii4, Il4, Im4, In4, Ia5, Ib5, Ic5, Id5, Ie5, If5, Ig5, Ih5, Ii5, Il5, Im5 e In5.

45 En otro aspecto, el compuesto para su uso incluye un compuesto seleccionado de los compuestos Ia, Ib, Ic, Ig, Ih, Ii, Io, Ip, Iq, Ia1, Ib1, Ic1, Ig1, Ih1, Ii1, Il1, Im1, In1, Io1, Ip1, Iq1, Ia2, Ib2, Ic2, Id2, Ie2, If2, Ig2, Ih2, Ii2, Il2, Im2, In2, Io2, Ip2, Iq2, Ia3, Ib3, Ic3, Id3, Ie3, If3, Ig3, Ih3, Ii3, Il3, Im3, In3, Ia4, Ib4, Ic4, Id4, Ie4, If4, Ig4, Ih4, Ii4, Il4, Im4, In4, Ia5, Ib5, Ic5, Id5, Ie5, If5, Ig5, Ih5, Ii5, Il5, Im5 e In5.

50 En un aspecto, el compuesto para su uso de la presente descripción no incluye administrar un compuesto seleccionado de los compuestos Id, Ie, Ii, Id1, Il, Im e In. En otro aspecto, el compuesto para su uso de la presente descripción no incluye administrar Ie1 e If1.

Otro aspecto de la presente descripción es el compuesto de fórmula I:

55

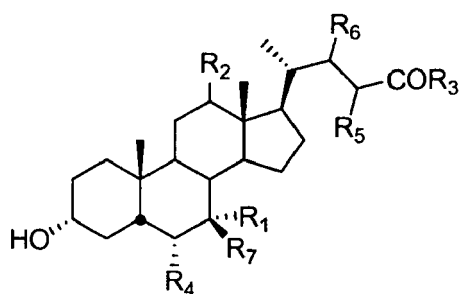


(I)

o una sal, un solvato, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo o halógeno; R₅ es alquilo inferior no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad en la que se desea una modulación de TGR5. En otro aspecto, la presente descripción incluye un compuesto para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad en la que se desea una modulación de TGR5, que comprende un compuesto de fórmula I con la condición de que cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

La presente descripción también proporciona compuestos radiomarcados de fórmula I. Pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula I usando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula I haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de fórmula I. En un aspecto, los compuestos de fórmula I están tritiodos.

Otro aspecto de la descripción incluye compuestos de fórmula IA:



(IA)

o una sal, un solvato, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₃ es hidroxilo, hidrógeno, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R₁ es hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. En un aspecto de la descripción, R₁ es hidrógeno o hidroxilo. R₁ es hidroxilo. R₁ es hidrógeno. R₁ es hidroxilo y R₂ es H. R₁ es hidroxilo y R₂ es H. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidrógeno. R₁ y R₂ son iguales. R₁ es hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

En un aspecto, R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es hidroxilo. R₃ no es hidroxilo. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y n es 1.

En otro aspecto, R₄ es hidrógeno o alquilo no sustituido. R₄ es hidrógeno. R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es metilo o etilo. R₄ es metilo. R₄ es etilo. R₃ y R₄ son iguales. R₃ y R₄ son diferentes. R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno. R₃ es OH y R₄ es hidrógeno.

En otro aspecto, R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_mSO₃H, R₄ es hidrógeno y m es 2. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H y R₄ es hidrógeno. R₃ es NH(CH₂)_nCO₂H, R₄ es hidrógeno y n es 1. R₃ es OH y R₄ es alquilo no

sustituido. R₃ es OH y R₄ es metilo. R₃ es OH y R₄ es etilo. R₃ es OH y R₄ es metilo.

5 En un aspecto de la invención, R₅ es S-metilo o R-metilo. En un aspecto de la descripción, R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. R₅ está en la configuración S. R₅ está en la configuración R. R₅ es metilo o etilo. R₅ es S-etilo. R₅ es R-etilo. R₅ está sustituido con fenilo. R₅ es bencilo. R₅ es S-bencilo. R₅ es R-bencilo. En otro aspecto, R₅ es arilo. Por ejemplo, R₅ es fenilo.

10 R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración S. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₁ es hidroxilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₂ es hidrógeno. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, R₁ es hidroxilo y R₂ es hidrógeno.

15 En un aspecto, R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno. R₂ y R₃ son hidrógeno. Al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ es hidrógeno. Al menos dos de R₁, R₂, R₃ o R₄ es hidrógeno. Al menos tres de R₁, R₂, R₃ o R₄ es hidrógeno. R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno.

20 En un aspecto, R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH. R₂ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos uno de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos dos de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno y R₃ es OH. Al menos tres de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno y R₃ es OH. Todos de R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es OH.

25 En otro aspecto, al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es metilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es etilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es propilo. Tanto R₁ como R₇ son alquilo no sustituido. Tanto R₁ como R₇ son metilo. Tanto R₁ como R₇ son etilo. R₁ y R₇ son iguales. R₁ y R₇ son diferentes. R₇ es hidrógeno. R₇ es hidroxilo. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el resto de R₁ o R₇ es hidrógeno. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el R₁ o R₇ restante es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es metilo y R₅ es metilo.

30 Tanto R₁ como R₅ son alquilo no sustituido y R₇ es hidroxilo. Tanto R₇ como R₅ son alquilo no sustituido y R₁ es hidroxilo. R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración S. R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración R.

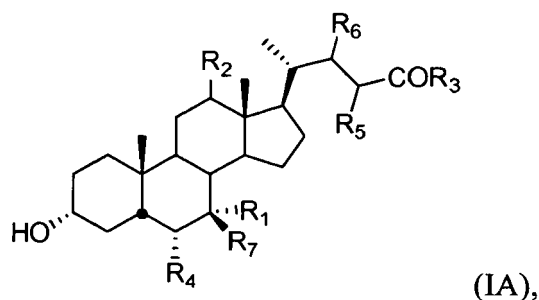
35 En otro aspecto, R₁ es hidroxilo y R₇ es metilo. R₁ es metilo y R₇ es hidroxilo. R₆ es alquilo no sustituido. R₆ es metilo. R₆ es etilo. R₂ y R₆ son cada uno hidrógeno. R₂ y R₆ son hidrógeno y R₅ es alquilo no sustituido. R₂ y R₆ son hidrógeno, R₅ es alquilo no sustituido, y al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido.

40 En un aspecto, el compuesto se selecciona de los compuestos Ia6, Ib6, Ic6, Ig6, Ih6, Ii6, Io6, Ip6, Iq6, Ia7, Ib7, Ic7, Ig7, Ih7, Ii7, Il7, Im7, In7, Io7, Ip7, Iq7, Ia8, Ib8, Ic8, Id8, Ie8, If8, Ig8, Ih8, Ii8, Il8, Im8, In8, Io8, Ip8, Iq8, Ia9, Ib9, Ic9, Id9, Ie9, If9, Ig9, Ih9, Ii9, Il9, Im9, In9, Ia10, Ib10, Ic10, Id10, Ie10, If10, Ig10, Ih10, Ii10, Il10, Im10, In10, Ia11, Ib11, Ic11, Id11, Ie11, If11, Ig11, Ih11, Ii11, Il11, Im11 e In11.

45 En otro aspecto de la presente descripción, cuando R₂, R₄ y R₆ son cada uno hidrógeno, R₃ es hidroxilo, y uno de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces el otro R₁ o R₇ no es metilo. En otro aspecto, cuando R₂ es α -OH; R₃ es hidroxilo; R₄ y R₆ son cada uno hidrógeno; y uno de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces el otro R₁ o R₇ no es metilo. En otro aspecto, la presente invención no incluye los siguientes compuestos: ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-7 β -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α ,7 β -dihidroxi-7 α -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α -hidroxi-7 ϵ -metil-5 β -colanoico, ácido 3 α ,7 β ,12 α -trihidroxi-7 α -metil-5 β -colan-24-oico; ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-7 β -metil-5 β -colan-24-oico; y ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-7 ϵ -metil-5 β -colan-24-oico.

50 En otro aspecto de la presente descripción, cuando R₃ es hidroxilo y uno de R₁ y R₇ es metilo y el otro de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces R₂, R₄ y R₆ no son todos hidrógeno. En otro aspecto, cuando R₂ es α -OH, R₃ es hidroxilo, y uno de R₁ y R₇ es metilo y el otro de R₁ y R₇ es hidrógeno o hidroxilo, entonces R₄ y R₆ no son todos hidrógeno.

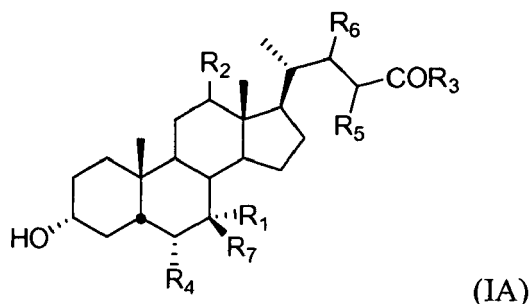
55 Otro aspecto de la descripción incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula IA:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

En un aspecto de la descripción, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

Otro aspecto de la descripción incluye un compuesto de fórmula IA para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un sujeto



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₂ es hidrógeno o α-hidroxilo; R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En un aspecto, tratamiento y/o prevención de la enfermedad implica la modulación del receptor TGR5 en un sujeto. La enfermedad es obesidad. La enfermedad es sensibilidad a la insulina. La enfermedad es inflamación. El sujeto es un ser humano.

En un aspecto, cuando R₅ es metilo; R₁ es hidroxilo; R₃ es hidrógeno o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno. En otro aspecto, el compuesto se selecciona de los compuestos la6, lb6, lc6, ld6, le6, lf6, lg6, lh6, li6, ll6, lm6, ln6, lo6, lp6, lq6, la7, lb7, lc7, ld7, le7, lf7, lg7, lh7, li7, ll7, lm7, ln7, lo7, lp7, lq7, la8, lb8, lc8, ld8, le8, lf8, lg8, lh8, li8, ll8, lm8, ln8, lo8, lp8, lq8, la9, lb9, lc9, ld9, le9, lf9, lg9, lh9, li9, ll9, lm9, ln9, la10, lb10, lc10, ld10, le10, lf10, lg10, lh10, li10, lm10, ln10, la11, lb11, lc11, ld11, le11, lf11, lg11, lh11, li11, ll11, lm11 e ln11.

En otro aspecto, el compuesto se selecciona de los compuestos la6, lb6, lc6, lg6, lh6, li6, lo6, lp6, lq6, la7, lb7, lc7, lg7, lh7, li7, ll7, lm7, ln7, lo7, lp7, lq7, la8, lb8, lc8, ld8, le8, lf8, lg8, lh8, li8, ll8, lm8, ln8, lo8, lp8, lq8, la9, lb9, lc9, ld9, le9, lf9, lg9, lh9, li9, ll9, lm9, ln9, la10, lb10, lc10, ld10, le10, lf10, lg10, lh10, li10, ll10, lm10, ln10, la11, lb11, lc11, ld11, le11, lf11, lg11, lh11, li11, ll11, lm11 e ln11.

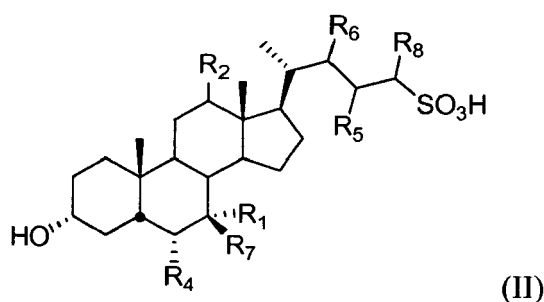
En otro aspecto, el compuesto para su uso se refiere a la administración de un compuesto de fórmula IA con la condición de que cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula IA para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de fórmula IA a un sujeto que lo

necesita. La enfermedad se selecciona de colestasis o desaturación biliar. La presente descripción se refiere al uso del compuesto de fórmula IA en la preparación o fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 en un sujeto, que comprende administrar dicho compuesto a un sujeto que lo necesita.

La presente descripción también proporciona compuestos radiomarcados de fórmula IA. Pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula IA usando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula IA haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IA con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de fórmula IA. En una realización, los compuestos de fórmula IA están trititados.

Otro aspecto de la presente descripción incluye un compuesto de fórmula II:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₄ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y R₈ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido. En un aspecto, cuando R₅ es metilo y R₁ es hidroxilo, entonces R₄ no es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R₁ es hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. En un aspecto de la descripción, R₁ es hidrógeno o hidroxilo. R₁ es hidroxilo. R₁ es hidrógeno. R₁ es β -hidroxilo. R₂ es α -hidroxilo. R₁ es hidroxilo y R₂ es H. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₂ es hidrógeno. R₁ y R₂ son iguales. R₁ es hidroxilo y R₂ es α -hidroxilo. R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

En otro aspecto, R₄ es hidrógeno o alquilo no sustituido. R₄ es hidrógeno. R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es alquilo no sustituido. R₄ es metilo o etilo. R₄ es metilo. R₄ es etilo.

En un aspecto de la invención, R₅ es S-metilo o R₅ es R-metilo. En un aspecto de la descripción, R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. R₅ está en la configuración S. R₅ está en la configuración R. R₅ es metilo o etilo. R₅ es S-etilo. R₅ es R-etilo. R₅ está sustituido con fenilo. R₅ es bencilo. R₅ es S-bencilo. R₅ es R-bencilo. R₅ es arilo. R₅ es fenilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración S. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₁ es hidroxilo. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido y R₂ es hidrógeno. R₄ y R₅ son cada uno alquilo no sustituido, R₁ es hidroxilo y R₂ es hidrógeno.

En un aspecto, R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno. R₂ y R₄ son hidrógeno. R₂ es hidrógeno. Al menos uno de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno. Al menos dos de R₁, R₂ o R₄ es hidrógeno. R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno.

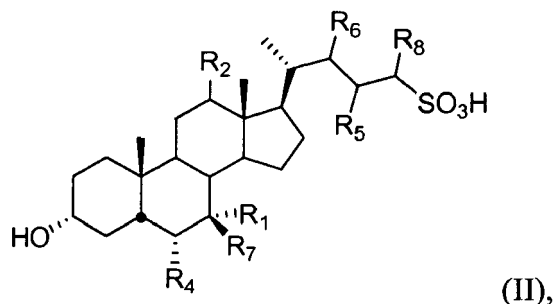
En un aspecto, R₁ o R₇ es alquilo no sustituido. R₁ o R₇ es metilo. R₁ o R₇ es etilo. R₁ o R₇ es propilo. Tanto R₁ como R₇ son alquilo no sustituido. R₇ es hidrógeno. R₇ es hidroxilo. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el R₁ o R₇ restante es hidrógeno. Uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y el R₁ o R₇ restante es hidroxilo. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es metilo y R₅ es metilo. R₇ es hidroxilo y tanto R₁ como R₅ son alquilo no sustituido. R₁ es hidroxilo y tanto R₇ como R₅ son alquilo no sustituido. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración S. Al menos uno de R₁ o R₇ es alquilo no sustituido y R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, estando además R₅ en la configuración R. R₇ es hidroxilo y tanto R₁ como R₅ son alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración S. R₇ es hidroxilo y tanto R₁ como R₅ son alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración R. R₁ es hidroxilo y tanto R₇ como R₅ son alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración S. R₁ es hidroxilo y tanto R₇ como R₅ son alquilo no sustituido, estando además R₅ en la configuración R. R₁ es hidroxilo y R₇ es metilo. R₁ es metilo y R₇ es hidroxilo.

En otro aspecto, R₆ es alquilo no sustituido. R₆ es metilo. R₆ es etilo. R₈ es hidrógeno.

R₈ es alquilo no sustituido. R₈ es metilo. R₈ es etilo. R₂ es α -hidroxilo y R₈ es alquilo no sustituido.

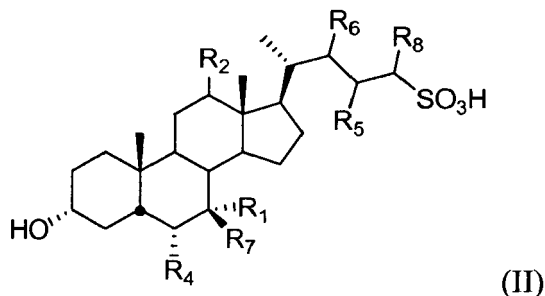
En otro aspecto de la descripción, el compuesto se selecciona de los compuestos la12, lb12, lc12, lg12, lh12, li12, lo12, lp12, lq12, la13, lb13, lc13, lg13, lh13, li13, ll13, lm13, ln13, lo13, lp13, lq13, la14, lb14, lc14, ld14, le14, lf14, lg14, lh14, li14, ll14, lm14, ln14, lo14, lp14, lq14, la15, lb15, lc15, ld15, le15, lf15, lg15, lh15, li15, ll15, lm15, ln15, la16, lb16, lc16, ld16, le16, lf16, lg16, lh16, li16, ll16, lm16, ln16, la17, lb17, lc17, ld17, le17, lf17, lg17, lh17, li17, ll17, lm17 e ln17.

Otro aspecto de la descripción incluye una composición o un medicamento que comprende un compuesto de fórmula II:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y R₈ es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido. En un aspecto, cuando R₅ es metilo, R₁ es hidroxilo y R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

En un aspecto, la descripción incluye un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de fórmula II a un sujeto que lo necesita:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₂ es hidrógeno o α -hidroxilo; R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno; R₅ es alquilo no sustituido o sustituido, o arilo; R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, o R₅ y R₆ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de tamaño; R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y R₈ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido.

La descripción incluye un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5. La descripción incluye un compuesto para su uso en un método de prevención de una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5. La enfermedad es obesidad. La enfermedad es sensibilidad a la insulina. La enfermedad es inflamación. El sujeto es un ser humano. En un aspecto, cuando R₅ es metilo; R₁ es hidroxilo; R₃ es hidroxilo o NHCH₂CH₂SO₃H, entonces R₄ no es hidrógeno.

Un aspecto de la descripción se refiere a un método de administración de un compuesto seleccionado de los compuestos la12, lb12, lc12, ld12, le12, lf12, lg12, lh12, li12, ll12, lm12, ln12, lo12, lp12, lq12, la13, lb13, lc13, ld13, le13, lf13, lg13, lh13, li13, ll13, lm13, ln13, lo13, lp13, lq13, la14, lb14, lc14, ld14, le14, lf14, lg14, lh14, li14, ll14, lm14, ln14, lo14, lp14, lq14, la15, lb15, lc15, ld15, le15, lf15, lg15, lh15, li15, ll15, lm15, ln15, la16, lb16, lc16, ld16, le16, lf16, lg16, lh16, li16, ll16, lm16, ln16, la17, lb17, lc17, ld17, le17, lf17, lg17, lh17, li17, ll17, lm17 e ln17.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un compuesto para su uso seleccionado de los compuestos la12, lb12, lc12, lg12, lh12, li12, lo12, lp12, lq12, la13, lb13, lc13, lg13, lh13, li13, ll13, lm13, ln13, lo13, lp13, lq13, la14, lb14, lc14, ld14, le14, lf14, lg14, lh14, li14, ll14, lm14, ln14, lo14, lp14, lq14, la15, lb15, lc15, ld15, le15, lf15, lg15, lh15, li15, ll15, lm15, ln15, la16, lb16, lc16, ld16, le16, lf16, lg16, lh16, li16, ll16, lm16, ln16, la17, lb17, lc17, ld17, le17, lf17, lg17, lh17, li17, ll17, lm17 e ln17.

Otro aspecto de la descripción incluye un compuesto de fórmula II para su uso, con la condición de que cuando R₅ es metilo y R₁ es hidroxilo, entonces R₄ no es hidrógeno.

La presente descripción incluye un compuesto de fórmula II para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula II a un sujeto que lo necesita. La presente invención incluye compuestos para su uso en un método de prevención de una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de fórmula II a un sujeto que lo necesita. La enfermedad se selecciona de colestasis o desaturación biliar. La presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula II en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad que implica la modulación del receptor TGR5 en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz de dicho compuesto a un sujeto que lo necesita.

La presente descripción también proporciona compuestos radiomarcados de fórmula II. Pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula II usando técnicas convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos radiomarcados de fórmula II haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de fórmula II. En un aspecto, los compuestos de fórmula II están trititados.

A continuación se muestran algunos compuestos representativos de la descripción.

Los siguientes compuestos la-ln5 pertenecen al menos a la fórmula I:

- 30 la: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lb: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 lc: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 ld: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 le: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 35 lf: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= OH, R₄=H, R₅= (R)Me, R₆=H
 lg: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lh: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 li: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 ll: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 40 lm: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 ln: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 lo: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lp: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 lq: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 45 la1: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lb1: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 lc1: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 ld1: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 le1: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 50 lf1: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄=H, R₅= (R)Me, R₆=H
 lg1: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lh1: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 li1: R₁= α -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 ll1: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 55 lm1: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 ln1: R₁= β -OH, R₂= α -OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 lo1: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lp1: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 lq1: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 60 la2: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 lb2: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 lc2: R₁= α -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 ld2: R₁= β -OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H

- 1e2: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 1f2: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 1g2: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1h2: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 5 1i2: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 1l2: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1m2: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 1n2: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 10 1o2: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1p2: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H
 1q2: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H
 1a3: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1b3: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1c3: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 15 1d3: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1e3: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1f3: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1g3: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1h3: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 20 1i3: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1l3: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1m3: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1n3: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1a4: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 25 1b4: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1c4: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1d4: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1e4: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1f4: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 30 1g4: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1h4: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1i4: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1l4: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 35 1m4: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1n4: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1a5: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1b5: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1c5: R₁= α-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1d5: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 40 1e5: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1f5: R₁= β-OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 1g5: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1h5: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1i5: R₁= α-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H
 45 1l5: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H
 1m5: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H
 1n5: R₁= β-OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H

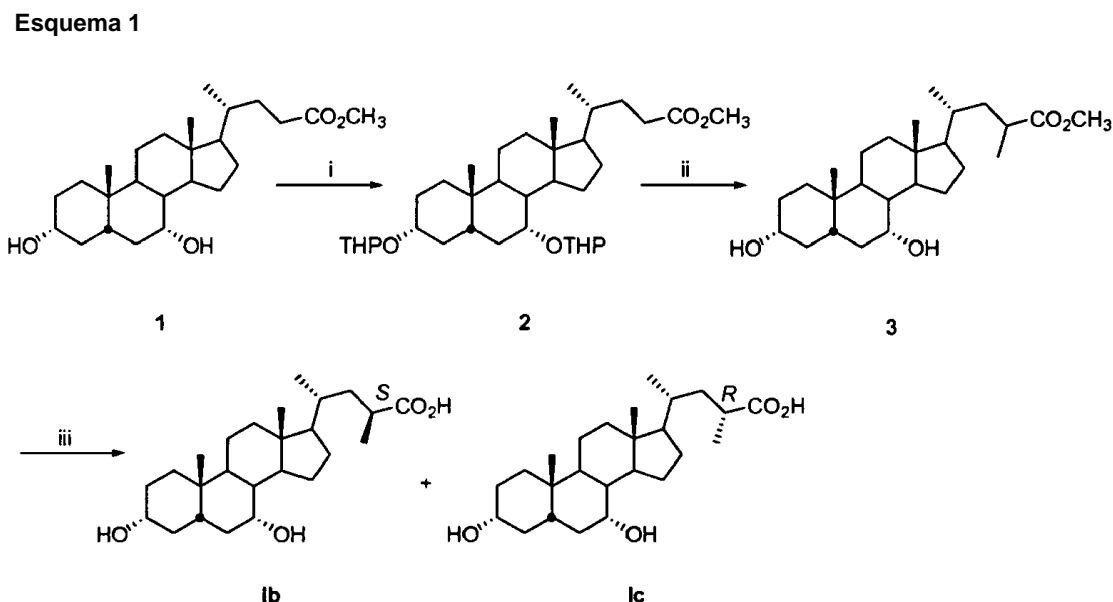
 1a6: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 50 1b6: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 1c6: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 1d6: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 1e6: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 1f6: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄=H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 55 1g6: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 1h6: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 1i6: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 1l6: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 1m6: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 60 1n6: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 1o6: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 1p6: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me

- Iq6: R₁= H, R₂= H, R₃= OH, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ia7: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ib7: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ic7: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 5 Id7: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ie7: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 If7: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄=H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ig7: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ih7: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 10 Ii7: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 II7: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Im7: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 In7: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Io7: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 15 Ip7: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Iq7: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ia8: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ib8: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ic8: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 20 Id8: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ie8: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 If8: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄=H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ig8: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ih8: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 25 Ii8: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 II8: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Im8: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 In8: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Io8: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 30 Ip8: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Iq8: R₁= H, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= H, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ia9: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ib9: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ic9: R₁= OH, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 35 Id9: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ie9: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 If9: R₁= Me, R₂= H, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ig9: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ih9: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 40 Ii9: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 II9: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Im9: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 In9: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ia10: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 45 Ib10: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ic10: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Id10: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ie10: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 If10: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 50 Ig10: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ih10: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ii10: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 II10: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Im10: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 55 In10: R₁= Me, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CH₂SO₃H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ia11: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ib11: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me
 Ic11: R₁= OH, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me
 Id11: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH
 60 Ie11: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH
 If11: R₁= Me, R₂= H, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH
 Ig11: R₁= OH, R₂= α-OH, R₃= NHCH₂CO₂H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me

- Ia16: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ib16: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ic16: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Id16: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 5 Ie16: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 If16: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 Ig16: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ih16: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 10 Ii16: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Il16: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 Im16: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 In16: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 Ia17: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 15 Ib17: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ic17: R₁= OH, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Id17: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 Ie17: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 If17: R₁= Me, R₂= H, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 20 Ig17: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ih17: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Ii17: R₁= OH, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇= Me, R₈=H
 Il17: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S,R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 Im17: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (S)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H
 25 In17: R₁= Me, R₂= α-OH, R₄= α-Me, R₅= (R)Me, R₆=H, R₇=OH, R₈=H

EJEMPLO 1: Síntesis de moduladores de TGR5

Los compuestos de la invención, y derivados relacionados, pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. A continuación se describen métodos detallados para sintetizar estos compuestos. Véanse, también los documentos WO 02/072598, WO 2004/0007521, EP 1568706 y EP 135782. En el caso del compuesto en el que R₁ es hidrógeno, R₂ y R₃ son hidroxilo y R₄ es un grupo alquilo inferior, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse según el siguiente esquema:



Esquema 1.

(i) 3,4-DHP, p-TSA, dioxano, t.a.; (ii) a) LDA, CH₃I, -78°C; b) HCl, CH₃OH, t.a.; (iii) NaOH, CH₃OH, reflujo.

- 40 Se protegió quenodesoxicolanoato de metilo (1) en la posición 3 y 7 mediante tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano en dioxano en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (p-TSA) dando el correspondiente análogo de 3α,7α-tetrahidropiranoloxilo (2). La reacción de 2 con yoduro de metilo (o con un haluro de alquilo apropiado), a -78°C usando diisopropilamida de litio como base y tetrahidrofurano (THF) como disolvente, seguido por tratamiento con HCl metanólico proporcionó el correspondiente 23-metil-3α,7α-dihidroxi-5β-colan-24-oato de metilo (3). La hidrólisis con álcali del éster metílico 3 y purificación mediante cromatografía ultrarrápida produjo el

ácido 23(S)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib) y el ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ic) deseados.

Preparación de ácido 23(R) y 23(S)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib, Ic)

5

a) 3 α ,7 α -Ditetrahidropiranioloxi-5 β -colan-24-oato de metilo (2)

Se añadieron ácido p-toluenosulfónico (78 mg, 0,41 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (20,1 ml, 0,098 mol) a una disolución de 3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo (1) (2,0 g, 4,9 mmol) en dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió H₂O (50 ml) y se concentró parcialmente la mezcla a vacío y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con éter de petróleo/acetato de etilo 80/20 proporcionó 2,5 g del compuesto puro 2 (rendimiento del 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,64 (s, 3H, CH₃-18), 0,89 (s, 3H, CH₃-19), 0,92 (d, 3H, CH₃-21), 3,31-3,67 (m, 4H, -CH₂OCH-), 3,65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,67 (m, 1H, CH-3), 3,88 (s a, 1H, CH-7), 4,67 (s a, 1H, -O-CH-O-), 4,73 (s a, 1H, -O-CH-O-).

b) 23(R,S)-Metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo (3)

Se añadió gota a gota n-butil-litio (4,3 ml, disolución 2,2 M en hexano) a -78°C a una disolución de diisopropilamina (1,4 ml, 10,1 mmol) en THF seco (50 ml). Se mantuvo el sistema a -78°C durante 30 min. adicionales y luego se añadió gota a gota 3 α ,7 α ,12 α -tetrahidropiranioloxi-5 β -colan-24-oato de metilo (2) (1,8 g, 3,2 mmol) disuelto en THF seco (14 ml) a la mezcla. Tras 20 min. se añadió lentamente yoduro de metilo (1,4 ml, 22,0 mmol) disuelto en THF seco (7 ml) y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a vacío y se acidificó mediante HCl al 10% y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml), se lavó con disolución de Na₂S₂O₃ al 5% (2 x 50 ml), se secó (sobre Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se evaporó a vacío. Entonces se trató el residuo bruto con una disolución de HCl 2 N en MeOH (50 ml) durante 12 h. Se evaporó el residuo a vacío y se llevó a EtOAc (100 ml), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. La elución con éter de petróleo/acetato de etilo 70/30 proporcionó 1,1 g (2,7 mmol) del compuesto puro 3 (rendimiento del 84%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,62 (s, 3H, CH₃-18), 0,87 (s, 3H, CH₃-19), 0,92 (d, 3H, CH₃-21), 2,38 (m, 1H, CH-23), 3,27-3,40 (m, 1H, CH-3), 3,55 (s a, 1H, CH-7), 3,63 (s, 3H, CO₂CH₃).

c) Ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib) y ácido 23(S)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ic)

Se disolvió 23-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo 0,97 g (2,3 mmol) en MeOH (25 ml) y se le añadió NaOH al 10% en MeOH (5,7 ml, 14,2 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo durante 16 h. Se acidificó la mezcla con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. La elución con CHCl₃:MeOH (95/5) proporcionó 1,5 g (65%) de ácido 23(S)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico y 330 mg de ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico.

Ácido 23(S)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib): p.f.: 125-126°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,44 (s, 3H, CH₃-18), 0,69 (s, 3H, CH₃-19), 0,73-0,76 (d, 3H CH₃-21), 0,93-0,97 (d, 3H, -CH₃), 2,36 (m, 1H, CH-23), 3,15-3,38 (m, 1H, CH-3), 3,62 (s a, 1H, CH-7). ¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 11,55, 18,43, 18,87, 20,49, 22,69, 28,15, 28,57, 30,14, 32,65, 34,43, 34,61, 34,94, 35,23, 37,06, 39,17, 39,60, 40,81, 41,40, 42,57, 46,54, 50,29, 56,63, 68,24, 71,62, 179,99.

Ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ic): p.f.: 163-164°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,43 (s, 3H, CH₃-18), 0,65 (s, 3H, CH₃-19), 0,65-0,69 (d, 3H CH₃-21), 0,83-0,86 (d, 3H, -CH₃), 2,20 (m, 1H, CH-23), 3,09-3,15 (m, 1H, CH-3), 3,58 (s a, 1H, CH-7). ¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 11,94, 16,40, 18,30, 20,93, 23,06, 23,89, 28,85, 30,52, 33,08, 34,16, 34,91, 35,38, 35,68, 37,14, 39,49, 39,64, 40,04, 40,17, 41,92, 43,05, 50,69, 57,10, 68,51, 72,01, 181,09.

EJEMPLO 2: Preparación de ácido 23(S) y 23(R)-metil-6 α -metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib3, Ic3)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante alquilación de ácido 6 α -metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico según el procedimiento del ejemplo 1.

Ácido 23(S)-metil-6 α -metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ib3): p.f.: 98-100°C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,63 (s, 3H, CH₃-18), 0,89 (s, 3H, CH₃-19), 0,92-1,00 (m, 6H, CH₃-21 y CH₃-6), 1,15-1,19 (d, 3H, -CH₃), 2,45-2,73 (m, 1H, CH-23), 3,31-3,52 (m, 1H, CH-3), 3,58 (s a, 1H, CH-7). ¹³C-RMN(CDCl₃) δ : 11,76, 15,72, 18,58, 18,88, 20,63, 23,11,

23,65, 28,19, 30,21, 30,47, 32,64, 33,79, 33,97, 34,61, 35,42, 35,66, 37,03, 39,60, 40,01, 40,71, 42,71, 47,35, 50,44, 56,60, 72,34, 72,87, 182,37.

Ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ic3): p.f.: 89-90°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,65 (s, 3H, CH₃-18), 0,88 (s, 3H, CH₃-19), 0,88-0,92 (m, 3H, CH₃-6), 0,95-0,99 (d, 3H, CH₃-21), 1,08-1,14 (d, 3H, -CH₃), 2,35 (m, 1H, CH-23), 3,29-3,48 (m, 1H, CH-3), 3,57 (s a, 1H, CH-7). ¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 11,70, 15,66, 16,02, 18,00, 20,61, 23,09, 23,60, 28,51, 30,39, 32,61, 33,72, 33,92, 35,38, 35,65, 36,33, 39,57, 39,94, 42,77, 47,30, 50,39, 56,53, 72,22, 72,83, 180,50.

10 EJEMPLO 3: Preparación de ácido 23(R) y 23(S)-metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ih, li)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante alquilación de ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico según el procedimiento del ejemplo 1.

15 Ácido 23(S)-metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ih): p.f.: 237-239°C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,63 (s, 3H, CH₃-18), 0,87 (s, 3H, CH₃-19), 0,96-0,98 (m, 3H, CH₃-21), 1,07-1,11 (d, 3H, -CH₃), 2,44-2,73 (m, 1H, CH-23), 3,35-3,50 (m, 1H, CH-3), 3,82 (s a, 1H, CH-7) 3,95 (s a, 1H, CH-12). ¹³C-RMN (DMSO) δ : 12,72, 17,60, 19,24, 19,24, 23,00, 23,19, 26,59, 27,78, 28,88, 30,72, 34,77, 35,22, 35,66, 37,19, 41,84, 46,19, 47,27, 49,01, 66,69, 70,88, 71,45, 178,25.

20 Ácido 23(R)-metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (li): p.f.: 221-223°C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,63 (s, 3H, CH₃-18), 0,87 (s, 3H, CH₃-19), 0,96-0,98 (m, 3H, CH₃-21), 1,07-1,11 (d, 3H, -CH₃), 2,44-2,73 (m, 1H, CH-23), 3,35-3,50 (m, 1H, CH-3), 3,82 (s a, 1H, CH-7) 3,95 (s a, 1H, CH-12). ¹³C-RMN (DMSO) δ : 12,76, 16,88, 17,31, 23,04, 23,24, 26,62, 28,12, 28,94, 30,81, 33,97, 34,80, 35,28, 35,71, 37,20, 41,85, 46,29, 47,44, 66,67, 70,86, 71,45, 178,77.

25 EJEMPLO 4: Preparación de ácido 23(R) y 23(S)-metil-6 α -metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ih3, li3)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante alquilación de ácido 6 α -metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico según el procedimiento del ejemplo 1. Ácido 23(S)-metil-6 α -metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (Ih3): p.f.: 131-134°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,65 (s, 3H, CH₃-18), 0,87 (s, 3H, CH₃-19), 0,97-1,00 (m, 3H, CH₃-21), 1,14-1,18 (d, 3H, -CH₃), 1,23 (m, 1H, CH-6), 2,52 (m, 1H, CH-23), 3,32-3,50 (m, 1H, CH-3), 3,55 (s a, 1H, CH-7) 3,94 (s a, 1H, CH-12). ¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 12,43, 145,66, 17,62, 18,92, 22,70, 23,14, 26,21, 27,45, 28,01, 30,03, 33,44, 34,11, 34,42, 35,30, 36,71, 39,97, 40,45, 41,73, 46,45, 47,25, 72,13, 72,76, 73,01, 180,53.

35 Ácido 23(R)-metil-6 α -metil-3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colan-24-oico (li3): p.f.: 109-110°C. ¹H-RMN (CD₃OD) δ : 0,72 (s, 3H, CH₃-18), 0,91 (s, 3H, CH₃-19), 1,07-1,11 (m, 6H, -CH₃ y CH₃-21), 2,37-2,53 (m, 1H, CH-23), 3,15-3,42 (m, 1H, CH-3), 3,53 (s a, 1H, CH-7) 3,97 (s a, 1H, CH-12). ¹³C-RMN (CD₃OD) δ : 11,61, 15,04, 15,32, 16,15, 22,04, 22,75, 26,27, 27,62, 28,18, 29,61, 32,91, 33,74, 34,31, 35,06, 35,18, 36,56, 39,70, 40,25, 41,68, 46,19, 46,31, 71,76, 71,77, 72,62, 180,11.

40 EJEMPLO 5: Preparación de ácido 23(R) y 23(S)-metil-3 α -hidroxi-5 β -colan-24-oico (Ip, Iq)

Se prepararon los siguientes compuestos mediante alquilación de ácido 3 α -hidroxi-5 β -colan-24-oico según el procedimiento del ejemplo 1.

45 Ácido 23(S)-metil-3 α -hidroxi-5 β -colan-24-oico (Ip): p.f.: 161-162°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,60 (s, 3H, CH₃-18), 0,88 (s, 3H, CH₃-19), 0,92-1,01 (m, 3H, CH₃-21), 1,13-1,16 (d, 3H, -CH₃), 2,55 (m, 1H, CH-23), 3,60 (m, 1H, CH-3). ¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 11,97, 18,52, 18,87, 20,73, 23,30, 24,14, 26,34, 27,10, 28,15, 30,18, 34,48, 34,50, 35,23, 35,74, 36,06, 37,01, 40,13, 40,34, 40,74, 41,99, 42,68, 56,43, 56,75, 71,70, 181,42.

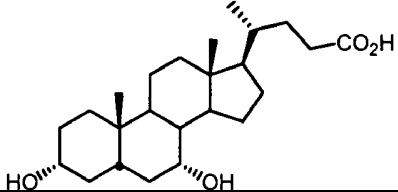
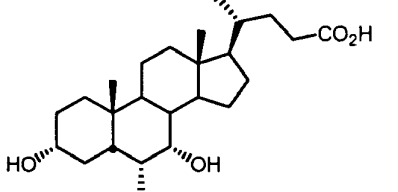
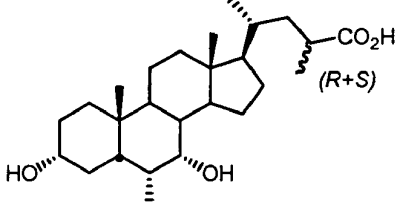
50 Ácido 23(R)-metil-3 α -hidroxi-5 β -colan-24-oico (Iq): p.f.: 152-153°C. ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,63 (s, 3H, CH₃-18), 0,89 (s, 3H, CH₃-19), 0,94-1,03 (m, 3H, CH₃-21), 2,45 (m, 1H, CH-23), 3,59 (m, 1H, CH-3). ¹³C-RMN (CD₃OD) δ : 11,98, 15,97, 18,00, 20,75, 23,31, 24,14, 26,34, 27,11, 28,48, 30,26, 33,68, 34,50, 35,26, 35,77, 36,15, 36,46, 39,59, 40,13, 40,36, 42,01, 42,79, 56,45, 56,76, 71,71, 181,02.

55 EJEMPLO 6: Actividad biológica

Se evaluó la potencia y eficacia de los compuestos de la invención sobre el receptor TGR5 usando ensayos *in vitro*. Véase, Kawamata, J. Biol. Chem 2003, vol. 278 n.º 11, págs. 9435-9440). Se sometió a ensayo la actividad sobre FXR mediante transferencia de energía de fluorescencia por resonancia (FRET) para determinar el reclutamiento del péptido SRC-1 en FXR humano usando un ELISA libre de células. Véase, Blanchard *et al.* documento WO 00/37077.

60

Tabla 1: CE₅₀ (μM) de los compuestos de los ejemplos en receptor FXR y TGR5

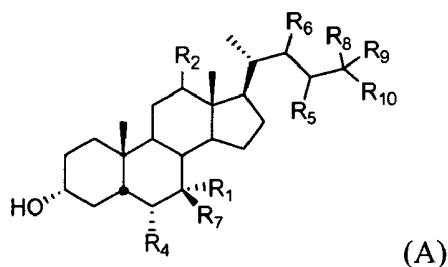
Compuesto	Estructura	Datos de FXR	Datos de TGR5
CDCA (Ácido quenodesoxicólico, <i>ChenoDeoxyCholic Acid</i>)		CE ₅₀ : 8,6 μM Eficacia: 100%	CE ₅₀ : 4,0 μM Eficacia: 100%
6α-MeCDCA		CE ₅₀ : 0,21 μM Eficacia: 148%	CE ₅₀ : 0,37 μM Eficacia: 119%
23(R+S)-Me-6MeCDCA (I3a)		CE ₅₀ : 15,62 μM Eficacia: 60%	CE ₅₀ : 0,11 μM Eficacia: 123%

Los compuestos de la invención son moduladores de TGR5 potentes y selectivos. La introducción de un grupo alquilo en la posición C-23 de ácido biliar da una selectividad por el receptor TGR5 con respecto a FXR. Esto resulta evidente mediante la observación de los resultados biológicos obtenidos para CDCA, 6-MeCDCA y 6,23-diMe-CDCA (mezcla de isómeros 23-R,S) en FXR y TGR5 tal como se muestra en la tabla 1. 6,23-diMe-CDCA es 100 veces más potente sobre TGR5 con respecto al receptor FXR.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula A:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es hidroxilo;

R₂ es α-hidroxilo;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H;

R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno;

R₅ es metilo;

R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido;

R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo;

R₈ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido;

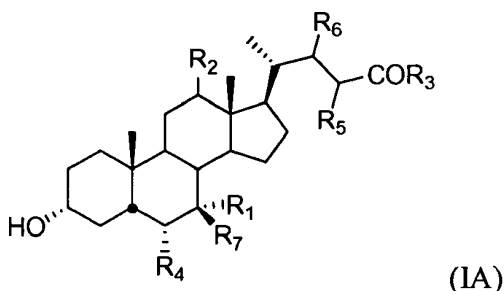
R₉ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o tomados juntos R₈ y R₉ forman un carbonilo;

R₁₀ es R₃ o SO₃H;

m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

2. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula IA:



o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es hidroxilo;

R₂ es α-hidroxilo;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H;

R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno;

R₅ es metilo;

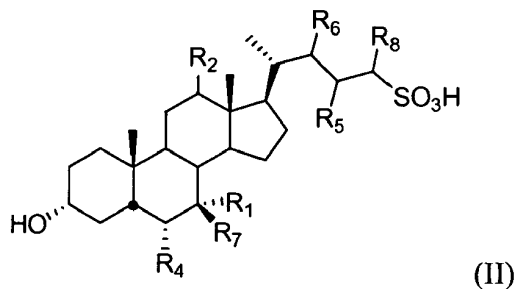
R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido;

5 R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo;

m es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es un número entero 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula II:



15 o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es hidroxilo;

R₂ es α -hidroxilo;

20 R₄ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno;

R₅ es metilo;

25 R₆ es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido;

R₇ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y

R₈ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido.

30 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es hidroxilo, NH(CH₂)_mSO₃H o NH(CH₂)_nCO₂H.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₄ es hidrógeno o alquilo no sustituido.

35 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₈ es hidrógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que tomados juntos R₈ y R₉ forman un carbonilo.

40 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 ó 4-7, en el que m es 2.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 ó 4-8, en el que n es 1.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R₅ está en la configuración S.

45 11. Composición que comprende el compuesto según las reivindicaciones 2 ó 3, o una sal, un solvato o un hidrato del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal, un solvato o un hidrato del mismo, para tratar y/o prevenir una enfermedad en un sujeto que lo necesita.

50 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad implica la modulación del receptor TGR5 en un sujeto.

55 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad se selecciona de obesidad, sensibilidad a la insulina, inflamación, colestasis y desaturación biliar.

15. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es diabetes.