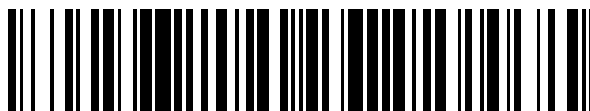


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 455**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2012 PCT/EP2012/068332**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041519**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2012 E 12759466 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2758060**

54 Título: **Moduladores del ROR gamma para tratar complicaciones de diabetes II**

30 Prioridad:

19.09.2011 EP 11007610

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

15.03.2018

73 Titular/es:

**ETH ZÜRICH (100.0%)
ETH Transfer Rämistrasse 101
8092 Zürich, CH**

72 Inventor/es:

**WOLFRUM, CHRISTIAN;
CARREIRA, ERICK y
MEISSBURGER, BETTINA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 659 455 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

Moduladores del ROR gamma para tratar complicaciones de diabetes II

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento o laprevención, la supresión o la mejora de una enfermedad mediada por el receptor ROR gamma en un sujeto que lo necesita, en particular diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, específicamente diabetes tipo II, métodos de producción de tales compuestos, así como métodos de tratamiento o prevención de tales enfermedades.

Antecedentes

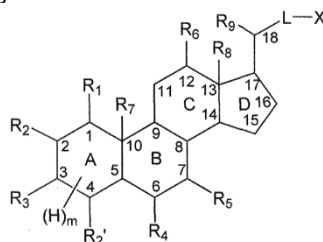
Mundialmente, hay aproximadamente 250 millones de personas que padecen de diabetes (tipo I y tipo II) y el número se prevé que será el doble en las próximas dos décadas. La diabetes tipo I se basa en la falta de producción de insulina por el páncreas. Aunque las causas no se conocen completamente, la diabetes tipo I es una enfermedad autoinmune multifactorial que resulta de la destrucción específica y progresiva de célula betas productoras de insulina en el páncreas. El tratamiento normal de la diabetes tipo I incluye administración (múltiple) de insulina, lo cual, sin embargo, no cura la diabetes o previene sus efectos finales tales como insuficiencia renal, ceguera, daño del nervio, amputaciones, ataque al corazón y apoplejía. Incluso con el tratamiento de insulina, la diabetes tipo 1 normalmente da como resultado una reducción drástica en la calidad de vida y acorta la esperanza de vida en 15 años. La diabetes tipo 2, también llamada diabetes mellitus no insulín dependiente, es una enfermedad heterogénea caracterizada por anomalías en el metabolismo de carbohidratos y grasas. Las causas de la diabetes tipo 2 son multifactoriales e incluyen tanto elementos genéticos como ambientales que afectan a la función de las células beta y a la sensibilidad a insulina en tejidos tales como tejido de músculo, hígado, páncreas y adiposo. Como consecuencia se observa una secreción de insulina disminuida y en paralelo con un descenso progresivo en la función de las células beta y resistencia a insulina crónica. La incapacidad del páncreas endocrino para compensar la resistencia a insulina periférica conduce a hiperglucemia y comienzo de la diabetes tipo 2 clínica caracterizada por hiperglucemia, resistencia a insulina, deficiencia de insulina absoluta o relativa, hiperglucagonemia e incrementada producción de glucosa hepática. Sin embargo, aún no hay un tratamiento definitivo para la enfermedad.

Los solicitantes sorprendentemente ya han encontrado que los receptores huérfanos relacionados con el receptor retinoide (ROR) pueden actuar como un regulador central de la adipogénesis. Los receptores huérfanos relacionados con el receptor retinoide consisten en miembros de tres familias, concretamente ROR alfa (Becker-Andree, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, 194:1.371), ROR beta (Andre y col., *Gene* 1998, 516:277) y ROR gamma (He y col., *Immunity* 1998, 9:797) y constituyen el subgrupo NR1F (ROR/RZR) de la superfamilia de receptor nuclear (Mangelsdorf y col., *Cell* 1995, 83:835). Los solicitantes han demostrado que en particular el receptor ROR gamma, el cual se ha relacionado exclusivamente a funciones inmunológicas, pueden inhibir la adipogénesis y pueden permitir la protección a la dieta o resistencia a insulina genéticamente inducida.

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos de la invención, en particular compuestos basados en una cadena principal de colano polihidroxilado, que son capaces de actuar como moduladores o ligandos del receptor ROR (gamma), influyendo de ese modo en las rutas biológicas en la adipogénesis controlada por ROR (gamma), y por tanto, pueden ser útiles para la prevención, tratamiento y mejora de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, en particular diabetes tipo II.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a compuestos basados en una cadena principal de colano polihidroxilado y sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como moduladores del receptor ROR, en particular, como ligandos del receptor ROR gamma selectivos (también denominados más adelante compuestos de la invención o ligandos o moduladores del receptor ROR gamma de la presente invención) que tienen la fórmula general I



I

55 en donde

R₁, R₂, R_{2'} son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁, R₂ forman junto con los átomos C a los que se unen un grupo epoxi;

5 R₃, R₄, R₅, R₆, son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

10 R₇, R₈, R₉ son independientemente entre sí H, alquilo (C1-10), en donde uno o más grupos CH₂ cercanos pueden estar reemplazados por -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -CO-NR_a-, -NR_a-CO-, -C=C-, o -C≡C-; en donde R_a es H o alquilo (C1-6);

15 L es un grupo de enlace, tal como alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido por al menos un CN, hal, OH, NR_aR_b, COOR_a, NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -NR_a-CO-, -CO-NR_a-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo C(1-6),

20 X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);

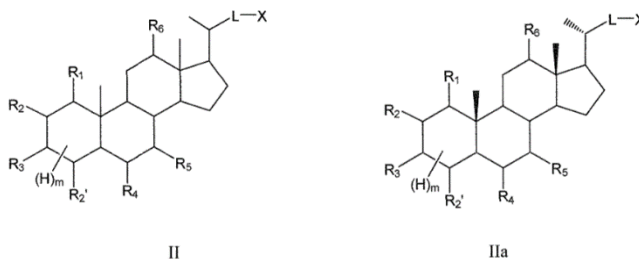
m es 0 a 5.

25 En realizaciones específicas, los compuestos de la invención se basan en una cadena principal de colano polihidroxilado que tiene un sustituyente -L-X en C17, y en donde los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están preferiblemente en una o más posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12, más preferiblemente en donde los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están en una total de tres o cuatro posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12, lo más preferiblemente en donde los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están en un total de tres o cuatro posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12 de las cuales un sustituyente hidroxilo (u oxo-) está en la posición C1 o C6.

30 Los compuestos preferidos de la invención tienen tres sustituyentes hidroxilo (u oxo-) en las posiciones C1, C3 y C7; C1, C3 y C12; C1, C7 y C12; C3, C6 y C7; C3, C6 y C12; C6, C7 y C12; C1, C3 y C6; C1, C6 y C7; y C1, C6, y C12.

35 Otros compuestos preferidos de la invención tienen cuatro sustituyentes hidroxilo (u oxo-) en las posiciones C1, C3, C7 y C12; C3, C6, C7 y C12; C1, C3, C6 y C7; C1, C3, C6 y C12; y C1, C6, C7 y C12.

En algunas realizaciones, la invención incluye compuestos de fórmula II y sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente su forma estereoisomérica IIa,



40 en donde

45 R₁, R₂, son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o (C1-6) alquilo, o R₁, R₂ forman junto con los átomos C a los que se unen un grupo epoxi;

R₃, R₄, R₅, R₆, son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

R_{2'} es H o hal,

50 L es un grupo de enlace, tal como alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido por al menos un CN, hal, OH, NR_aR_b, COOR_a, NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -NR_a-CO-, -CO-NR_a-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo C(1-6),

X es H, -OR_a, -COOR_c, -CONR_aR_c, en donde R_a es H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6),

R_a es H o alquilo C(1-6), y

m es 0 a 5.

En un aspecto adicional, los métodos de la invención también se refieren a métodos convenientes y eficaces de síntesis de compuestos de la invención.

La presente invención también se refiere en un aspecto adicional más a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de trastornos, enfermedades, o afecciones sensibles a la modulación del receptor ROR gamma en un mamífero que lo necesita, en particular diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, específicamente diabetes tipo II, mediante la administración de al menos un compuesto (o una composición farmacéutica del mismo) de la presente invención.

En una realización adicional más, la presente invención se refiere a los kits que comprenden al menos un compuesto de la presente invención (o una composición farmacéutica del mismo).

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Esquema del ensayo de la actividad de la luciferasa.

Figura 2: Inhibición de la actividad del ROR gamma (IR=Inhibición relativa; Conc=Concentración de 1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato (tetraol) en nM).

Figura 3: Efecto sobre la sensibilidad a insulina en ratones que se alimentaron con una dieta rica en grasas en combinación con diferentes complementos a concentraciones diferentes. El eje x representa los niveles de glucosa relativa, el eje x representa el tiempo después de la inyección de insulina en min. La dieta rica en grasas se dio tal cual (E) o complementada con tetraol al 0,1 % (A) o tetraol al 0,01 % (B) o ácido cólico al 0,1 % (C) o ácido cólico al 0,01 % (D).

Figura 4: Efecto del compuesto tetraol y el ácido cólico como compuesto control sobre los niveles de glucosa en ratones obesos/resistentes a insulina con el tiempo (el eje x representa mM de glucosa, el eje y representa los momentos de 6 y 12 semanas, las barras rayadas representan ratones en ayunas, las barras rellenas representan ratones alimentados).

Figura 5: Efecto del compuesto tetraol y el ácido cólico como compuesto control sobre los niveles de insulina en ratones obesos/resistentes a insulina con el tiempo (el eje x representa pg/ml de insulina, el eje y representa los momentos de 6 y 12 semanas, las barras rayadas representan ratones en ayunas, las barras rellenas representan ratones alimentados).

Descripción detallada de la invención

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "sujeto" significa un mamífero, tal como un ser humano o animal, siendo o macho o hembra, preferiblemente un ser humano.

El término "ligando" o "modulador" se refiere a un compuesto natural o sintético que se une a una molécula receptora para formar un complejo receptor-ligando. El término ligando puede incluir agonistas, antagonistas y compuestos con parcial acción agonista/antagonista. Un "agonista" es un compuesto natural o sintético que se une al receptor para formar un complejo receptor-agonista activando de ese modo dicho receptor, iniciando una ruta de señalización y procesos biológicos adicionales. Por "antagonista" se quiere decir un compuesto natural o sintético que tiene un efecto biológico opuesto al de un agonista. Un antagonista se une al receptor y bloquea la acción de un agonista del receptor. El término "ligando" o "modulador", cuando se usa según la presente invención en combinación con, por ejemplo, un receptor ROR (gamma), se refiere a un compuesto (endógeno) que puede interactuar con un receptor ROR (gamma) e iniciar una respuesta farmacológica o bioquímica.

El término "afinidad de unión" se refiere a la capacidad de un compuesto de unirse a su diana biológica. Para la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención, de unirse al receptor ROR (gamma).

El término "eficacia" describe la intensidad relativa de la respuesta inducida por un compuesto cuando se une a su

receptor. La respuesta máxima depende de la eficacia de acoplamiento al receptor.

5 El término “diabetes” como se usa en el presente documento incluye tanto diabetes mellitus insulino dependiente (es decir, DMID, también conocida como diabetes tipo I) y diabetes mellitus no insulino dependiente (es decir, DMNID, también conocida como diabetes tipo II). La diabetes tipo I, o diabetes insulino dependiente, es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes tipo II, o diabetes insulino independiente (es decir, diabetes mellitus no insulino dependiente), con frecuencia se da a pesar de niveles normales o incluso niveles elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder apropiadamente a la insulina. Los compuestos y las composiciones de la presente invención también
10 pueden ser útiles para tratar tanto diabetes tipo I como tipo II, pero pueden ser especialmente eficaces para tratar la diabetes tipo II (como se muestra más adelante en el presente documento).

15 El término “trastornos relacionados con la diabetes” como se usa en el presente documento incluye enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo 1 y tipo 2, en particular enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo 2, y por lo tanto se pueden tratar, controlar o en algunos casos prevenir, mediante la administración de los compuestos y composiciones de esta invención. Los trastornos relacionados con la diabetes incluyen, por ejemplo, hiperglucemia, baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome del intestino irritable, enfermedad del
20 intestino inflamatorio, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, otras afecciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, Síndrome X, hiperandrogenismo de ovario (síndrome del ovario poliquístico) y otros trastornos en los que la resistencia a insulina es un componente contributivo.

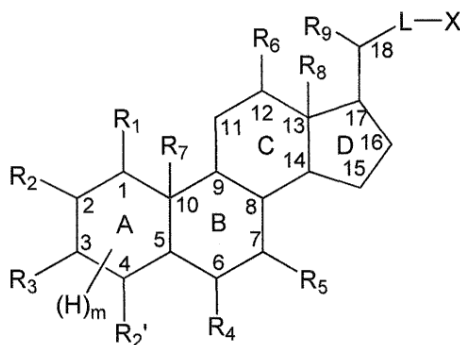
25 “Tratamiento” de diabetes según la invención se refiere a la administración de al menos un compuesto de la presente invención para tratar la diabetes y los trastornos relacionados con la diabetes definidos en el presente documento, por ejemplo, en un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un sujeto diabético. Los resultados posibles de tal tratamiento pueden ser el descenso del nivel de glucosa en un sujeto con niveles de glucosa elevados y/o la mejora del control glucémico y/o descenso de los niveles de insulina en un sujeto con niveles elevados de insulina y/o reducir una concentración de glucosa en plasma incrementada y/o reducir una concentración de insulina incrementada y/o reducir una concentración de triglicéridos en sangre incrementada y/o incrementar la sensibilidad a insulina y/o mejora de la tolerancia a glucosa en un sujeto con intolerancia a glucosa y/o reducir la resistencia a insulina y/o bajar los niveles de insulina en plasma y/o un mejoramiento en el control glucémico, particularmente en
30 diabetes tipo 2.

35 “Prevención” (o “profilaxis”) de la diabetes según la invención se refiere a la administración de al menos un compuesto de la presente invención para prevenir o tratar el comienzo de diabetes y trastornos relacionados con la diabetes definidos en el presente documento en un sujeto que lo necesita, por ejemplo, un sujeto prediabético.

40 El término “sujeto” como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano.

45 El término “cadena principal de colano polihidroxilado” incluye en particular colestanos polihidroxilados y más específicamente ácidos biliares polihidroxilados. Un compuesto de colano o ácido biliar polihidroxilado según la invención incluye, pero no se limita a, de ácidos biliares trihidroxilados, tetrahidroxilados, pentahidroxilados, hexahidroxilados, etc. hasta el nivel máximo de hidroxilación, pero preferiblemente (al menos) ácidos biliares trihidroxilados y (al menos) tetrahidroxilados. El término “ácido biliar” abarca todos los ácidos biliares de origen natural (químicamente sintetizados) (sean de hombre o de otro animal) incluyendo sus conjugados (por ejemplo, en particular conjugados con glicina, taurina y posiblemente otros aminoácidos), así como análogos sintéticos o semisintéticos. Los ácidos biliares de origen más natural son los caracterizados por grupos hidroxilo en el anillo A, B y C de la cadena principal de colano, predominantemente en una o más posiciones C3, C7, C12, posiblemente (pero más inusual) en las posiciones C1, C6 y otros. La unión de los anillos A y B en la cadena principal de colano (y en los ácidos biliares) existe en dos formas isoméricas, es decir, los sustituyentes C5 y C8 son cis (5-beta-colano) o trans (5-alfa-colano) configurados. Para los compuestos de la presente invención, si no se especifica de manera
50 diferente, se contemplan tanto el isómero alfa como el beta de la unión del anillo A/B, preferiblemente el isómero beta.

60 La presente invención se refiere en un primer aspecto a compuestos para su uso como moduladores del receptor ROR, en particular, como ligandos del receptor ROR gamma selectivos, que tienen la fórmula general I o sus sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables (se indica la numeración según las reglas de nomenclatura IUPAC)



I

en donde

5 R_1, R_2, R_2' son independientemente entre sí H, hal, $-OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R_1, R_2 forman junto con los átomos C a los que se unen un grupo epoxi;

10 R_3, R_4, R_5, R_6 , son independientemente entre sí H, hal, $-OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b$, oxo, tio en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

15 R_7, R_8, R_9 son independientemente entre sí H, alquilo (C1-10), en donde uno o más grupos CH_2 cercanos pueden estar reemplazados por $-O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -CO-NR_a-, -NR_a-CO-, -C=C-,$ o $-C\equiv C-$; en donde R_a es H o alquilo (C1-6);

20 L es un grupo de enlace, tal como alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido por al menos un CN, hal, OH, $NR_aR_b, COOR_a, NO_2$, y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de $-O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -NR_a-CO-, -CO-NR_a-, -CH=CH-, -C\equiv C-$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo C(1-6),

25 X es H, $-OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c$; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es $-H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH_2)_n-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_p-SO_3R_a$, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es $-H$ o alquilo (C1-6);

30 m es 0 a 5.

35 Se entiende, que $(H)_m$ representa todos los sustituyentes de hidrógeno en el anillo A indicado (es decir, en C1, C2, C3, C4, C5 y C10). El experto sabrá cómo se presentan muchos sustituyentes H para un compañero de sustitución específico de los grupos R_1, R_2, R_2', R_3 en el anillo A. Por ejemplo, $m=5$ puede representar un anillo completamente saturado que no tiene enlaces dobles, $m=3$ puede representar, por ejemplo, un anillo que tiene un enlace doble (entre, por ejemplo, C1-C2 o entre C4-C5), $m=2$ puede representar, por ejemplo, un anillo que tiene un doble enlace (entre, por ejemplo, C1-C2 o entre C4-C5) y siendo R_3 oxo, y $m=0$ puede representar, por ejemplo, un anillo completamente insaturado que tiene enlaces dobles entre C1-C2 y entre C4-C5 y siendo R_3 oxo. Por tanto, el grado de insaturación y naturaleza de los sustituyentes determina el número de átomos H presentes o viceversa, el número de átomos H es un modo de indicar el grado de insaturación del anillo A.

40 En realizaciones específicas, los compuestos de la invención según la fórmula I se basan en una cadena principal de colano polihidroxilado que tiene un sustituyente $-L-X$ en C17, y en los que los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están preferiblemente en dos o más, preferiblemente al menos tres, posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12 (representados por los grupos R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 , respectivamente), más preferiblemente en los que los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están en un total de tres o cuatro posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12, lo más preferiblemente en los que los sustituyentes hidroxilo (u oxo-) están en un total de tres o cuatro posiciones seleccionadas de C1, C3, C6, C7, C12 de las cuales un sustituyente hidroxilo (u oxo-) está en la posición C1 o C6.

45 Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen tres sustituyentes hidroxilo (u oxo-) y los compañeros de hidroxilación incluyen (i) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en C1 en combinación con las siguientes combinaciones de dos sustituyentes hidroxilo (u oxo-) adicionales en las posiciones C3 y C7, C3 y C12, C7 y C12, y (ii) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en C6 en combinación con las siguientes combinaciones de dos sustituyentes hidroxilo (u oxo-) adicionales en las posiciones C3 y C7, C3 y C12, y C7 y C12, y (iii) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en tanto C1 como C6 en combinación con un sustituyente hidroxilo (u oxo-) adicional en la posición C3 o C7 o C12.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen cuatro sustituyentes hidroxilo (u oxo-) y los compañeros de hidroxilación incluyen (i) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en C1 en combinación con tres sustituyentes hidroxilo (u oxo-) adicionales en las posiciones C3, C7, y C12; (ii) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en C6 en combinación con tres sustituyentes hidroxilo (u oxo-) adicionales en las posiciones C3, C7, y C12, y (iii) un sustituyente hidroxilo (u oxo-) en las posiciones C1 y C6 en combinación con las siguientes combinaciones de dos sustituyentes hidroxilo (u oxo-) adicionales en las posiciones C3 y C7; C3 y C12; C7 y C12.

En una realización preferida, R₇, R₈, R₉ son independientemente entre sí H, alquilo (C1-10), más preferiblemente metilo, etilo, propilo, butilo, lo más preferiblemente metilo.

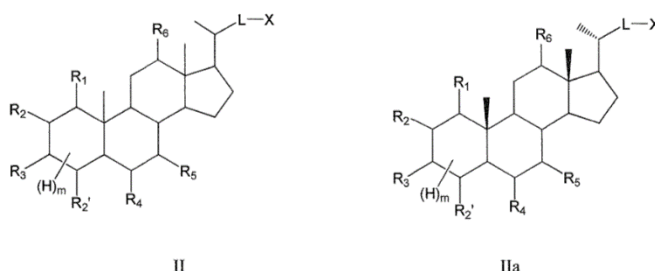
En algunas realizaciones R₁, R₂ son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -COOR_a, en donde R_a es H o alquilo (C1-6), o forman junto con los átomos C a los que se unen un grupo epoxi.

Preferiblemente, R₂ es H o hal, o forma junto con R₁ y los átomos C a los que R₁ y R₂ se unen un grupo epoxi.

Preferiblemente R_{2'} es H o hal, más preferiblemente H o Cl, Br, I.

Preferiblemente R₃, R₄, R₅, R₆ son independientemente entre sí H, -OR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b u oxo, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6).

Más preferiblemente R₃, es H, -OR_a, -NR_aR_b u oxo, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6); R₄, R₅, R₆ son independientemente entre sí H, -OR_a o -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6); y R₇, R₈, R₉ son independientemente entre sí H, alquilo (C1-10), más preferiblemente metilo, etilo, propilo, butilo, lo más preferiblemente metilo. Por tanto, preferiblemente, la invención incluye compuestos de fórmula II y sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente su forma estereoisomérica IIa,



en donde

R₁, R₂, son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁, R₂ forman junto con los átomos C a los que se unen un grupo epoxi;

R₃, R₄, R₅, R₆, son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

R_{2'} es H o hal,

L es un grupo de enlace, tal como alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido por al menos un CN, hal, OH, NR_aR_b, COOR_a, NO₂, y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR_a-, -NR_a-CO-, -CO-NR_a-, -CH=CH-, -C≡C-, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo C(1-6),

X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);

m es 0 a 5.

En una realización preferida, al menos tres grupos, preferiblemente tres o cuatro grupos, seleccionados de R₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son -OR_a u oxo, en donde R_a es H o alquilo C(1-6).

En otra realización preferida, R₁ y/o R₄ son OR_a u oxo.

Más preferiblemente, al menos tres grupos, preferiblemente tres o cuatro grupos, seleccionados de R₁, R₃, R₄, R₅ y

R₆ son -OR_a u oxo, con la condición de que R₁ y/o R₄ sean -OR_a u oxo, en donde R_a es H o alquilo C(1-6).

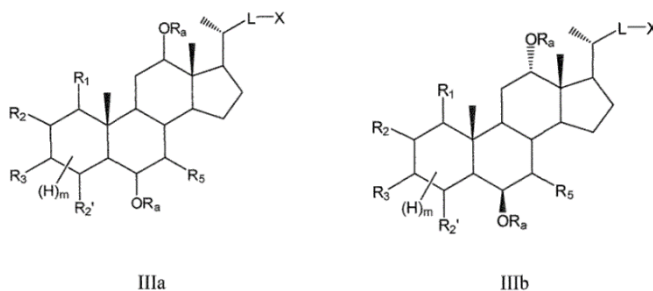
En realizaciones específicas L (en todas las fórmulas descritas en el presente documento) es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-. Preferiblemente L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, más preferiblemente un alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificado como se define en el presente documento.

Preferiblemente X (en todas las fórmulas descritas en el presente documento) es H, -OR_a, -COOR_c, -CONR_aR_c, en donde R_a es H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6). Preferiblemente, R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-CH₂-CO₂R_a o -NH-(CH₂)₂-SO₃R_a, en donde R_a es -H o -alquilo (C1-6).

En realizaciones preferidas, el grupo -L-X (en todas las fórmulas descritas en el presente documento) es -alquil (C1-6)-COOR_a, más preferiblemente -(CH₂)₂-COOR_a, en donde R_a es -H o -alquilo (C1-6).

Preferiblemente, R₂ es H o hal, o forma junto con R₁ y los átomos C a los que se unen R₁ y R₂ un grupo epoxi.

En realizaciones específicas, R₄, R₆ son -OR_a, por tanto, la invención incluye específicamente compuestos de fórmula IIIa, y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente su forma estereoisomérica IIIb



en donde

R₁ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁ forma junto con R₂ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

R₂ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H o hal, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₂ forma junto con R₁ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

R₃, R₅ son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

R₂ es H o hal,

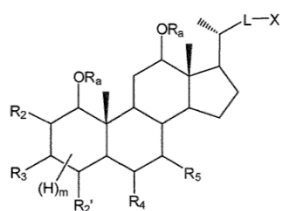
L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-;

X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);

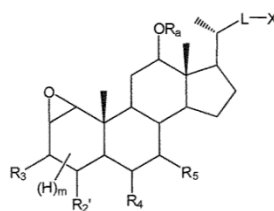
R_a es H o alquilo C(1-6);

m es 0 a 5.

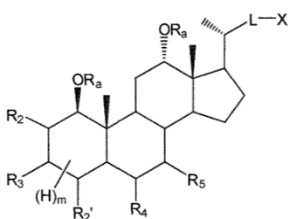
En otras realizaciones específicas, R₆ es OR_a y R₁ es o bien -OR_a o forma con R₂ un epóxido y, por tanto, la invención específicamente incluye compuestos de fórmula IIIc y III d y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sus formas estereoisoméricas IIIe₁/IIIe₂ y IIIf₁/III f₂



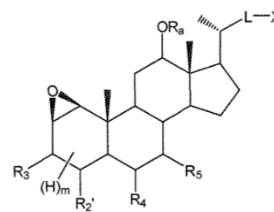
IIIc



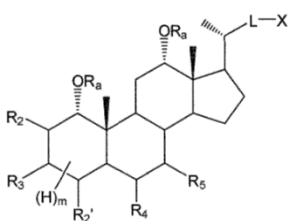
IIIId



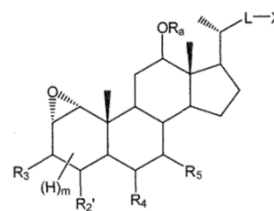
IIIe₁



IIIf₁



IIIe₂



IIIf₂

en donde

5 R_2 es H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, preferiblemente H o hal, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

R_3 , R_4 , R_5 son independientemente entre sí H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

10 R_2 es H o hal,

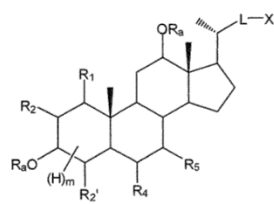
L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$;

15 X es H, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es $-H$, $-alquilo$ (C1-6), $-NH-(CH_2)_n-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_p-SO_3R_a$, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es $-H$ o $-alquilo$ (C1-6);

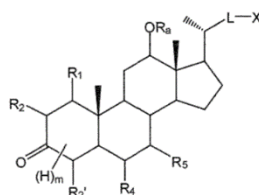
20 R_a es H o alquilo C(1-6),

m es 0 a 5.

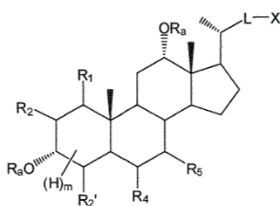
25 En realizaciones específicas, R_3 es $-OR_a$ y R_6 es o bien $-OR_a$ u oxo y, por tanto, la invención incluye específicamente compuestos de fórmula IIIg y IIIh y todas sus sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sus formas IIIi₁, IIIi₂



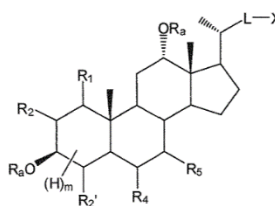
IIIg



IIIh



IIIi₁



IIIi₂

en donde

5 R₁ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁ forma junto con R₂ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

10 R₂ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H o hal, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₂ forma junto con R₁ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

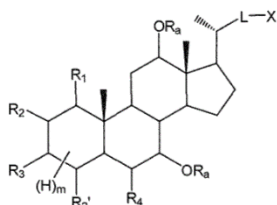
15 R₄, R₅ son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6); R₂' es H o hal,

L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O;

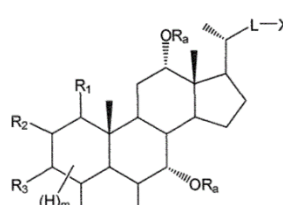
20 X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);

25 R_a es H o alquilo C(1-6), m es 0 a 5.

En realizaciones específicas, R₅, R₆ son -OR_a, por tanto, la invención específicamente incluye compuestos de fórmula IIIj, y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente su forma estereoisómerica IIIk



IIIj



IIIk

30 en donde

35 R₁ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁ forma junto con R₂ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

R₂ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H o hal, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₂ forma junto con R₁ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂

un grupo epoxi;

R₃, R₄ son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6); R₂ es H o hal,

L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O;

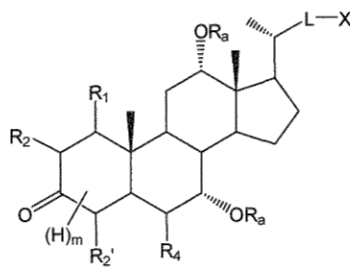
X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);

R_a es H o alquilo C(1-6),

m es 0 a 5.

En realizaciones específicas, R₁ es -OR_a en el compuesto de fórmula IIIa (y sus formas estereoisoméricas) o R₄ es -OR_a en compuestos de fórmula IIIc y III d (y sus formas estereoisoméricas), o tanto R₁ como R₄, son -OR_a en compuestos de fórmula IIIg, IIIh y IIIk (y sus formas estereoisoméricas), en donde R_a es H o alquilo (C1-6).

En realizaciones preferidas la invención incluye compuestos de fórmula IV (en donde R₃ es oxo) y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables,



IV

en donde

R₁ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁ forma junto a R₂ y los átomos C a los que se unen R₁ y R₂ un grupo epoxi;

R₂ es H o hal, o R₂ forma junto con R₁ y los átomos C a los que se unen R₁, R₂ un grupo epoxi;

R₂' es H o hal,

R₄ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6),

L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado;

X es H, -OR_a, -COOR_c, -CONR_aR_c, en donde R_a es H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_b-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6),

R_a es H o alquilo C(1-6), y

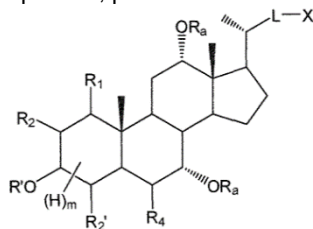
m es 1, 2, 3 o 4.

Preferiblemente m es 4, si el anillo A es completamente saturado, y m es 0 o 2, si el anillo A es parcialmente (un enlace doble) o completamente (dos enlaces dobles) insaturado.

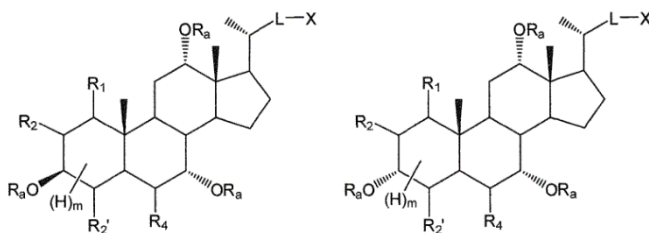
En una realización preferida, R₁ o R₄ o tanto R₁ como R₄ en el compuesto IV son -OR_a, en donde R_a es H o alquilo (C1-6).

En otras realizaciones preferidas la invención incluye compuestos de fórmula IV (en donde R₃ es -OR_a) y todas sus

sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sus formas estereoisoméricas Va y Vb



V

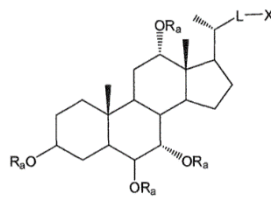


Va

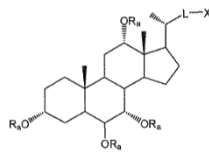
Vb

en donde

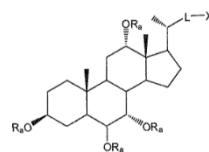
- 5 R_1 es H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, preferiblemente H, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R_1 forma junto a R_2 y los átomos C a los que se unen R_1 , R_2 un grupo epoxi;
- 10 R_2 es H o hal, o R_2 forma junto con R_1 y los átomos C a los que se unen R_1 , R_2 un grupo epoxi;
- R_2' es H o hal,
- 15 R_4 es H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6),
- L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado;
- 20 X es H, $-OR_a$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$, en donde R_a es H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), $-NH-(CH_2)_n-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_p-SO_3R_a$, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6),
- 25 R_a es H o alquilo C(1-6), y
- m es 1, 2, 3, 4 o 5.
- 25 Preferiblemente, m es 5, si el anillo A es completamente saturado, y m es 1 o 3, si el anillo A es parcialmente (un enlace doble) o completamente (dos enlaces dobles) insaturado.
- En una realización preferida, R_1 o R_4 o tanto R_1 como R_4 en cualquiera de los compuestos de fórmula V, Va y Vb son $-OR_a$, en donde R_a es H o alquilo (C1-6).
- 30 Algunos de los ejemplos preferidos incluyen, por ejemplo, compuestos con $R_3=-OR_a$, $R_1=R_2=R_2'=H$, y R_4 es $-OR_a$ de fórmula VIa, y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen el C3 α - y C3 β -estereoisómero (VIa₁, VIa₂); o
- 35 compuestos con R_3 que es $-OR_a$, $R_4=R_2=R_2'=H$, y R_1 es $-OR_a$, de fórmula VIb, y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen el C1 α /C3 α -, C1 α /C3 β -, C1 β /C3 α -, C1 β /C3 β -estereoisómero (VIb₁, VIb₂, VIb₃, VIb₄); o
- compuestos con R_3 que es $-OR_a$, $R_2'=R_2=H$, y R_1 y R_4 son $-OR_a$, de fórmula VIc, que incluyen el C1 α /C3 α -, C1 α /C3 β -, C1 β /C3 α -, C1 β /C3 β -estereoisómero cada uno de los cuales con C6 o bien en posición α o en β .



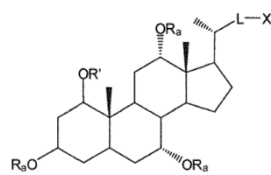
VIa



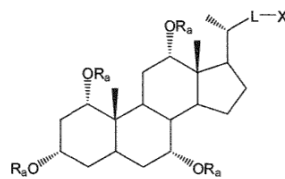
VIa₁



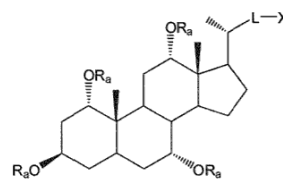
VIa₁



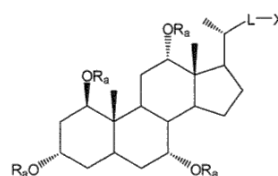
VIb



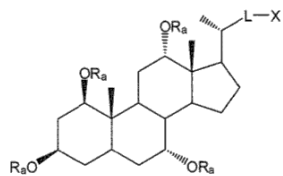
VIb₁



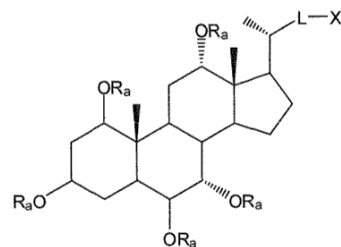
VIb₂



VIb₃



VIb₄



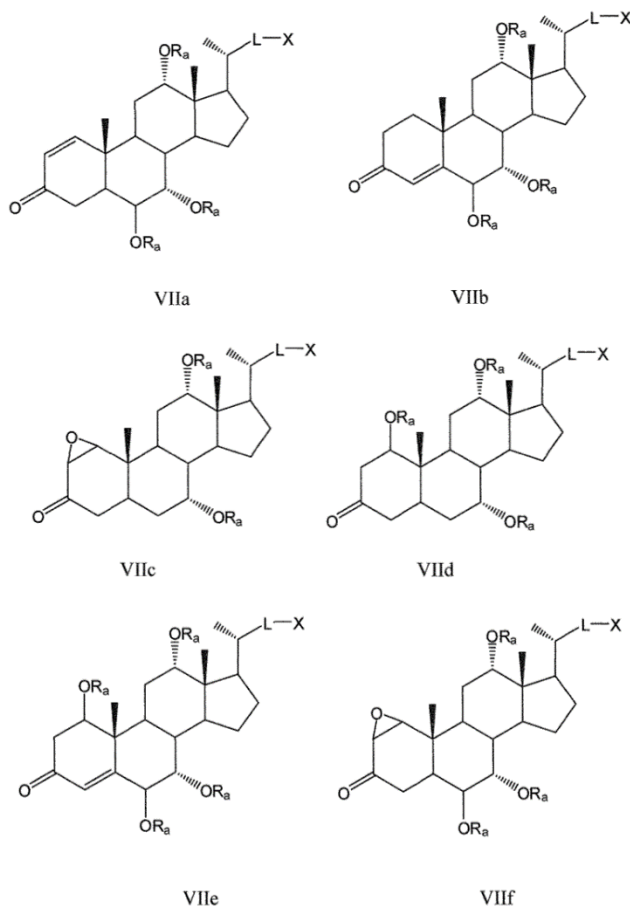
VIc

5 en donde L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-, preferiblemente alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificado,

R_a es H o alquilo C(1-6),

X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6), preferiblemente H, -OR_a, -COOR_c, -CONR_aR_c.

- 5 Otros ejemplos preferidos incluyen, por ejemplo, compuestos con R₃=oxo, R₁=R₂=R₂=H, R₄ es -OR_a y el anillo A es parcialmente insaturado de fórmula VIIa, VIIb y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen el C6α- o C6β-estereoisómero;
- 10 compuestos con R₃=oxo, R₄=R₂, y o bien R₁ es -OR_a y R₂ es H o R₁ y R₂ de un epóxido, de fórmula VIIc, VIId y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen el C1α- o C1β-estereoisómero (del epóxido o -OR_a); y
- compuestos con R₃ = oxo, R₂ = H tanto R₁ como R₂ son -OR_a u oxo, y el anillo A es saturado o parcialmente insaturado de fórmula VIIe, VIIf y todas sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluyen el C1α/C6α-, C1α/C6β-, C1β/C6α-, C1β/C6β-estereoisómero,



- 15 en donde L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, que está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ adyacentes puede estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O-, preferiblemente alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificado,

- 20 R_a es H o alquilo C(1-6),

X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p es 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6), preferiblemente H, -OR_a, -COOR_c, -CONR_aR_c.

- 25 El término "alquilo" se refiere a una cadena lineal o una cadena de carbono ramificada que comprende el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 4-etilpentilo, 1-propilbutilo, 2-propilbutilo, 3-propilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-
- 30

dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-1-etilbutilo, 1-metil-2-etilbutilo, 2-metil-2-etilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, 1,1-dietilpropilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

5 Por tanto, el término "alquilo C(1-6)" como se usa en el presente documento se refiere a grupos alquilo ramificados o lineales e incluye "alquilo C(1-6) lineal", tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo, y "alquilo C(3-6) ramificado", tal como isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 2,3-dimetil-3-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

10 El término "halógeno" (o "hal") incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro y bromo, más preferiblemente bromo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno enlazado por un enlace doble (=O).

15 El término "tio" se refiere a un átomo de azufre enlazado por un enlace doble (=S).

Índice "m" es 1, 2, 3, 4 o 5.

20 Se entiende que si se dan uno o más de los términos anteriormente definidos más de una vez en una fórmula (por ejemplo, R_a, R_b, R_c) cada término se define independientemente uno de otros.

25 Los compuestos de la invención pueden contener un plano quiral, uno o más centros asimétricos o quirales y pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, tales como racematos y mezclas racémicas, opcionalmente enantiómeros puros, mezclas enantioméricas, diastereómeros ópticamente puros y mezclas diastereoméricas. Todas las formas estereoisoméricas de los intermediarios y compuestos de la presente invención así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas y diastereoméricas, los cuales poseen propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones discutidas en el presente documento, forman parte de la presente invención.

30 Los compuestos de la invención se pueden separar en sus enantiómeros y diastereoisómeros individuales por técnicas estándar conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional de un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o por cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta se puede determinar por cristalografía por rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se someten a derivatización, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Los enantiómeros y los diastereómeros se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral y convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la invención se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

45 Tal separación enantiomérica o diastereomérica o síntesis estereoespecífica puede ser particularmente deseable si los enantiómeros o diastereómeros difieren en la actividad biológica.

50 La presente invención se supone que comprende todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo los isómeros geométricos E y Z de enlaces dobles y mezclas de los mismos. Un número de los compuestos de la presente invención e intermediarios presentan tautomerismo y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas tautoméricas bajo diferentes condiciones. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de energías iguales (en mezclas 50:50) o diferentes energías que son interconvertibles por una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros de protón incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Todas estas formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención. La representación de cualquier forma tautomérica particular en cualquiera de las fórmulas estructurales en el presente documento no pretende ser limitante con respecto a esa forma; pero se supone que es representativa del conjunto tautomérico entero.

60 Además, se entiende que los compuestos de la presente invención incluyen hidratos, solvatos, polimorfos, formas cristalinas, cristalinas hidratadas y amorfas de los compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención e intermediarios pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes tales como agua, etanol, isopropanol y similares, y tanto las formas solvatadas como no solvatadas están incluidas dentro del alcance de la invención. Los solvatos para su uso en los métodos aspecto de la invención deberían ser con disolventes farmacéuticamente aceptables.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, litio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, TEA, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, y similares. Particularmente preferido son los ácidos cítricos, fumáricos, bromhídricos, clorhídricos, maleicos, fosfóricos, sulfúricos y tartáricos. Se entenderá que, tal como se usa en el presente documento, las referencia a los compuestos de la invención se supone que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de clorhidrato.

En un aspecto adicional la presente invención también se refiere a métodos de producción de los compuestos de la invención, los cuales son capaces de superar las desventajas (por ejemplo, escasos rendimientos) asociadas con el método conocido de la técnica anterior. Según los procedimientos informados se obtiene un compuesto de 1,3,7,12-tetrahidroxi convirtiendo un derivado de ácido C3-oxo-cólico en la correspondiente enona, posteriormente haciendo funcional la enona mediante epoxidación nucleófila, seguido por la apertura del anillo de epóxido para dar (después de los esquemas de desprotección adecuados) el deseado compuesto 1,3,7,12-tetrahidroxi.

Se encontró que los métodos particularmente adecuados para la introducción de la funcionalidad del hidroxilo (por ejemplo, en C1) incluyen la adición del conjugado basado en silicio a una enona intermediaria clave y posterior separación oxidativa del grupo de silicio (bajo las condiciones de Tamao-Fleming como se describe en, por ejemplo, Fleming, I. y col., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 317-337.), que permite obtener los intermediarios finales en altos rendimientos y estereoselectividad.

Alternativamente, los solicitantes han encontrado que bajo condiciones específicas se puede conseguir la introducción de la funcionalidad del hidroxilo (por ejemplo, en C1) en buenos rendimientos por epoxidación de la enona intermedia clave si dicha enona está protegida como un alquil éster ramificado, tal como el isopropiléster (sin hidrólisis significativa de la funcionalidad del éster bajo condiciones básicas).

Además, la apertura del epóxido con bromuro de litio solo o en combinación con triacetoxiborohidruro de sodio (en lugar de reactivos alternativos que incluyen selenidos o yoduro de samario) da la cenota dibrominada intermedia o alcohol respectivamente en altos rendimientos, que se podría someter a debrominación para proporcionar los compuestos clave finales usando reactivos no tóxicos y económicos. Además, se encontró que la reducción de todas las hidroxicetonas usadas en las síntesis, cuando se realiza con triacetoxiborohidruro de sodio proporcionó un solo diastereoisómero (es decir, el anti diol) a diferencia de las mezclas epiméricas obtenidas mediante el uso de borohidruro de sodio u otros agentes reductores.

Los compuestos de la invención son útiles como ligandos o moduladores eficaces del receptor ROR y en particular del receptor ROR gamma. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos sensibles a la modulación del receptor ROR gamma, tales como diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, y en particular diabetes tipo II.

Po tanto, la presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención como ligandos o moduladores eficaces del receptor ROR y en particular del receptor ROR gamma.

En particular, la presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención para el tratamiento o prevención, supresión o mejora de una enfermedad mediada por el receptor ROR gamma en un sujeto que lo necesita.

Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ligando del receptor ROR gamma de fórmula I a VII, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o prevención, o supresión de una enfermedad mediada por el receptor ROR gamma en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, en particular diabetes tipo II.

Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I a VII, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o prevención, o supresión de diabetes y/o trastornos relacionados con la diabetes, en particular diabetes tipo II.

5 En algunas realizaciones los compuestos de la invención se pueden usar por separado, en otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. Ejemplos de otros principios terapéuticamente activos (para administración combinada con uno o más compuestos de la invención) que pueden ser útiles para el tratamiento y/o
10 prevención y/o mejora de las enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la invención son útiles, es decir, diabetes y/o trastornos relacionados con la diabetes, en particular diabetes tipo II, incluyen, pero no se limitan, a agentes antidiabéticos, agentes reductores del lípido, agentes antihipertensivos, y agentes antiobesidad, tales como los siguientes:

15 (a) Agentes antidiabéticos, por ejemplo, (1) glitazonas (por ejemplo, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, tularik, BRL49653, CLX-0921, 5-BTZD), y ligandos de PPAR tales como GW-0207, LG-100641 y LY-300512; (2) biguanidas tales como buformina, metformina y fenformina; (3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (4) sulfonilureas tales como acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida,
20 gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida; (5) meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida, y similares; (6) inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, CKD-711, MDL-25.637, MDL-73.945, y MOR14; (7) inhibidores de la α -amilasa tales como tendamistat, trestatina, y AI-3688; (8) secretagogas de insulina tales como linoglitrido, A-4166 y similares; (9) inhibidores de la oxidación del ácido graso tales como clomoxir, y etomoxir; (10) α -2 antagonistas tales como midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, eaoxan y fluparoxan; (11) insulina e imitadores de la insulina tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina zinc (lenta y ultralenta), Lys-Pro insulina, GLP-1 (73-7) (insulinotropina), y GLP-1 (7-36)-NH₂; (12) no tiazolidinonas tales como JT-501, farglitazar (GW-2570/GI-262579), y muraglitazar; antagonistas de PPAR, tales como muraglitazar, y los compuestos descritos en el documento US 6.414.002; (13) agonistas duales de PPAR tales como MK-0767/KRP-297, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, L-796449, LR-90, y SB219994; (14) otros sintetizadores de insulina; (15) agonistas del receptor VPAC2; (16) activadores de la glucoquinasa; y (17) inhibidores de DPP-4, tales como sitagliptina (Januvia™), isoleucina tiazolidido (P32/98); NVP-DPP-728; vildagliptina (LAF 237); P93/01; denagliptina (GSK 823093), SYR322, RO 0730699, TA-6666, y saxagliptina (BMS 477118).

35 (b) agentes reductores de lípido, por ejemplo, (1) sequestrantes del ácido biliar tales como colestiramina, colesevelam, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, Colestid(R), LoCholest(R), y Questran(R), y similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, y simvastatina, ZD-4522, y similares; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glicósidos de estanol tales como tiquesido y azetidinonas similares a azetimiba; (5) inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimiba, eflucimiba, KY505, y SMP797, y similares; (6) inhibidores de CETP tales como JTT705, torcetrapib, CP532632, BAY63-2149, SC591, y SC795, y similares; (7) inhibidores de la escualeno sintasa; (8) antioxidantes tales como probucol; (9) agonistas de PPAR- α tales como beclofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno, gemfibrozil, y otros derivados del ácido fíbrico, por ejemplo, GW7647, BM170744, LY518674, Atromid(R), Lopid(R), y Tricor(R), y compuestos descritos en el documento WO 97/36579, y similares; (10) moduladores del receptor FXR tales como GW4064, SR103912, y similares; (11) ligandos del receptor LXR tales como GW3965, T9013137, y XTCO179628, y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina/angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR-d; (15) inhibidores de la reabsorción del ácido biliar tales como BARI1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, y similares; (16) agonistas del PPAR-d tales como GW501516, GW590735, y compuestos descritos en el documento WO97/28149, y similares; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos, (18) inhibidores del transporte de triglicéridos microsómico (MTTP) tales como inplitapida, LAB687, y CP346086; (19) moduladores de la transcripción, (20) inhibidores de la escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación de plaquetas; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de la niacina; y

60 (c) agentes antihipertensivos, por ejemplo, (1) diuréticos tales como tiazidas que incluyen clortalidona, clorotiazida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, indapamida e hidroclorotiazida; diuréticos del asa tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; agentes ahorradores de potasio tales como amilorida, triamtereno; antagonistas de la aldosterona tales como espironolactona, y epi renona, y similares; (2) bloqueadores beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, y timolol, y similares; (3) bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina,
65

- felodipina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, y verapamil, y similares; (4) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, quinaprilat, ramipril, perindopril, perindopril, quanipril, espirapril, tenocapril, trandolapril, y zofenopril, (5) inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como omapatrilat, cadoxatril, ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030, y similares; (6) antagonistas de la endotelina tales como bosentan, tezosentan, A308165, y YM62899, y similares; (7) vasodilatadores tales como hidralazina, clonidina, minoxidil, y alcohol nicotínico; (8) antagonistas del receptor de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, losartan e hidrocilortiazida, prazosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, EXP-3137, FI6828K, y RNH6270, y similares; (9) bloqueadores α /beta-adrenérgicos tales como nipradilol, arotinolol, y amosulalol; (10) bloqueadores α_1 tales como terazosina, urapidil, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidil, indoramina, WHIP164, y XEN010; (11) agonistas α_2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina, y guanobenz; (12) inhibidores de la aldosterona; y
- (d) agentes antiobesidad, tales como (1) secretagogas de la hormona del crecimiento, agonistas/antagonistas del receptor de la secretagoga de la hormona del crecimiento, tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429, y L-163.255; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor cannabinoide, tales como antagonistas del receptor cannabinoide CB_1 o agonistas inversos, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotoninérgicos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, y sibutramina; (5) agonistas del beta 3-adenoreceptor, tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316.243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical(R)), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbeliferilo; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH), tales como los descritos en los documentos WO 01/21577 y WO 01/21169; (10) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 2 (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de la orexina-1, tales como SB-334867-A, y aquellos descritos en los documentos WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, y WO 02/51838; (13) inhibidores de la reabsorción de la serotonina tales como fluoxetina, paroxetina, y sertralina; (14) agonistas de la melancortina, tales como Melanotan II, CHIR86036 (Chiron), ME-10142, y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, y PT-14 (Palatin); (15) otros agonistas de MC4R (receptor de la melanocortina 4); (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas del receptor de la serotonina 2C, tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) antagonistas de la galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de agonistas de CCK-1 (colecistoquinina A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131; (21) agonistas de GLP-1; (22) agonistas de la hormona de liberación de corticotropina; (23) moduladores del receptor de histamina 3 (H3); (24) antagonistas del receptor de la histamina 3 (H3)/agonistas inversos, tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, idofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. y col., *Pharmazie*, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor de la histamina H3 que contiene piperidina (Lazewska, D. y col., *Pharmazie*, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. y col., *Arch. Pharm.(Weinheim)* 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. y col., *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)), y derivados de proxifano ((Sasse, A. y col., *J. Med. Chem.* 43:3.335-43 (2000)); (25) inhibidores de la beta hidroxil esteroide deshidrogenasa-1 (beta-HSD-1); (26) inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast; (27) inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de ghrnelina; (30) leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana metionil recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina; (32) otros agonistas de BRS3 (subtipo del receptor de la bombesina 3) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida; (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292, y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tales como axoquina (Regeneron); (35) inhibidores de la reabsorción de monoamina, tales como sibutramina; (36) activadores de UCP-1 (proteína de desacoplamiento-1), 2, o 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naptalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico; (37) agonistas de la hormona tiroidea beta, tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (38) inhibidores de la FAS (ácido graso sintasa), tales como Cerulenina y C75; (39) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de la ACC2 (acetil-CoA carboxiladase-2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos; (44) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidona, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 y sitagliptina; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucofago(R)); y (50) Topiramato (Topimax(R)); y (50) péptido YY,

PYY 3-36, análogos, derivados y fragmentos del péptido YY tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. y col., *Dig. Dis. Sci.* 44(3):643-48 (1999)); (51) agonistas del receptor del Neuropeptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropeptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP) como se describe en Batterham y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:3.989-3.992 (2003), y otros agonistas Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (55) antagonistas del neuropeptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI- 264879A; (56) antagonistas opioides tales como nalmefeno (Revex (R)), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona; (57) inhibidores del 11 beta HSD-1 (11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo 1) tales como BVT 3498, BVT 2733; y otros compuestos tales como aminorex; anfecloral; anfetamina; benzfetamina; clorfentermina; clobenzorex; cloforex; clominorex; clortermina; ciclexedrina; dextroanfetamina; difemetoxidina, N-etilanfetamina; fenbutrazato; fenisorex; fenproporex; fludorex; fluminorex; furfurilmetilanfetamina; levanfetamina; levofacetoperano; mefenorex; metanfeparamona; metanfetamina; norseudoefedrina; pentorex; fendimetrazina; fenmetrazina; picilorex; fitofarm 57; zonisamida, neuromedina U y análogos o derivados de los mismos, oxintomodulina y análogos o derivados de los mismos, antagonistas del receptor de Neuroquinina-1 (antagonistas de NK-1); y Qnexa.

Los compuestos de la invención se pueden usar en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un agente terapéuticamente activo adicional como se definió anteriormente. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos tales como se definieron anteriormente en el presente documento.

Convenientemente, los compuestos de la invención se pueden combinar en mezcla inmediata con un vehículo farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (como se define más adelante en el presente documento).

Los compuestos de la invención son ligandos del receptor ROR (gamma) y se ha demostrado que son útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la modulación del receptor ROR (gamma), por ejemplo, diabetes y trastornos relacionados con la diabetes, en particular diabetes tipo II.

Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional un método para el tratamiento o prevención de trastornos, enfermedades o afecciones sensibles a la modulación del receptor ROR gamma en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con al menos un agente terapéuticamente activo adicional como se definió anteriormente.

Más específicamente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de diabetes y trastornos relacionados con la diabetes en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de al menos un ligando del receptor ROR gamma de la presente invención, opcionalmente en combinación con al menos un agente terapéuticamente activo adicional como se definió anteriormente.

En particular, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de diabetes tipo II en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con al menos un agente terapéuticamente activo adicional como se definió anteriormente.

Los términos "administración de" o "administrar" un compuesto de la invención se debería entender que significa proporcionar un compuesto de la invención (o un profármaco de un compuesto de la invención) o una composición farmacéutica del mismo a un sujeto en necesidad de tratamiento. La administración de los compuestos de la presente invención para poner en práctica los presentes métodos de terapia se llevan a cabo administrando una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto (o composición) de la invención y opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto terapéuticamente activo adicional a un sujeto en necesidad de tal tratamiento o profilaxis.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa que la cantidad de un compuesto de la invención suscitará la respuesta biológica o médica deseada en un tejido, sistema o sujeto, que incluye alivio de los síntomas del trastorno a tratar. El término "cantidad profilácticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa la cantidad de un compuesto de la invención que suscitará la respuesta biológica o médica deseada en un tejido, sistema o sujeto para prevenir el comienzo del trastorno en sujetos en riesgo del trastorno. La cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz, o dosis, de un compuesto específico de la

invención es determinado por el médico, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otros trastornos o afecciones que padece el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que el paciente puede requerir concomitantemente, la edad y la constitución de los pacientes y otros factores en el juicio del médico.

5 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para suministrar a un sujeto, especialmente un humano una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear oral, rectal, tópica, parenteral (por ejemplo, infusión subcutánea o intravenosa, e inyección subcutánea o intravenosa),
10 ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente los compuestos de la invención se administran oralmente o parenteralmente.

15 La dosis eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular de elección, el modo de administración, la afección a tratar y la gravedad de la afección a tratar. Tal dosis puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

20 Generalmente un compuesto de la invención (o sus combinaciones) se administra a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto, preferiblemente administrado en una sola dosis o en dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación prolongada. Por ejemplo, en el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 3.500 mg. Esta posología se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. En caso de administración oral, un intervalo de dosis adecuada es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.500 mg de uno o más compuestos de la invención por día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg por día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a
25 aproximadamente 100 mg por día. Para administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 600, 750, 1.000, 1.250 o 1.500 mg de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente a tratar. En caso de administración intranasal, se puede usar un intervalo de dosis adecuado, por ejemplo, una formulación que comprende 0,001 a 10 por ciento de peso de soluciones o suspensiones de uno o
30 más compuestos de la invención. En caso de administración intravenosa, un intervalo de dosis adecuado es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, preferiblemente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente 0,1 mg a 10 mg, de uno o más compuestos de la invención por kg de peso corporal por día.

35 La posología anterior se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos. La cantidad exacta de dosis profiláctica o terapéutica de uno o más compuestos de la invención, por supuesto, variará dependiendo del compuesto o compuestos particulares de elección, el modo de administración, la afección a tratar y la gravedad de la afección a tratar. También variará según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. Tal dosis puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

40 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención en combinación con al menos un compuesto terapéuticamente activo adicional. Tal compuesto terapéuticamente activo adicional se puede administrar, por lo tanto, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada, y se puede administrar por separado o combinado (en composiciones farmacéuticas
45 individuales o separadas), simultáneamente o secuencialmente con uno o más compuestos de la invención. En caso de uso simultáneo, se puede usar una composición farmacéutica que comprende tanto el al menos un compuesto de la invención y el al menos un agente terapéuticamente activo adicional. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a la administración de una forma farmacéutica individual que comprende al menos un ligando del receptor ROR gamma en combinación con al menos un agente terapéuticamente activo adicional, así como la
50 administración de cada agente activo en su propia forma farmacéutica separada. Cuando se usan formas farmacéuticas separadas, los compuestos individuales de la composición se pueden administrar básicamente a la vez, es decir, concurrentemente, o secuencialmente, es decir, antes de o posteriormente a la administración del otro componente de la composición. Se entiende que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o secuencial, y los términos "administración" y "administrar" son para ser interpretados en consecuencia.

55 Se pueden usar diversos materiales vehículo orgánicos o inorgánicos convencionalmente usados como materiales para las preparaciones farmacéuticas como vehículo farmacéuticamente aceptable para los compuestos de la invención y la vía de administración elegida. Se mezclan como excipiente, lubricante, aglutinante o desintegrante para las preparaciones sólidas; y disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón, agente balsámico y similares para las preparaciones líquidas. Cuando es necesario, se puede usar un
60 aditivo para las preparaciones farmacéuticas tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante y similares.

65 Ejemplos típicos de un excipiente incluyen, lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa baja sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, aluminato metasilicato de

magnesio, y similares. Ejemplos típicos de un lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares. Ejemplos típicos de un aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

5 Ejemplos típicos de un desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, sodio carboximetil almidón, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa baja sustituida y similares. Ejemplos típicos de un disolvente incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y similares. Ejemplos típicos de un agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol,

10 D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares. Ejemplos típicos de un agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietaolamina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa,

15 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado; y similares. Ejemplos típicos de un agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares. Ejemplos típicos de un tampón incluyen tampón fosfato, tampón acetato, tampón carbonato, tampón citrato y similares. Ejemplos típicos de un agente balsámico incluyen alcohol bencílico y similares. Ejemplos típicos de un conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares. Ejemplos típicos de un antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

20 Ejemplos típicos de un colorante incluyen pigmentos de alquitrán comestibles acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como Food Color Red N° 2 y 3, Food Color Yellow N° 4 y 5, Food Color Blue N° 1 y 2 etc.), pigmentos de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible acuoso anteriormente mencionado), pigmentos naturales (por ejemplo, beta caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo y óxido férrico amarillo) y similares. Ejemplos típicos de un agente edulcorante incluyen sacarina sodio, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia y similares.

Ejemplos de una forma farmacéutica adecuada para un compuesto de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimido (incluyendo comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de película,

30 comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral), cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), gránulo, polvo, trociscos, jarabe, emulsión, suspensión, película (por ejemplo, película de desintegración en la cavidad bucal) y similares; o preparaciones parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares e inyecciones intraperitoneales), agentes externos (por ejemplo, preparaciones para la administración nasal, preparaciones transdérmicas y pomadas),

35 supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y supositorios vaginales), pellets, gotas, colirios, preparaciones pulmonarias (inhalaciones) y similares. Además, estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación prolongada (por ejemplo, microcápsula de liberación prolongada), tales como una preparación de liberación inmediata o una preparación de liberación prolongada.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir según un método convencionalmente usado en el campo de las preparaciones farmacéuticas. El contenido de el al menos un compuesto de la invención en una composición farmacéutica varía dependiendo de la naturaleza del compuesto, la vía de administración (y, por tanto, la naturaleza de la preparación farmacéutica), etc., y es, por ejemplo, de 1 a 90 % en peso, preferiblemente de 5 a

45 80 % en peso.

En un aspecto adicional la presente invención también se refiere a un kit que proporciona una composición farmacéutica de la invención que comprende al menos un compuesto de la invención y opcionalmente al menos un compuesto terapéuticamente activo adicional. En una realización, el kit, según esta invención, puede comprender una formulación farmacéutica oral individual que comprende tanto al menos un ligando del receptor ROR (gamma)

50 como al menos un principio terapéuticamente activo adicional en un compartimento del kit. En otra realización, el kit, según esta invención, puede comprender al menos dos composiciones farmacéuticas separadas en compartimentos separados, que son una primera forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un ligando del receptor ROR (gamma), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o diluyentes en un primer compartimento, y una

55 segunda forma farmacéutica unitaria que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un principio activo adicional, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en un segundo compartimento.

La presente invención se ilustra además por los siguientes ejemplos específicos, los cuales se pretende que ilustren

60 la invención y de ninguna manera se construyen como limitantes del alcance de la invención. Se entiende que un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención basados en los procedimientos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica fácilmente entenderán que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

65

Ejemplos

Materiales y métodos

5 Todos los compuestos químicos y disolventes fueron comprados a ABCR, Acros, Aldrich, J.T. Baker, Fluka, Merck, TCI, o Lancaster y se usaron tal cual con las siguientes excepciones: THF y DMF se secaron por el paso por dos columnas de 4"x36" de alúmina A-2 neutra anhidra (Macherey und Nagel; activada durante la noche a 300 °C bajo un flujo de N₂) bajo una atmósfera de argón (contenido de H₂O < 30 ppm, titulación de Karl-Fischer). Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en objetos de cristal secados a llama bajo una atmósfera de argón/nitrógeno a menos que se indique lo contrario. La TLC se realizó sobre placas de aluminio de TLC con gel de sílice Merck 60 F254 y se visualizaron con desactivación fluorescente por UV y tinte p-Anisaldehído. Las concentraciones bajo presión reducida se realizaron por evaporación rotatoria a 37 °C a la presión apropiada, a menos que se indique lo contrario. La purificación cromatográfica en columna se realizó como cromatografía ultrarrápida con presión de 0,3 a 0,5 bar sobre gel de sílice (60 Å, 40 a 64 µm). Se emplearon disolventes de grado técnico destilado. Los rendimientos dados se refieren a los productos purificados. Los puntos de fusión no corregidos se midieron en un aparato de punto de fusión Büchi B-540 usando capilares de cristal abiertos. Los datos de la RMN se registraron en un espectrómetro VARIAN Mercury 300 MHz, Gemini 300 MHz, Bruker ARX 300, Bruker AV 400, Bruker DRX 400. Las medidas se llevaron a cabo a TA (aproximadamente 22 °C) a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con la señal de disolvente residual como [d]-cloroformo patrón interno a 7,26 y 77,00 ppm, d₆-DMSO a 2,50 y 39,52 ppm, [d]-metanol a 3,31 y 49,00 ppm, para ¹H y ¹³C, respectivamente. Las multiplicidades se abrevian como sigue: singlete (s), doblete (d), triplete (t), triplete aparente (ta), doblete-doblete (dd), triplete-doblete (td), doblete-doblete-doblete (ddd) y multiplete (m), la(s) constante(s) de acoplamiento se dan en Hz. Los espectros de ¹³C-RMN se registraron con desacoplamiento de 1H. Los espectros infrarrojos se registraron en un Espectrofotómetro RXI FT-IR Perkin Elmer como películas finas, las absorciones se dan en números de ondas (cm⁻¹). Los análisis espectrométricos de masas se realizaron por el servicio de espectrometría de masas del "Laboratorium für Organische Chemie" en ETH Zurich por L. Bertschi y O. Greter bajo la dirección del Dr. Zhang. Las mediciones de ESI y HRMS se llevaron a cabo en un IonSpec ESI FT-ICR Bruker Daltonics maxis y Varian a 4,7 Teslas. Las mediciones de EI se llevaron a cabo en un Micromass AutoSpec Ultima de Waters a 70 eV.

30 El uso de los grupos protectores para las funcionalidades de la amina y el ácido carboxílico para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones no deseadas está bien documentado. Las condiciones requeridas para separar los grupos protectores se encuentran en los libros de texto estándares tales como Greene, T, y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. CBZ y BOC son grupos protectores comúnmente usados en síntesis orgánicas, y sus condiciones de separación son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, CBZ se puede separar por hidrogenación catalítica en presencia de un metal noble o su óxido tal como paladio sobre carbono activado en un disolventes prático tal como metanol o etanol. En casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada debido a la presencia de otras funcionalidades potencialmente reactivas, la separación de grupos CBZ también se puede alcanzar mediante el tratamiento con una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o mediante tratamiento con una mezcla de TFA y dimetilsulfuro. La separación de grupos protectores BOC se lleva a cabo con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o gas de cloruro de hidrógeno, en un disolvente tal como cloruro de metileno, metanol o acetato de etilo.

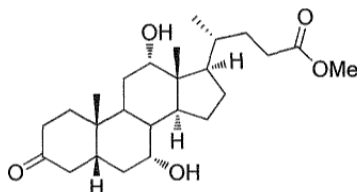
45 *Ensayo de la actividad de la luciferasa.* Generalmente, las células 3T3L1 se cultivaron para confluencia del 60 a 70 % en una placa de 24 pocillos y se sometieron a transfección con los genes indicadores (pMMP3-pGL3) (0,05 mg), pCMV-Renilla como referencia interna (0,05 µg) y los vectores de expresión para ROR gamma (0,1 µg) por el uso del reactivo de transfección Fugene según el protocolo del fabricante (Invitrogen). Las células se cultivaron durante unas 48 h adicionales después de la transfección. La actividad de la luciferasa se midió usando el Sistema de Detección de Luciferasa siguiendo el protocolo del fabricante (Promega).

50 *Ensayo de tolerancia a insulina.* Generalmente, se alimentaron ratones C57B6 (6 semanas de vida) con una dieta rica en grasas (60 % de calorías derivadas de la grasa, Klība) complementada con 1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato (o compuesto tetraol) a 0,1 % o 0,01 % o ácido cólico (o AC) a 0,1 % y 0,01 %. La alimentación con dieta rica en grasas solo servía como control. Después de 6 semanas se ensayó la sensibilidad a insulina en los ratones por inyección de 0,5 U/kg de insulina, i.p. Se midieron las concentraciones de glucosa en sangre antes de la inyección y a 30, 60, 90 y 120 min después de la inyección. El descenso relativo de glucosa en sangre se calculó para cada ratón dividiendo el valor del momento entre el valor de glucosa en sangre de partida.

60 Eficacia terapéutica. Generalmente, se alimentaron ratones C57B6 (6 semanas de vida) con una dieta rica en grasas (60 % de calorías derivadas de la grasa, Klība) durante 6 semanas para inducir obesidad relacionada con la resistencia a insulina. Posteriormente, los ratones se dividieron en tres grupos: el primero se mantuvo con una dieta rica en grasas complementada con compuesto tetraol al 0,01 %, el segundo con dieta rica en grasas complementada con ácido cólico al 0,01 % y el último con una dieta de rica en grasas como control. Después de 6 y 12 semanas con las respectivas dietas, se midió la glucosa en sangre usando un glucómetro Contour (Bayer AG, Diabetes Care, Suiza) y se midieron las concentraciones de insulina circulante usando el ensayo de insulina de rata/ratón suministrado por Meso Scale Discovery (Gaithersburg, Maryland, EEUU).

65 **Ejemplo 1: Síntesis de metil-1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato.**

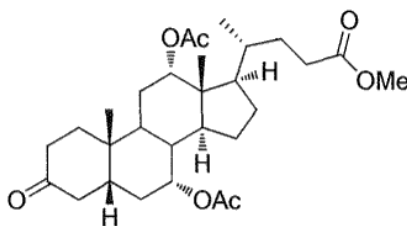
(a) 3-Oxo,7 α ,12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oato de metilo.



5 Se convirtió ácido cólico (50 g, 0,12 mol) en el correspondiente metiléster (51 g, 98 %) según los procedimientos de la bibliografía (Rohacova J., y col. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 4.973-4.980; Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899). A una solución del metiléster obtenido (23 g, 59 mmol) en tolueno (400 ml), se añadió $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}^\circledast$ (40 g). La mezcla se calentó a 150 °C bajo agitación vigorosa hasta que la TLC mostró conversión completa del material de partida ($R_f=0,27$, AcOEt 100%) en un solo producto menos polar ($R_f=0,58$, AcOEt 100%).
10 Después de 9 h, la mezcla se dejó enfriar hasta TA y se separaron los precipitados sólidos por filtración a través de una almohadilla de Celite $^\circledast$. El disolvente se separó bajo presión reducida para dar el material bruto, el cual se trituro con Et_2O para dar la correspondiente cetona-diol (19,7 g, 87 %) como un sólido blanco. Los datos analíticos concordaban por completo con los valores publicados (Rohacova J., y col. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 4.973-4.980; Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899).

15

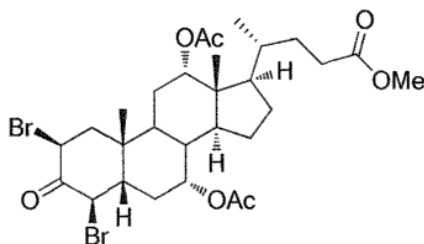
(b) 3-Oxo,7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -cotan-24-oato de metilo.



20 A una solución de cetona-diol de la etapa (a) (13 g, 31 mmol) en una mezcla de anhídrido acético y piridina (vol. al 50 %, 100 ml), se añadió DMAP (380 mg, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, se enfrió a 0 °C y se interrumpió añadiendo gota a gota MeOH. Los disolventes se concentraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1M y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un residuo sólido, el cual se recrystalizó a partir de EtOAc/hexanos para proporcionar bis acetoxi esterol (14,8 g, 95 %), cuyos datos analíticos concordaban por completo con los valores publicados (Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34(7), 2.890-2.899).

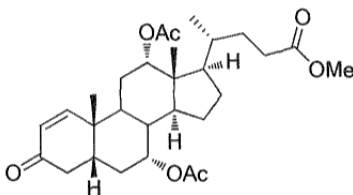
25

(c) 7 α ,12 α -Diacetoxi-2 β ,4 β -dibromo-3-oxo-5 β -colan-24-oato de metilo.



30 La bis acetoxi cetona de la etapa (b) (11,47 g, 23 mmol) se disolvió en una mezcla de CHCl_3 (20 ml) y ácido acético (40 ml). Se añadió gota a gota una solución de Br_2 (2,34 ml, 46 mmol) en ácido acético (24 ml). Después de 1 h de agitación a TA, la mezcla se interrumpió con $\text{NaHSO}_3(\text{ac.})$ y se concentró bajo presión reducida a $\frac{1}{4}$ de su volumen. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituro con diisopropiléter para proporcionar derivado de 2,4-dibromo (13,49 g, 90 %) como mezcla 85:15
35 de dos epimeros fundamentales, adecuados para usarse tal cual en las próximas etapas. Se crystalizó una alícuota del bruto dos veces a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ para dar el derivado de 2,4 dibromo puro (M.P.=196 °C, $\text{Lit}^2=196-98$ °C), cuyos datos analíticos y espectroscópicos eran idénticos a los descritos (Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899).

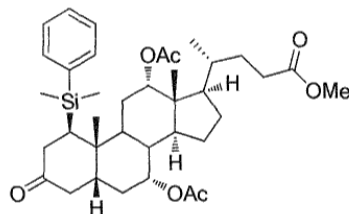
40 (d) 7 α ,12 α -Diacetoxi-3-oxo-5 β -col-1-en-24-oato de metilo.



A una solución de la dibromocetona de la etapa (c) (10,6 g, 16 mmol) en DMF (85 ml) se añadieron Li_2CO_3 (1,9 g, 24 mmol) y LiBr (2,1 g, 24 mmol). Después de agitación a 80 °C bajo nitrógeno durante 8 h, la TLC mostró conversión completa del material de partida ($R_f=0,53$, Hexanos/EtOAc 80:20) en una sola mancha más polar ($R_f=0,35$, Hexanos/EtOAc 80:20). La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1M. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un residuo bruto el cual se trituroó con diisopropiléter para proporcionar el 7 α ,12 α -diacetoxi-4 β -bromo-3-oxo-5 β -col-1-en-24-oato de metilo intermedio como un sólido blanco (8,6 g, 92 %), el cual se hizo reaccionar en la próxima etapa sin purificación adicional.

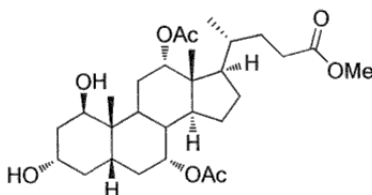
A una solución de la $^1\Delta$ -4-Bromo-enona previamente obtenida en ácido acético (80 ml), se añadió polvo de Zn finamente dividido (4 g, 63 mmol). Después de agitación durante 30 min a TA, se observó conversión completa del material de partida en una sola mancha en la TLC ($R_f=0,54$, Hexanos/EtOAc, 70:30). Los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de Celite® y la solución resultante se concentró bajo presión reducida a 1/5 de su volumen. A continuación, se añadió el residuo en un matraz que contenía 500 ml de agua destilada helada para dar un precipitado sólido, el cual se sacó por filtración y purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc, 70:30) para proporcionar la enona deseada (5,6 g, 76 %), cuyos datos analíticos concordaban por completo con los publicados (Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899).

(e) 1 β -Dimetilfenilsilil-7 α ,12 α -diacetoxi-3-oxo-5 β -colan-24-oato de metilo.



Se suspendió metal de litio (418 mg, 59,7 mmol) en THF (20 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió fenildimetilclorosilano (4,34 ml, 26,3 mmol). La agitación se mantuvo durante 1 h a 0 °C, a continuación, se transfirió la solución rojo púrpura resultante por cánula a una suspensión de CuI (2,5 g, 13,1 mmol) en THF (20 ml), previamente enfriada a -30 °C. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 7 α ,12 α -diacetoxi-3-oxo-5 β -col-1-en-24-oato de metilo de la etapa (d) (6 g, 11,9 mmol) en THF (20 ml). Después de 30 minutos de agitación a -30 °C, la reacción se interrumpió añadiendo HCl 0,1 M y se extrajo la mezcla con Et₂O. La evaporación de los disolventes bajo presión reducida proporcionó un residuo aceitoso, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la silil cetona. Sólido blanco: m.p=162 °C; $[\alpha]_D^{20} = +44,9$ ($c=1,00$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 3H), 5,12 (ta, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 5,6, 3,4$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,99 (dd, $J=15,6, 12,7$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=14,8, 7,5$ Hz, 1H), 2,34 (ddd, $J=15,3, 10,0, 5,2$ Hz, 1H), 2,32-2,15 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 6H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 3H), 1,44-1,24 (m, 4H), 1,15-1,04 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,71 (s, 3H), 0,38 (s, 3H), 0,33 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 212,2, 174,4, 170,5, 170,1, 139,3, 133,8, 133,8, 129,0, 127,9, 127,9, 75,2, 70,3, 51,5, 47,3, 45,0, 44,5, 43,5, 40,3, 38,4, 38,2, 37,5, 34,6, 32,3, 30,9, 30,7, 30,7, 30,5, 27,2, 25,8, 22,7, 22,1, 21,5, 21,3, 17,5, 12,2, -0,3, -0,4; IR (película): $\nu=2949, 2870, 1734, 1435, 1425, 1376, 1240, 1110, 1024$ cm^{-1} ; HRMS (ES^+): m/z : Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{NaSi}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 661,3531, encontrado: 661,3525.

(f) 1 β ,3 α -Dihidroxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato de metilo.



A una solución de la silil-cetona de la etapa (e) (2,5 g, 3,91 mmol) en una mezcla de ácido peracético (20 ml, 40 % en ácido acético) y ácido acético (10 ml), se añadió $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (1,5 g, 4,70 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 6

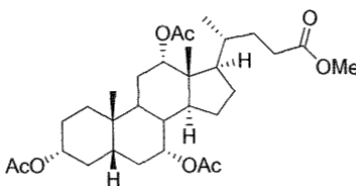
h, se enfrió a 0 °C y se interrumpió con cuidado por adición lenta de NaHSO₃(40 % ac.). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con AcOEt y se lavó con NaHCO₃ y salmuera. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida para dar la hidroxiketona intermedia bruta como un producto fundamental (Rf=0,29, hexanos/EtOAc 4:3) el cual se hizo reaccionar en la próxima etapa sin purificación.

5 El material bruto se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂/THF (1:2, 45 ml) y se añadió a una solución previamente preparada de Na(OAc)₃BH a 0 °C, obtenida añadiendo NaBH₄ (296 mg, 7,8 mmol) a una mezcla de ácido acético/THF (1:1, 10 ml). Después de agitación a 0 °C durante 30 min, se observó conversión completa del material de partida en un producto fundamental (Rf=0,25, EtOAc 100 %), sin ninguna cantidad detectable del correspondiente epímero 3β (Rf=0,48, EtOAc 100 %). Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con salmuera. La evaporación de los disolventes bajo presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/isopropanol 10:1) dio diol puro (860 mg, 42 %), cuyos datos analíticos y espectroscópicos concordaban por completo con los publicados (Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899). (g) Metil-1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato.

15 La hidrólisis selectiva de los grupos de acetato usando base anhidra (tal como metóxido de sodio en metanol) produce el tetrahidroxi-metiléster. La identidad del compuesto se confirmó a través de la metilación del correspondiente ácido libre ácido 1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oico. Se añadió el ácido libre (7 mg, 0,016 mmol) a una mezcla de MeOH (1 ml) que contenía cloruro de acetilo (1 μl, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a TA, los disolventes se evaporaron para proporcionar el metiléster deseado (5 mg, 69 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3,93 (ta, J=2,8, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,80 (dd, J=5,0, 2,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,45-2,28 (m, 4H), 2,01 (dd, J=12,0, 4,8 Hz, 1H), 1,92-1,48 (m, 12H), 1,47-1,24 (m,7H), 1,19-1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,72 (s, 3H).

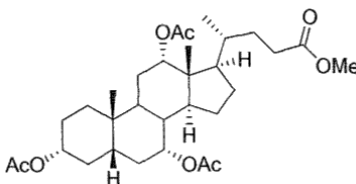
25 Ejemplo 2: Síntesis de isopropil-1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato.

(a) 3α,7α,12α-triacetoxi-5β-colan-24-oato de metilo.



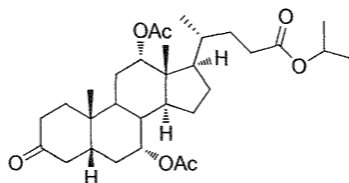
30 Se convirtió ácido cólico (50 g, 0,12 mol) en el correspondiente metiléster como se informó en el Ejemplo 1(a). A una solución del metiléster obtenido (30 g, 71 mmol) en una mezcla de anhídrido acético y piridina (vol. al 50 %, 156 ml), se añadió DMAP (860 mg, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, se enfrió a 0 °C, se interrumpió añadiendo gota a gota MeOH (60 ml) y se concentró casi hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M y NaHCO₃ (ac.). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el correspondiente triacetoxi esterol (39 g, 100 %), cuyas propiedades analíticas eran idénticas a las publicadas en la bibliografía (Opsenica D. y col., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3.274-3.282).

(b) 3α-Hidroxi,7α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-oato de isopropilo.



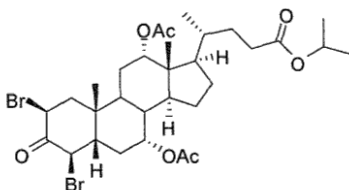
40 A una solución del esterol de la etapa (a) (25,9 g, 54 mmol) en isopropanol (150 ml) se añadió una solución previamente preparada de isopropóxido de sodio, obtenida disolviendo Na finamente dividido (2,5 g, 108 mmol) en isopropanol (240 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 minutos y, a continuación, se interrumpió añadiendo KHSO₄ (sat. ac.). El disolvente se separó bajo presión reducida para dar el material bruto, el cual se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con salmuera. La evaporación del disolvente y la trituración del residuo bruto con diisopropil éter, dio el correspondiente alcohol (28,7 g, 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,09-5,07 (m, 1H), 4,99 (sept., J=6,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, J=5,5, 2,9 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,29 (ddd, J=15,6, 10,3, 5,1 Hz, 1H), 2,18 (dd, J=9,4, 6,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,07-1,81 (m, 7H), 1,81-1,49 (m, 8H), 1,49-1,24 (m, 6H), 1,22 (d, J=6,3 Hz, 6H), 1,17-0,95 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,81 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,72 (s, 3H).

50 (c) 3-Oxo,7α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-oato de isopropilo.



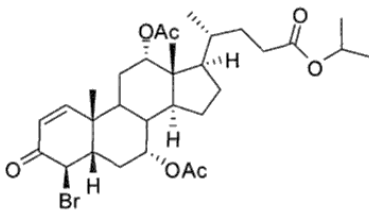
5 A una solución del alcohol de la etapa (b) (28,7 g, 54 mmol) en ácido acético (550 ml), se añadió gota a gota una solución de NaClO (218 ml, 5 % (ac), 268 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, se interrumpió con NaHSO₃ (sat. ac.), y el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac.) y salmuera. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo sólido, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc 4:3) para proporcionar la cetona deseada (21,6 g, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,11 (ta, *J*=2,7 Hz, 1H), 5,04-4,95 (m, 2H), 2,98 (dd, *J*=15,6, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (ddd, *J*=15,6, 6,9, 5,3 Hz, 1H), 2,23-2,07 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99-1,74 (m, 5H), 1,74-1,57 (m, 4H), 1,49-1,24 (m, 6H), 1,22 (d, *J*=6,3 Hz, 6H), 1,19-1,07 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,82 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,76 (s, 3H).

(d) 7α,12α-Diacetoxi-2β,4β-dibromo-3-oxo-5β-colan-24-oato de isopropilo.



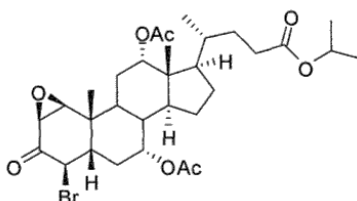
15 La cetona de la etapa (c) (10 g, 18,8 mmol) se disolvió en ácido acético (120 ml). Se añadió gota a gota una solución de Br₂ (1,93 ml, 37,5 mmol) en ácido acético (100 ml). Después de 1 h de agitación a TA, la mezcla se vertió en agua. El sólido precipitado se filtró, se secó y se trituró con diisopropil éter para proporcionar el derivado de 2,4-dibromo (9,2 g, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,35 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 5,18 (ta, *J*=2,7 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J*=6,0, 3,1 Hz, 1H), 4,99 (sept., *J*=6,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J*=14,2, 4,9 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J*=14,2, 5,5 Hz, 1H), 2,54 (dta, *J*=15,7, 2,0 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J*=14,9, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,80-1,62 (m, 6H), 1,50-1,24 (m, 4H), 1,21 (d, *J*=5,7 Hz, 6H), 1,18-1,12 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,82 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,76 (s, 3H).

(e) 7α,12α-Diacetoxi-4β-bromo-3-oxo-5β-col-1-en-24-oato de isopropilo.



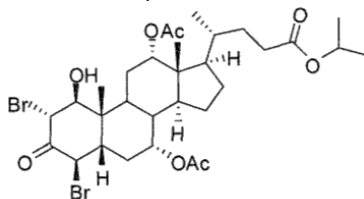
25 A una solución de la dibromocetona de la etapa (d) (9,2 g, 13,3 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron Li₂CO₃ (1,6 g, 20 mmol) y LiBr (1,7 g, 20 mmol). Después de agitación a 80 °C bajo nitrógeno durante 8 h, la mezcla se vertió en agua y el precipitado sólido se filtró, se secó y se trituró con diisopropil éter para proporcionar la enona deseada (6,8 g, 84 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,77 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 6,05 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 2H), 4,99 (sept., *J*=6,2 Hz, 1H), 2,62 (dta, *J*=16,0, 2,0 Hz, 1H), 2,29 (ddd, *J*=15,3, 9,6, 5,7 Hz, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 6H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,52-1,29 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=6,1 Hz, 6H), 1,18-1,11 (m, 1H), 0,80 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,78 (s, 3H).

35 (f) 1-Epoxi-7α,12α-diacetoxi-4β-bromo-5β-colan-24-oato de isopropilo.



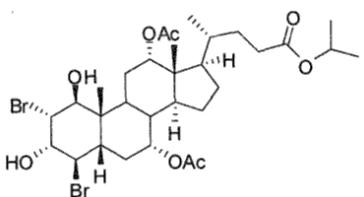
A una solución de la bromo-enona de la etapa (e) (6,8 g, 11,2 mmol) en etanol (450 ml) que contiene DBU (1,83 ml, 12,3 mmol), se añadió el complejo urea-H₂O₂ (2,6 g, 27,6 mmol) en tres partes durante un periodo de 5 h, mientras se agitaba a TA. La mezcla se interrumpió con NaHSO₃ (ac.) y KHSO₄ (ac.) y los disolventes se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La evaporación del disolvente bajo presión reducida y la purificación del bruto por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc 4:2) dio el epóxido deseado (4,2 g, 60 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,09 (ta, *J*=2,9 Hz, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,99 (sept., *J*=6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=11,1 Hz, 1H), 3,50 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 3,42 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,18 (dd, *J*=9,2, 6,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94-1,61 (m, 8H), 1,49-1,35 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 3H), 1,22 (d, *J*=6,4 Hz, 6H), 0,80 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,76 (s, 3H).

(g) 1β-Hidroxi-2α,4β-dibromo-7α,12α-diacetoxi-3-oxo-5β-colan-24-oato de isopropilo.



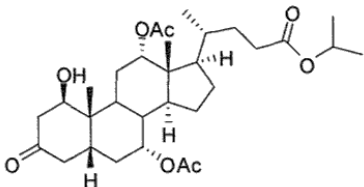
A una solución del epóxido de la etapa (f) (300 mg, 0,48 mmol) en ácido acético (7 ml), se añadió LiBr (104 mg, 1,2 mmol). Después de agitación a TA durante 30 minutos la mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado blanco se filtró y se secó para dar la correspondiente hidroxiketona (283 mg, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,10 (ta, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J*=5,6, 2,7 Hz, 1H), 4,99 (sept., *J*=6,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,13 (ta, *J*=4,5 Hz, 1H), 2,72 (td, *J*=11,7, 3,9 Hz, 1H), 2,61 (dta, *J*=15,6, 2,6 Hz, 1H), 2,45 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,38 (ddd, *J*=12,8, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 2,29 (ddd, *J*=15,2, 9,6, 5,2 Hz, 1H), 2,18 (dd, *J*=9,2, 7,0 Hz, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,66 (m, 6H), 1,51-1,25 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=6,4 Hz, 6H), 1,15 (m, 1H), 0,80 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,78 (s, 3H).

(h) 1β,3α-Dihidroxi-2α,4β-dibromo-7α,12α-diacetoxi-5β-colan-24-oato de isopropilo.



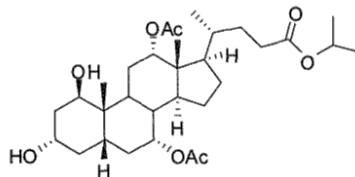
A una solución del epóxido de la etapa (f) (420 mg, 0,67 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió LiBr (117 mg, 1,3 mmol). A una mezcla de reacción, se añadió una solución previamente preparada de triacetoxiborohidruro de sodio en ácido acético (obtenido añadiendo 30,5 mg de NaBH₄ a 2 ml de ácido acético a 0 °C). Después de agitación a TA durante 30 minutos el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La evaporación del disolvente y la trituración del bruto con diisopropil éter dio el derivado de dibromo-diol (402 mg, 85 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,04 (ta, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,98 (sept., *J*=6,5 Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,84 (ta, *J*=11,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J*=4,2, 3,1 Hz, 1H), 4,19 (a, 1H), 4,06 (dta, *J*=10,4, 4,4 Hz, 1H), 2,79 (d, *J*=4,5, 1H), 2,29 (ddd, *J*=15,2, 9,9, 5,5 Hz, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 5H), 1,53-1,25 (m, 5H), 1,21 (d, *J*=6,3 Hz, 6H), 1,16-1,12 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,79 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,75 (s, 3H).

(i) 1β-Hidroxi-7α,12α-diacetoxi-3-ceto-5β-colan-24-oato de isopropilo.



Se disolvió la dibromocetona de la etapa (g) (100 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) y se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión sobre 5 % de Pd/C (15,0 mg) en presencia de acetato de sodio (38 mg, 0,425 mmol) durante 45 h. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc 40:60) para proporcionar la hidroxiketona (35 mg, 45 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,11 (ta, *J*=2,4 Hz, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,99 (sept., *J*=6,3 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 2,98 (dd, *J*=15,5, 13,0, 1H), 2,54 (dd, *J*=14,8, 2,0 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 3H), 2,22-2,04 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,94-1,64 (m, 10H), 1,48-1,24 (m, 6H), 1,22 (d, *J*=6,3 Hz, 6H), 1,14 (s, 3H), 0,82 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,77 (s, 3H).

(j) 1 β ,3 α -Dihidroxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato de isopropilo.



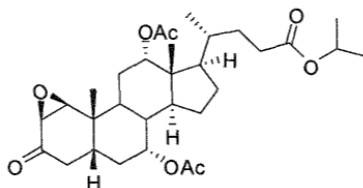
5 El dibromo-diól de la etapa (h) (50 mg, 0,71 mmol) en etanol (30 ml) que contenía NaOAc (11,5 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (30 μ l) se sometió a hidrogenación sobre Níquel Raney (8 mg) a 180 atm y TA durante 72 h. La filtración del catalizador sobre una almohadilla de Celite®, la evaporación de los disolventes bajo presión reducida y la purificación del bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (AcOEt 100 %) dio el diól deseado (18 mg, 46 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,06 (ta, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,99 (sept., $J=6,3$ Hz, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H) 2,29 (ddd, $J=15,5, 9,6, 5,6$, 1H), 2,18 (dd, $J=9,5, 6,8$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 10 1,96-1,73 (m, 8H), 1,73-1,36 (m, 13H), 1,22 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), 1,17-1,07 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,80 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,77 (s, 3H).

En analogía con el Ejemplo 1(g), la hidrólisis selectiva de los grupos acetato que usan base anhidra (tal como isopropóxido de sodio en isopropanol) produce el tetrahidroxi-isopropiléster.

15

Ejemplo 3: Síntesis de isopropil-1 β ,3 α -dihidroxi-2 α -bromo-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato.

(a) 1-Epoxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato de isopropilo.

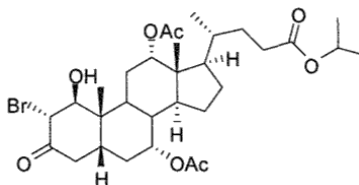


20

El bromuro obtenido en el Ejemplo 2(f) (200 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml) que contenía NaOAc (52 mg, 0,64 mmol) se sometió a hidrogenación sobre Níquel Raney (20 mg) a temperatura ambiente y presión durante 30 minutos. El catalizador se filtró sobre una almohadilla de Celite®, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se evaporaron bajo presión reducida y el residuo 25 bruto se trituró con diisopropil éter para dar la epoxicetona (141 mg, 81 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,10-5,08 (a, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 3,34 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J=19,3, 11,9$ Hz, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 7H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (d, $J=6,3$ Hz, 6H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,81 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,76 (s, 3H).

30

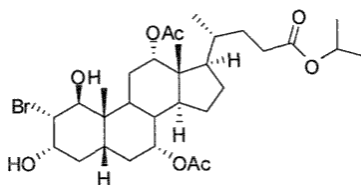
(b) 1 β -Hidroxi-2 α -bromo-7 α ,12 α -diacetoxi-3-oxo-5 β -colan-24-oato de isopropilo.



A una solución de la epoxicetona obtenida en la etapa (a) (30 mg, 0,05 mmol) en ácido acético (0,7 ml), se añadió LiBr (9,53 mg, 0,1 mmol). Después de agitación a TA durante 30 minutos la mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió NaHCO₃ hasta pH neutro. A continuación, la mezcla se sometió a extracción con EtOAc y los disolventes 35 se separaron bajo presión reducida para dar la hidroxiketona (33 mg, 96 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,13-5,10 (a, 1H), 5,03-4,93 (m, 2H), 4,54 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J=7,7$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J=16,4, 13,5$ Hz, 1H), 2,38-2,12 (m, 7H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,96-1,61 (m, 8H), 1,41-1,23 (m, 5H), 1,22 (d, $J=6,2$ Hz, 6H), 1,15 (s, 3H), 0,80 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,78 (s, 3H).

40

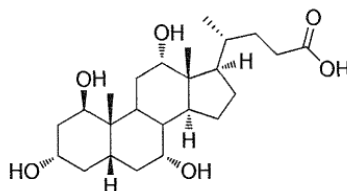
(c) 1 β ,3 α -dihidroxi-2 α -bromo-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato de isopropilo.



A una solución de la epoxicetona obtenida en la etapa (a) (50 mg, 0,091) en ácido acético (1 ml), se añadió LiBr (16 mg, 0,18 mmol). A la mezcla de reacción, se añadió una solución previamente preparada de triacetoxiborohidruro de sodio en ácido acético (obtenida añadiendo 4,1 mg de NaBH₄ a 0,5 ml de ácido acético a 0 °C). Después de agitación a TA durante 30 minutos la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto (43 mg, 75 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,05 (ta, J=2,6 Hz, 1H), 4,99 (sept., J=6,2 Hz, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 2,34-2,10 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,54 (m, 10H), 1,54-1,24 (m, 5H), 1,22 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,16-1,07 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,74 (s, 3H).

Reducción posterior produce el correspondiente compuesto diol, el cual se convierte en el tetrahidroxi-éster o ácido libre a través de hidrólisis parcial o completa, respectivamente.

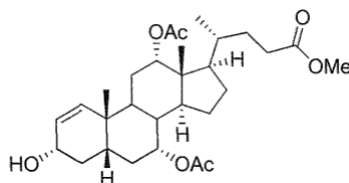
15 Ejemplo 4: Síntesis del ácido 1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oico.



El diol obtenido en la etapa 1(f) (1,5 g, 2,87 mmol) se añadió a una mezcla de MeOH/H₂O (3:2, 50 ml) que contenía NaOH (1,5 g, 28,7 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C y, después de 13 h, la TLC mostró la presencia de una sola mancha más polar (R_f=0,48, CHCl₃/MeOH/CH₃COOH 5:1:0,5). La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, y el exceso de base se neutralizó añadiendo resina de intercambio catiónico DOWEX® 50WX2, 50-100, hasta pH neutro/ligeramente ácido. La resina se sacó por filtración, se lavó con H₂O/MeOH (50:50) y el disolvente se separó bajo presión reducida para dar el ácido-tetraol libre deseado (1,1 g, 90 %). Sólido blanco: m.p.=288-290 °C, Lit (Tohma M. y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899)=288-290 °C. [α]_D²⁰=+19.6 (c=0,33 en MeOH); ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,76 (ta, J=2,8 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 7H), 1,49-1,11 (m, 9H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,58 (s 3H); ¹³C RMN (101 MHz, d₆-DMSO): δ 175,0, 71,4, 70,9, 66,1, 64,7, 46,1, 45,5, 41,3, 39,9, 39,2, 38,7, 37,6, 35,2, 35,1, 34,6, 31,0, 30,9, 28,6, 27,7, 27,2, 22,9, 17,3, 16,9, 12,4; IR (película): ν=3370, 2922, 2858, 2359, 2342, 1705, 1377, 1184, 1027, 1033 cm⁻¹; HRMS (ES⁺): m/z: Calculado para C₂₄H₃₉O₆ (M⁺-H): 423,2752, encontrado: 423,2734.

Alternativamente, el diol-diacetato-isopropiléster obtenido en la etapa 2(j) (20 mg, 0,036 mmol) se puede hidrolizar bajo las mismas condiciones anteriormente informadas para facilitar el ácido-tetraol libre (13 mg, 84 %), mientras cuyos datos analíticos sean sobreponibles a los del compuesto anteriormente obtenido.

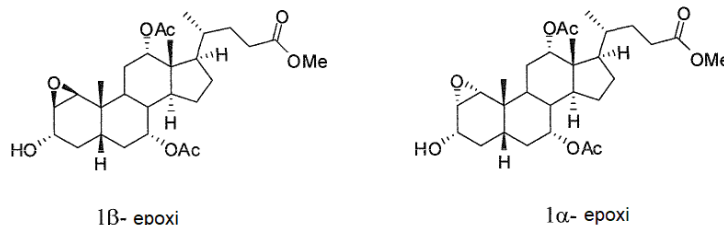
35 Ejemplo 5: Síntesis de 3α-hidroxi-7α,12α-diacetoxi-5β-col-1-en-24-oato de metilo.



Una suspensión de la enona del Ejemplo 1(d) (250 mg, 0,49 mmol) y CeCl₃ (278 mg, 0,75 mmol) en MeOH (8 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió NaBH₄ (28 mg, 0,75 mmol). Después de agitación a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se interrumpió con acetona (0,5 ml) y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el material bruto que se trituró con diisopropil éter para dar el alcohol alílico deseado (244 mg, 97 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,55 (s, 2H), 5,06 (ta, J=2,8, 1H), 4,91 (dd, J=5,9, 3,1 Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,34 (ddd, J=15,9, 10,6, 5,1 Hz, 1H), 2,22 (dd, J=9,6, 6,9 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,54 (m, 11H), 1,53-1,22 (m,

6H), 1,15-1,03 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,79 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 6: Síntesis de metil-1 β -epoxi-3 α -hidroxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato y metil-1 α -epoxi-3 α -hidroxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato.



5

El alcohol alílico obtenido en el ejemplo 4 (100 mg, 0,39 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (3 ml) y agua (1 ml), y se añadió NBS (89 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, después de dicho tiempo se pudo observar conversión completa del material de partida en dos manchas en la TLC correspondientes a una mezcla epimérica de epóxidos (Hexano/EtOAc 3:4, $R_f=0,38$ y $R_f=0,42$, respectivamente). La mezcla se interrumpió con NaHSO_3 y se sometió a extracción con EtOAc. La evaporación del disolvente proporcionó el residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc 3:4) para dar el 1 β -epóxido (31 mg, 30 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,08 (ta, $J=2,9$, 1H), 4,86 (dd, $J=5,8$, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=10,8$, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (da, $J=3,6$ Hz, 1H), 3,05 (da, $J=3,6$ Hz, 1H), 2,34 (ddd, $J=15,4$, 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,22 (dd, $J=9,9$, 7,0 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,98-1,54 (m, 12H), 1,53-1,18 (m, 6H), 1,18-1,02 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,79 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,75 (s, 3H).

10

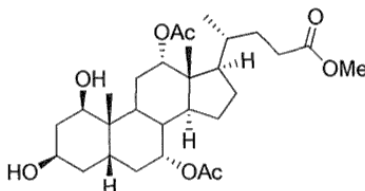
15

Elución adicional proporcionó el 1 α -epóxido epimérico (29 mg, 28 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,09 (ta, $J=2,8$, 1H), 4,85 (dd, $J=6,3$, 3,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=10,8$, 6,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (da, $J=4,1$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 2,35 (ddd, $J=15,5$, 10,3, 5,6 Hz, 1H), 2,21 (dd, $J=8,9$, 2,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,98-1,54 (m, 12H), 1,53-1,18 (m, 7H), 1,07 (s, 3H), 0,82 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,75 (s, 3H).

20

Ejemplo 6: Síntesis de ácido 1 β ,3 β ,7 α ,12 α -tetrahidroxi-5 β -colan-24-oico.

25 (a) 1 β ,3 β -Dihidroxi-7 α ,12 α -diacetoxi-5 β -colan-24-oato de metilo.

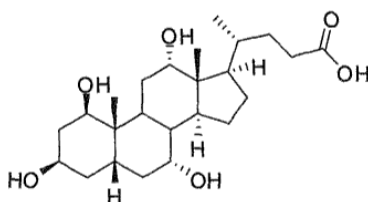


30

35

La hidroxicetona obtenida según Tohma M. y col, *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34 (7), 2.890-2.899 (100 mg, 0,19 mmol) se redujo en presencia de NaBH_4 (7,5 mg, 0,19 mmol) en THF (4 ml) a TA. Después de 10 minutos el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera para proporcionar el material bruto que consistía en dos manchas en la TLC en relación aproximadamente 1:1 correspondientes al epímero 3 β deseado ($R_f=0,48$, EtOAc 100%) y el epímero 3 α ($R_f=0,25$, EtOAc 100%). La purificación por cromatografía ultrarrápida (Hexanos/EtOAc 40:60) proporcionó el 3 β -diol deseado (40 mg, 39,8 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,07 (ta, $J=2,8$, 1H), 4,94 (dd, $J=6,3$, 3,6 Hz, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,40-2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03-1,64 (m, 8H), 1,63-1,54 (m, 6H), 1,53-1,23 (m, 4H), 1,18-1,00 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,81 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 0,75 (s, 3H).

(b) ácido 1 β ,3 β ,7 α ,12 α -tetrahidroxi-5 β -colan-24-oico



40

El 3 β -diol obtenido en la etapa (a) (40 mg, 0,077 mmol) se añadió a una mezcla de MeOH/ H_2O (3:2, 3 ml) que contenía NaOH (31 mg, 0,77 mmol). La mezcla se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ y, después de 13 h se enfrió a TA, y el exceso de base se neutralizó añadiendo resina de intercambio catiónico DOWEX® 50WX2, 50-100, hasta pH

neutro/ligeramente ácido. La resina se sacó por filtración, se lavó con H₂O/MeOH (50:50) y el disolvente se separó bajo presión reducida para dar el 1β,3β-tetraol deseado (27 mg, 83 %). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,06 (ta, J=2,8, 1H), 3,94 (ta, J=2,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,64 (ta, J=14,2 Hz, 1H), 2,33 (ddd, J=14,8, 9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,20 (dd, J=9,4, 7,0 Hz, 1H), 2,16-1,71 (m, 12H), 1,71-1,22 (m, 6H), 1,19-1,02 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 7: Represión de la actividad del ROR gamma usando un ensayo de luciferasa.

Se ensayó 1β,3α,7α,12α-tetrahidroxi-5β-colan-24-oato (en el presente documento también denominado tetraol o compuesto tetraol) para su capacidad de inhibir la actividad transcripcional del RORγ usando un ensayo de luciferasa dual (Figura 1), en el cual se ensayó la activación del promotor de la matriz-metaloproteinasa 3 (MMP3), que es un gen diana de RORγ, por RORγ en presencia de diferentes concentraciones del compuesto 1. Las células preadipocitos 3T3L1 se transfirieron con el gen indicador un vector de expresión para RORγ así como vector de normalización que expresa luciferasa de renilla. Las células se trataron después de la infección con diferentes cantidades de RORγ oscilando de 1 a 25 nM. Las células se sometieron a lisis 24 h después del tratamiento con el compuesto tetraol y se midió la actividad de la luciferasa de luciérnaga así como de renilla. La represión de la actividad de RORγ se calculó a partir de la relación de la luciferasa de luciérnaga y de renilla. El análisis del compuesto tetraol en un ensayo de actividad muestra una reducción dosis dependiente de la actividad del ROR gamma. Esto se ilustra en la Figura 2, la cual claramente muestra que la inhibición relativa (IR, eje y) es descendiente con concentración creciente del compuesto tetraol (conc en nM, eje x).

Ejemplo 8: Eficacia de prevención *in vivo*

Para ensayar la eficacia *in vivo* del compuesto tetraol se alimentaron ratones con una dieta rica en grasas (60 % de calorías derivadas de la grasa) durante 6 semanas. La dieta se complementó con 0,1 % o 0,01 % de compuesto tetraol (A y B, respectivamente, en la Figura 3). Los ratones que recibieron solamente dieta rica en grasas (E en la Figura 3) y los ratones que recibieron dieta rica en grasas complementada con ácido cólico al 0,1 % (C en la Figura 3) y ácido cólico al 0,01 % (D en la Figura 3), respectivamente sirvieron como control.

La Figura 3 claramente muestra que el tratamiento de ratones con el compuesto tetraol conducía a una mejora espectacular en la sensibilidad a insulina a cualquier concentración, medido por un ensayo de tolerancia a insulina.

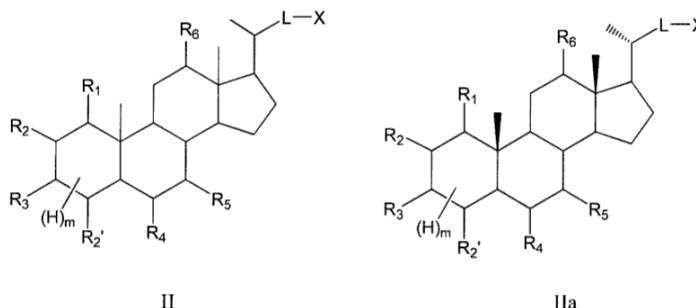
Ejemplo 9: Eficacia terapéutica *in vivo*.

Para ensayar la eficacia terapéutica *in vivo* del compuesto tetraol se alimentaron ratones con una dieta rica en grasas (60 % de calorías derivadas de la grasa) durante 6 semanas. Después, los ratones obesos/resistentes a insulina se alimentaron con una dieta complementada con o bien 0,01 % de tetraol o 0,01 % de ácido cólico durante o bien 6 o 12 semanas (tetraol al 0,01 % y AC al 0,01 %, respectivamente, en las Figuras 4 y 5).

Las Figuras 4 y 5 claramente muestran que el tratamiento de ratones resistentes a insulina obesos con tetraol conducía con el tiempo a una mejora espectacular en la sensibilidad a insulina, medido por los niveles de glucosa circulante (Fig. 4) e insulina (Figura 5): gluc=niveles de glucosa en mM; ins=niveles de insulina en pg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso como modulador del receptor ROR gamma que tiene la fórmula II y sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente que tienen fórmula IIa,



5

en donde

10 R_1, R_2 , son independientemente entre sí H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R_1, R_2 forman un grupo epoxi junto con los átomos C a los que están unidos;

R_2 es H, hal,

15 R_4, R_5 son independientemente entre sí H, hal, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_a$, $-CONR_aR_b$, oxo, tio en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6);

15 L es un grupo de enlace, tal como alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido o sustituido por al menos un CN, hal, OH, NR_aR_b , $COOR_a$, NO_2 , y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-NR_a-$, $-NR_a-CO-$, $-CO-NR_a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo C(1-6),

20 X es H, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es $-H$, $-alquilo$ (C1-6), $-NH-(CH_2)_n-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_p-SO_3R_a$, en donde n, p son 1, 2 o 3 y R_a es $-H$ o $-alquilo$ (C1-6);
m es 0 a 5.

25 en donde R_3 y R_6 son $-OR_a$, en donde R_a es H o alquilo C(1-6) y dicho compuesto es para su uso en el tratamiento o la prevención, la supresión o la mejora de la diabetes tipo II y/o enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo II en un sujeto que lo necesita, en concreto baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina y/o hiperglucemia.

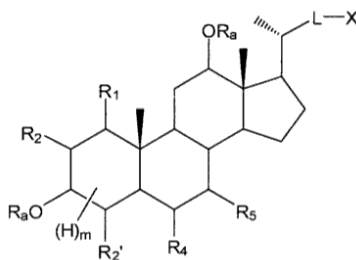
30 2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 en donde L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, preferiblemente alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado.

35 3. Un compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es H, $-OR_a$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$, en donde R_a es H o alquilo (C1-6) y R_c es $-H$, $-alquilo$ (C1-6), $-NH-CH_2-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_2-SO_3R_a$, en donde R_a es $-H$ o $-alquilo$ (C1-6).

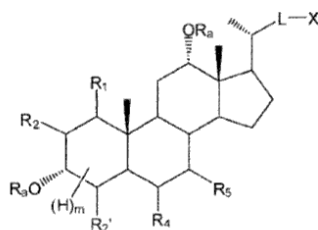
40 4. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde $-L-X$ es $-alquil$ (C1-6)- $COOR_a$, más preferiblemente $-(CH_2)_2-COOR_a$, en donde R_a es $-H$ o $-alquilo$ (C1-6).

5. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde R_2 es H o hal.

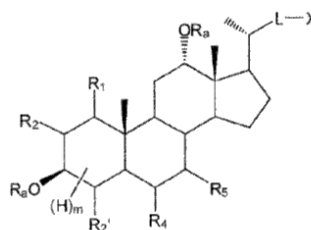
45 6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula IIIg y todas sus sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables, preferiblemente compuestos de fórmulas IIIi₁ y IIIi₂,



IIIg



IIIi₁



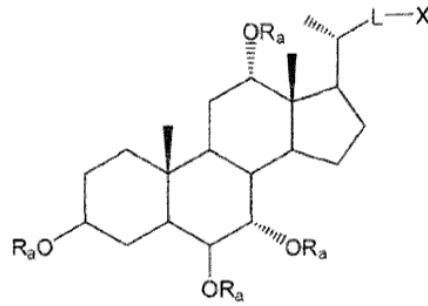
IIIi₂

en donde

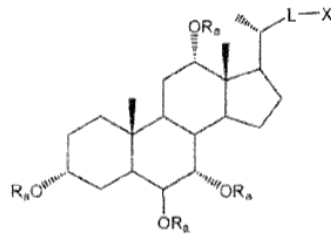
- 5 R₁ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₁ forma un grupo epoxi junto con R₂ y los átomos C a los que R₁, R₂ están unidos;
- 10 R₂ es H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, preferiblemente H o hal, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6), o R₂ forma un grupo epoxi junto con R₁ y los átomos C a los que R₁, R₂ están unidos;
- 15 R₄, R₅ son independientemente entre sí H, hal, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_a, -CONR_aR_b, oxo, tio, preferiblemente H, oxo, -OR_a, -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6); R₂ es H o hal,
- 20 L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de -O-, -CO-, -CO-O;
- X es H, -OR_a, -SR_a, -NR_aR_b, -COOR_c, -CONR_aR_c; en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es -H, -alquilo (C1-6), -NH-(CH₂)_n-CO₂R_a o -NH-(CH₂)_p-SO₃R_a, en donde n, p son 1, 2, o 3 y R_a es -H o -alquilo (C1-6);
- R_a es -H o -alquilo (C1-6);
- R_a es -H o -alquilo C(1-6);
- m es 0 a 5,

dicho compuesto es para su uso en el tratamiento o la prevención, la supresión o la mejora de la diabetes tipo II y/o enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo II en un sujeto que lo necesita, en concreto baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina y/o hiperglucemia.

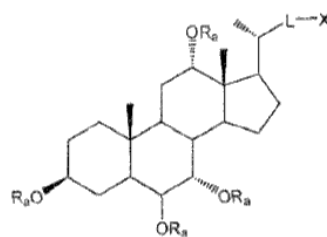
7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula V y todas sus sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables preferiblemente que tiene las fórmulas Va y Vb,



VIa



VIa₁



VIa₁

en donde

- 5 L es un alquilo C(1-12) de cadena lineal o ramificado, el cual está no sustituido y en donde uno o más de los grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados independientemente por un grupo seleccionado de $-O-$, $-CO-$, $-CO-O-$, preferiblemente alquilo C(1-6) de cadena lineal o ramificado,
 10 R_a es H o alquilo C(1-6),
 X es H, $-OR_a$, $-SR_a$, $-NR_aR_b$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$, en donde R_a y R_b son independientemente entre sí H o alquilo (C1-6) y R_c es $-H$, $-alquilo$ (C1-6), $-NH-(CH_2)_n-CO_2R_a$ o $-NH-(CH_2)_p-SO_3R_a$, en donde n, p son 1, 2 o 3 y R_a es $-H$ o $-alquilo$ (C1-6), preferiblemente H, $-OR_a$, $-COOR_c$, $-CONR_aR_c$,

dicho compuesto es para su uso en el tratamiento o la prevención, la supresión o la mejora de la diabetes tipo II y/o enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo II en un sujeto que lo necesita, a saber baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina y/o hiperglucemia.

- 15 10. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente al menos un agente terapéuticamente activo adicional, para su uso en el tratamiento o la prevención, la supresión o la mejora de la diabetes tipo II y/o enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo II en un sujeto que lo necesita, que son baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina y/o hiperglucemia.

- 20 11. Kit que comprende al menos un compuesto o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10.

25

Figura 1:

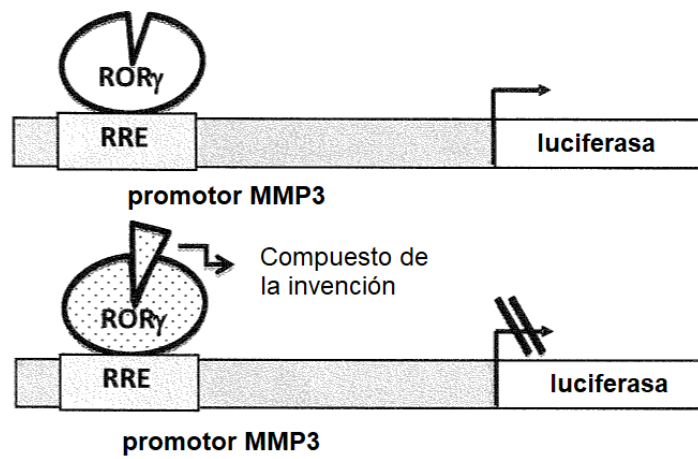


Figura 2:

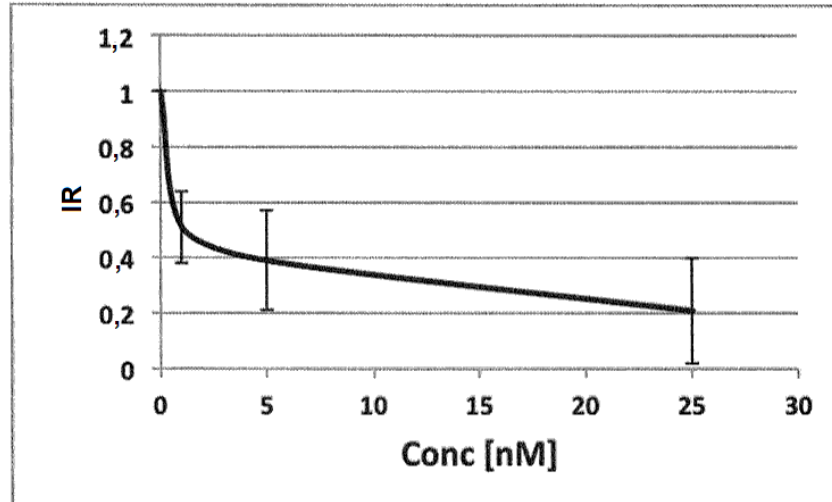


Figura 3:

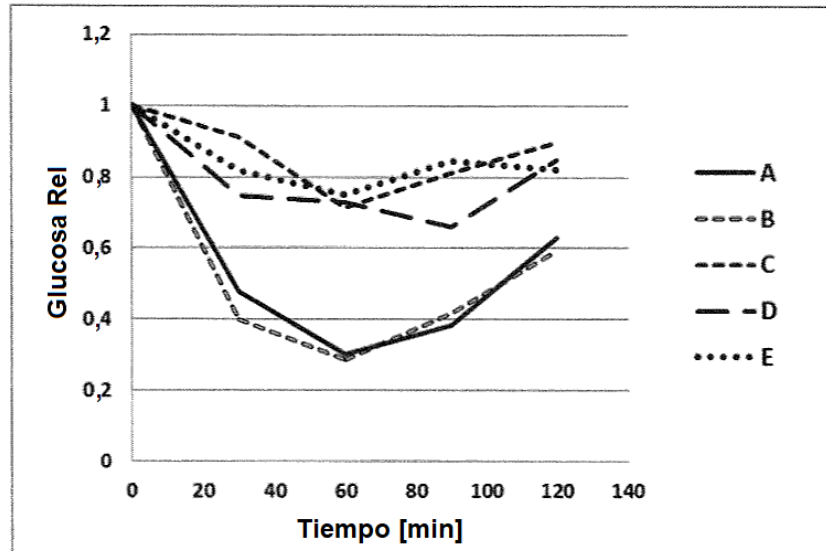


Figura 4

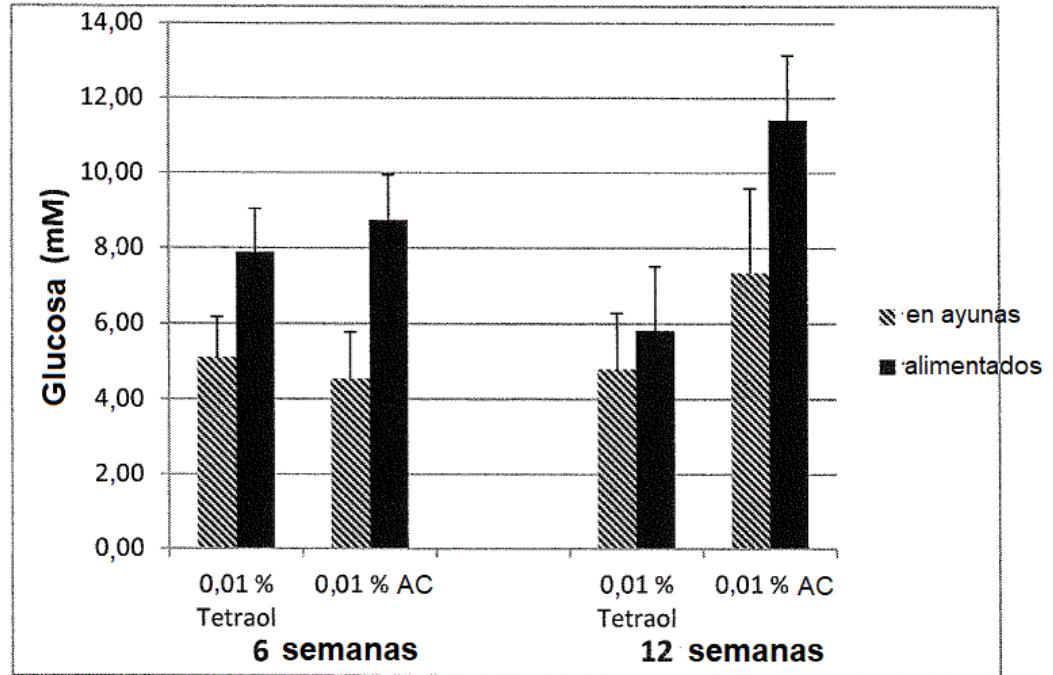


Figura 5

