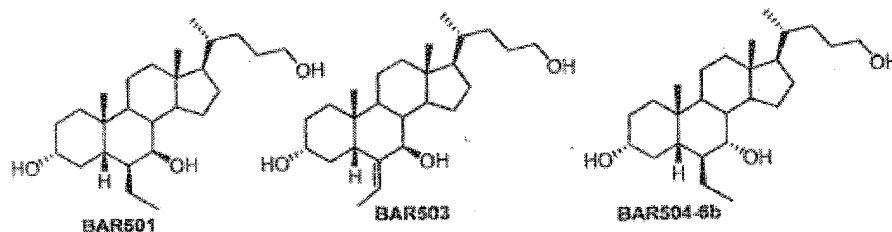


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39881 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/575; A61P 1/16;
C07J 9/00; C07J 41/00;
C07J 31/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **39881**
- (22) Date de Dépôt : **28.05.2015**
- (30) Données de Priorité : **29.05.2014 IT FI20140130**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/061802 28.05.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15731260.4
- (71) Demandeur(s) : **Bar Pharmaceuticals S.r.l., Via Sicilia, 2 42124 Reggio Nell'Emilia (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **ZAMPELLA, Angela ; FIORUCCI, Stefano**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE CHOLANE À UTILISER DANS LE TRAITEMENT ET/OU LA PRÉVENTION DE MALADIES MÉDIÉES PAR FXR ET TGR5/GPBAR1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés possédant des squelettes cholane de formule (I), lesdits composés étant destinés à être utilisés dans le traitement et/ou la prévention de maladies médiées par FXR et TGR5/GPBAR1.

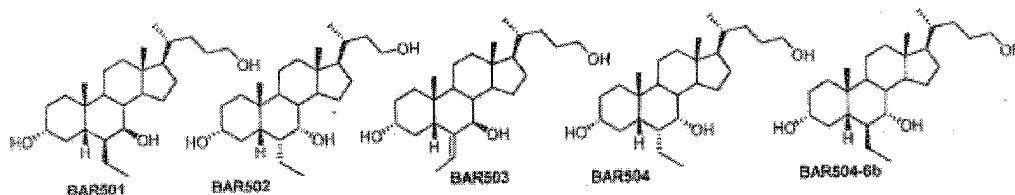
Revendications

1. Composé choisi dans le groupe constitué par :



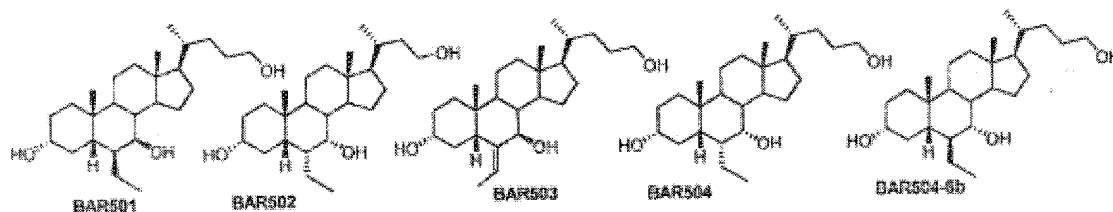
2. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant le 6 β -éthyl-3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-ol.

3. Composé pour utilisation comme médicament, ledit composé étant choisi dans le groupe constitué par



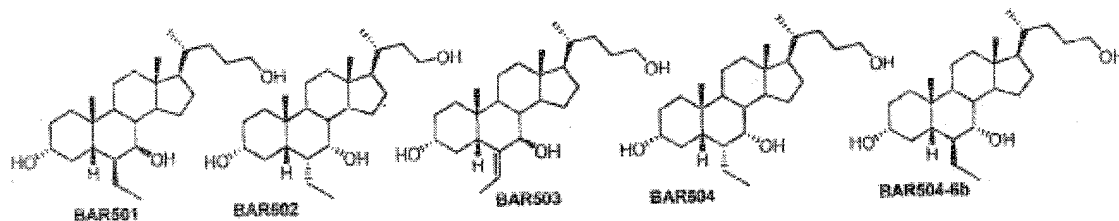
4. Composé pour utilisation comme médicament, selon la revendication 3, ledit composé étant choisi dans le groupe constitué par le 6 β -éthyl-3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-ol et le 6 α -éthyl-3 α ,7 α -dihydroxy-24-nor-5 β -cholan-23-ol.

5. Composé pour utilisation, comme modulateur de FXR et/ou de TGR5/GPBAR1, dans la prévention et/ou le traitement de troubles gastrointestinaux, des maladies du foie, des maladies cardiovasculaires, de l'athérosclérose, des maladies métaboliques, des maladies infectieuses, du cancer, des troubles rénaux, des troubles inflammatoires et des troubles neurologiques, ledit composé étant choisi dans le groupe constitué par

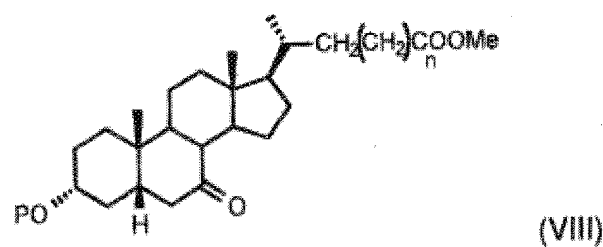


6. Composition pharmaceutique comprenant un composé choisi dans le groupe constitué par BAR501, BAR503 et BAR504-6b tels que définis dans la revendication 1 et au moins un autre ingrédient pharmaceutique.

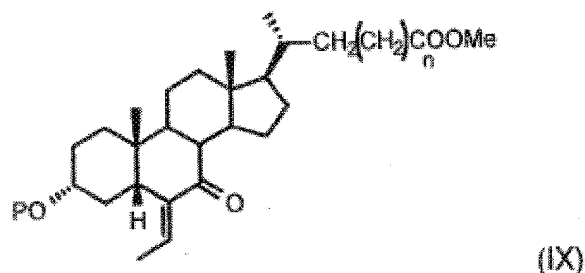
7. Procédé pour préparer un composé choisi dans le groupe constitué par



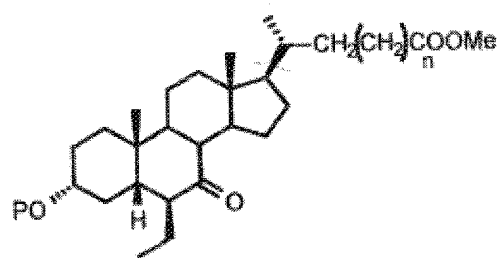
ledit procédé comprenant le fait de soumettre un composé de formule (VIII) à une condensation d'aldol, mettant ainsi en contact un composé de formule (VIII)



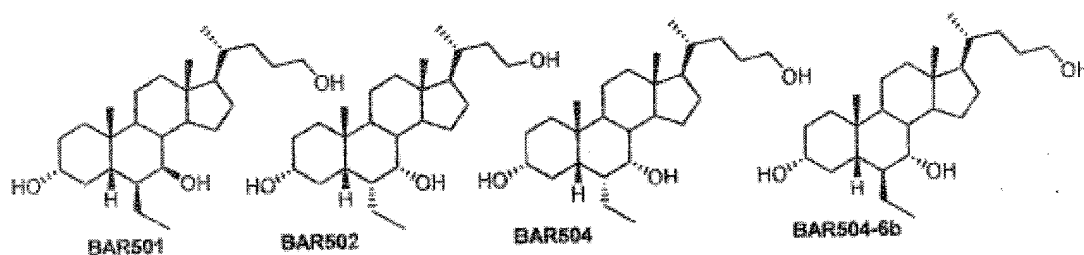
dans laquelle n est 0 ou 1, P est un groupe protecteur d'hydroxyle, avec un alkyl lithium, tel que nBuLi, et ensuite avec de l'acétaldéhyde, de préférence en présence aussi de BF₃(OEt)₂, pour obtenir un composé de formule (IX)



dans laquelle n et P sont tels que décrits ci-dessus, et puis le fait de soumettre le composé de formule (IX) à une hydrogénation catalytique, pour obtenir un composé de formule (X)

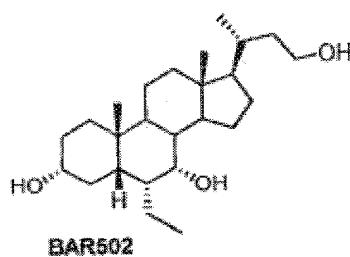


8. Procédé selon la revendication 7, pour préparer un composé choisi dans le groupe constitué par

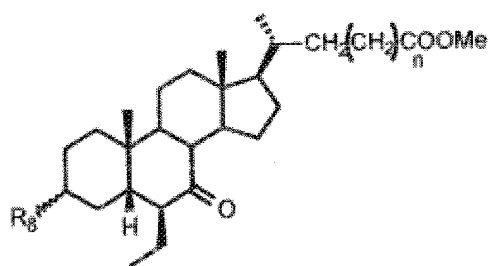


dans lequel le composé de formule (X) est soumis à une réduction du carbonyle en C7 en mettant le composé de formule (X) en contact avec NaBH_4 ou $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ pour obtenir un mélange d'alpha-OH et de bêta-OH en C7 ; et ensuite soumis à un traitement avec LiBH_4 qui réduit complètement la fonction ester de méthyle sur la chaîne latérale en $-\text{CH}_2\text{OH}$.

9. Procédé pour préparer un composé de formule

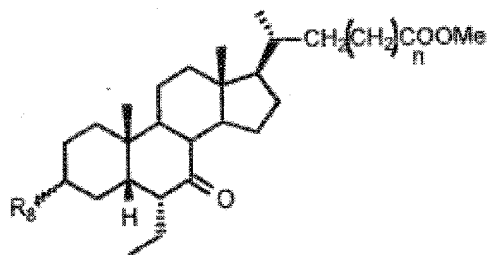


ledit procédé comprenant la mise en contact avec MeONa/MeOH d'un composé de formule (XIV)



(XIV)

dans laquelle n est 0, R_8 est OAc, pour obtenir l'épimérisation du stéréocentre en C6, en obtenant ainsi un composé de formule (XI)



(XI)

dans lequel le traitement avec MeONa/MeOH permet simultanément l'hydrolyse du groupe acétoxy en C3

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel une réduction du carbonyle en C7 est obtenue en mettant en contact un composé de formule (XI) ou un composé correspondant ayant un COOH dans la chaîne latérale, avec LiBH_4 , en obtenant presque exclusivement $\alpha\text{-OH}$ en C7 ; dans lequel le traitement avec LiBH_4 réduit simultanément, si elle est présente, la fonction ester de méthyle sur la chaîne latérale en $-\text{CH}_2\text{OH}$ et déprotège OAc s'il est présent en C3.