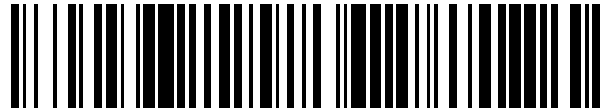


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 725**

21 Número de solicitud: 201830220

51 Int. Cl.:

**C07J 17/00** (2006.01)

**C07J 9/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**07.03.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**13.09.2019**

71 Solicitantes:

**MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)**

**César Martinell i Brunet 12 A**

**08191 Rubí (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**BERNABEU MARTÍNEZ, María Del Carmen;**

**JIMENEZ ALONSO, Oscar;**

**DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia ;**

**GABOARDI, Mauro y**

**CASTALDI, Graziano**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Síntesis de ácido obeticólico e intermedio de síntesis**

57 Resumen:

Síntesis de ácido obeticólico e intermedio de síntesis. La presente invención se relaciona con un nuevo intermedio para la síntesis de ácido obeticólico, compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo, con su procedimiento de obtención, así como al uso de dicho intermedio en la síntesis de ácido obeticólico.

**ES 2 724 725 A1**

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de ácido obeticólico e intermedio de síntesis

5 **Campo de la invención**

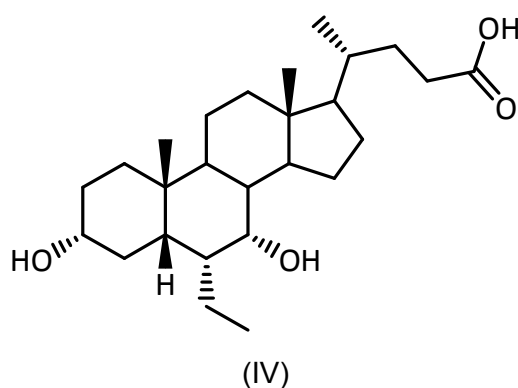
La presente invención se relaciona con un nuevo intermedio para la síntesis de ácido obeticólico, con el uso de dicho intermedio en la síntesis de dicho ácido obeticólico, así como el procedimiento de obtención de este nuevo intermedio.

10

**Antecedentes de la invención**

El ácido obeticólico (OCA) o ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -etil-5 $\beta$ -colan-24-oico o compuesto de fórmula (IV) en la presente invención, es un derivado 6 $\alpha$ -etilado del ácido biliar chenodeoxicólico (CDCA). La estructura química del ácido obeticólico se muestra a continuación.

15



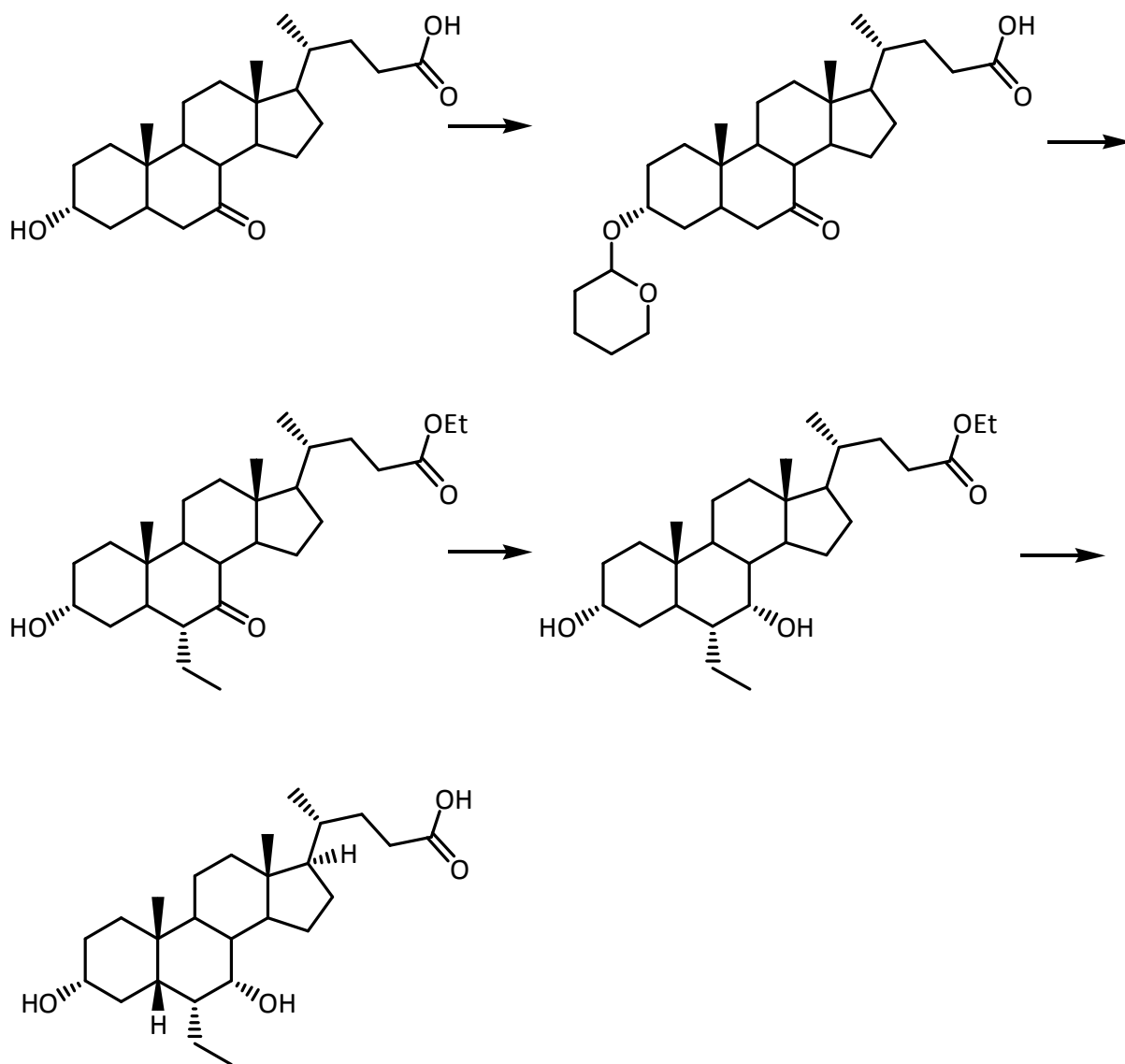
20

El ácido obeticólico es un ligando del receptor X farnesoide (FXR), que se utiliza en el tratamiento de la colangitis biliar primaria y está en desarrollo para el tratamiento de otras enfermedades hepáticas.

25 El ácido obeticólico y su procedimiento de síntesis se divulga en el documento WO 02/072598 A1. La ruta sintética comprende: la protección del grupo hidroxilo en posición C3 del ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colan-24-oico con un grupo tetrahidropiraniolo para dar ácido 3 $\alpha$ -tetrahidropiraniolo-7-ceto-5 $\beta$ -colan-24-oico, alquilación del carbono en posición C6 y esterificación del grupo carboxílico con bromuro de etilo y desprotección del grupo

30 tetrahidropiraniolo para dar 3 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -etil-7-ceto-5 $\beta$ -colan-24-oato de etilo, reducción del

grupo cetona en posición C7 a hidroxilo con borohidruro sódico para dar ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -etil-5 $\beta$ -colan-24-oato de etilo y finalmente desprotección del grupo éster para rendir el ácido obeticólico.

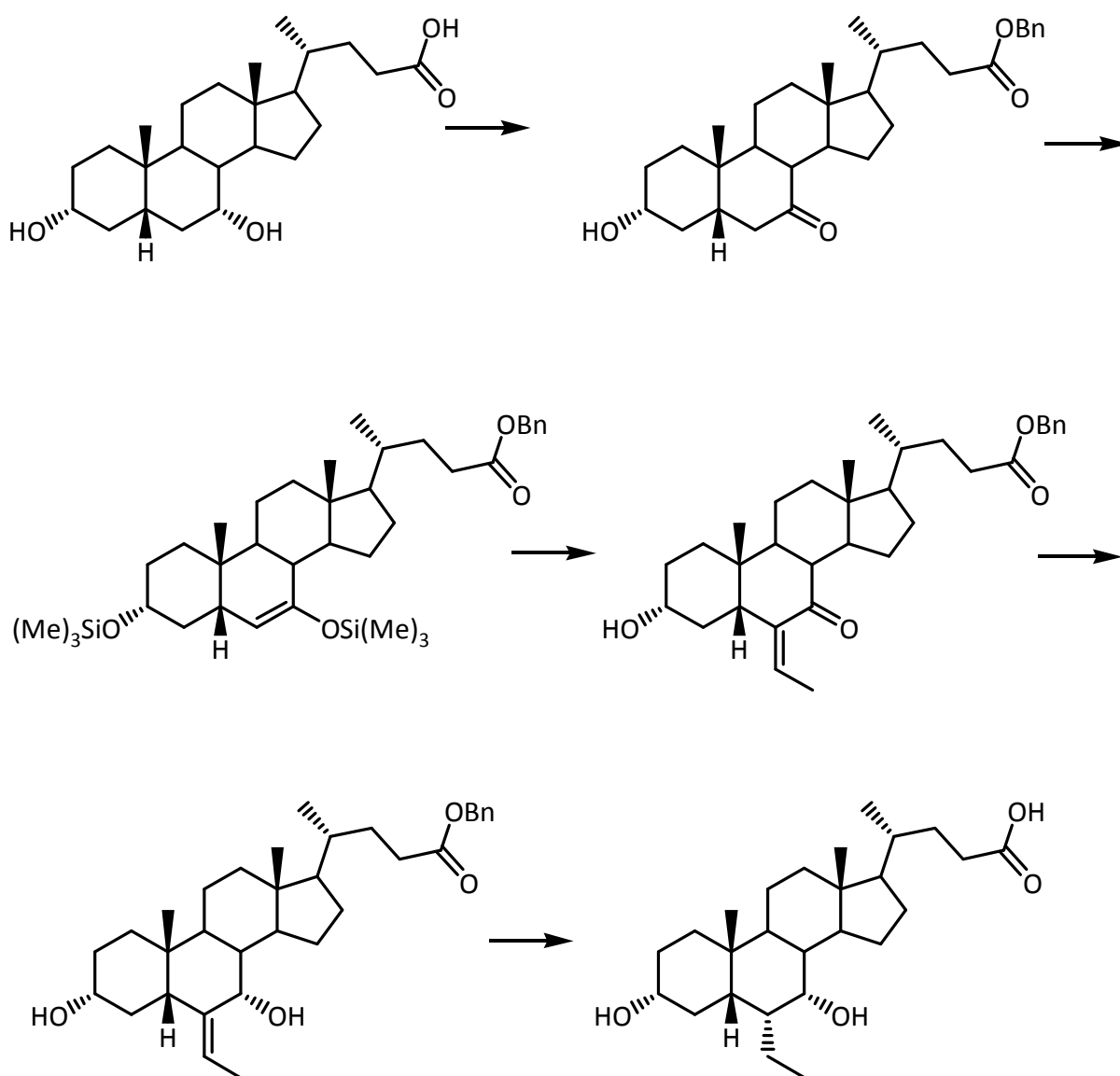


El problema de esta ruta sintética es el bajo rendimiento (3%) y que además implica múltiples etapas de purificación por cromatografía de columna, lo cual dificulta su puesta en práctica a escala industrial.

10

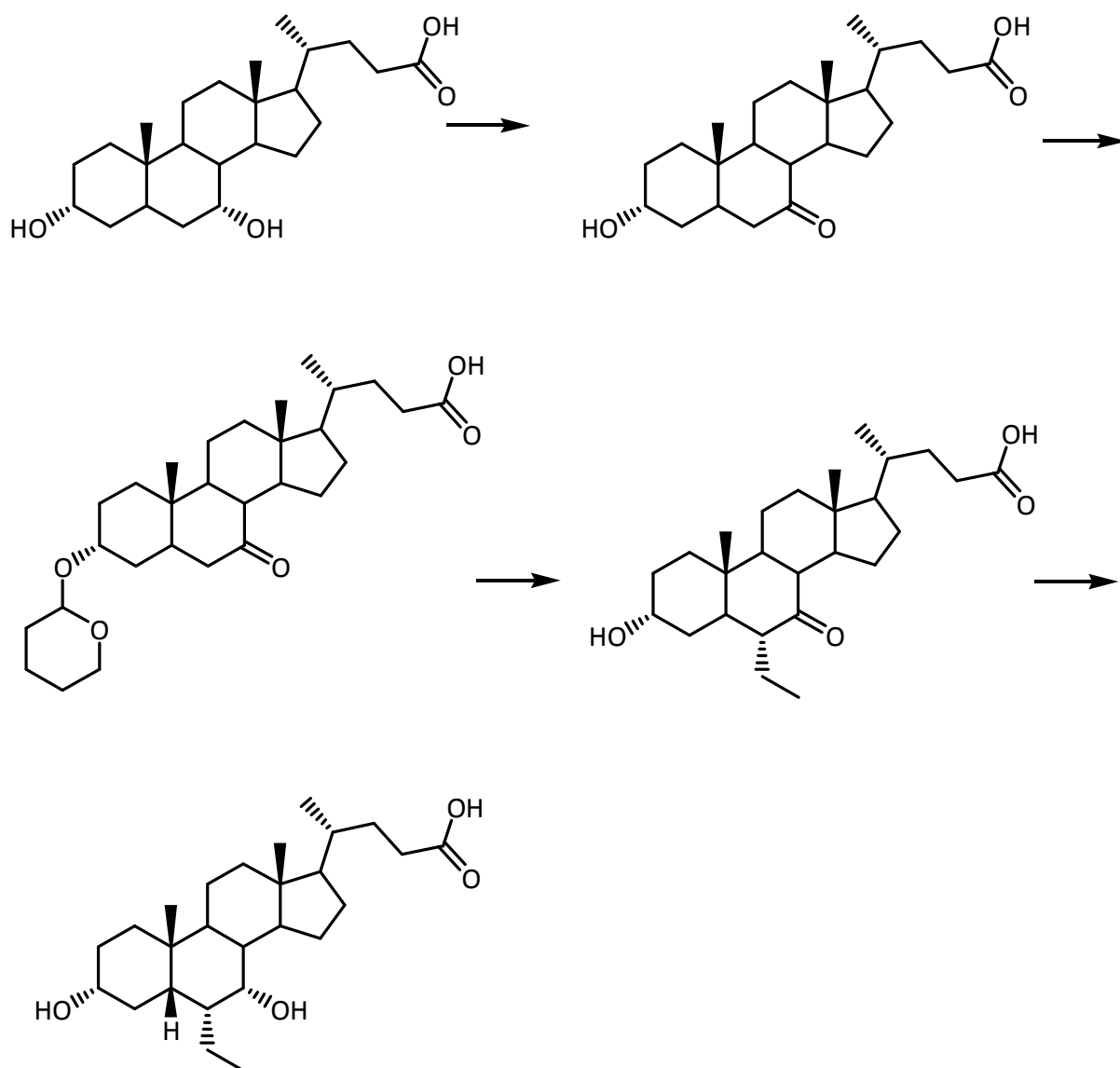
Zampella et al. [*J. Med. Chem.*, 2012, 55, 84-93] divulgan otra ruta de síntesis del ácido obeticólico que comprende la oxidación de ácido chenodeoxicólico (CDCA) con una disolución de hipoclorito sódico/NaBr y bromuro de tetrabutilamonio en una mezcla de metanol/ácido acético/agua/acetato de etilo como disolvente, seguido de benzilación del

ácido carboxílico en posición C24, para dar el éster bencílico del ácido 7-cetoliticólico. A continuación se genera el sililenol éter seguida de adición aldólica con acetaldehído en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para dar 3 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -etilinden-7-ceto-5 $\beta$ -colan-24-oato de etilo. Después, llevan a cabo la reducción selectiva de la cetona en posición C7 con  $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$  en una mezcla de THF/metanol y posteriormente hidrogenación del doble enlace exocíclico junto con la eliminación del grupo protector bencilo para dar el ácido obeticólico.



10 El rendimiento de esta ruta de síntesis es del 32%. Pese a haber mejorado el rendimiento, esta vía sintética todavía implica varias etapas de purificación por cromatografía de columna, por lo que no resulta adecuada para su implementación industrial.

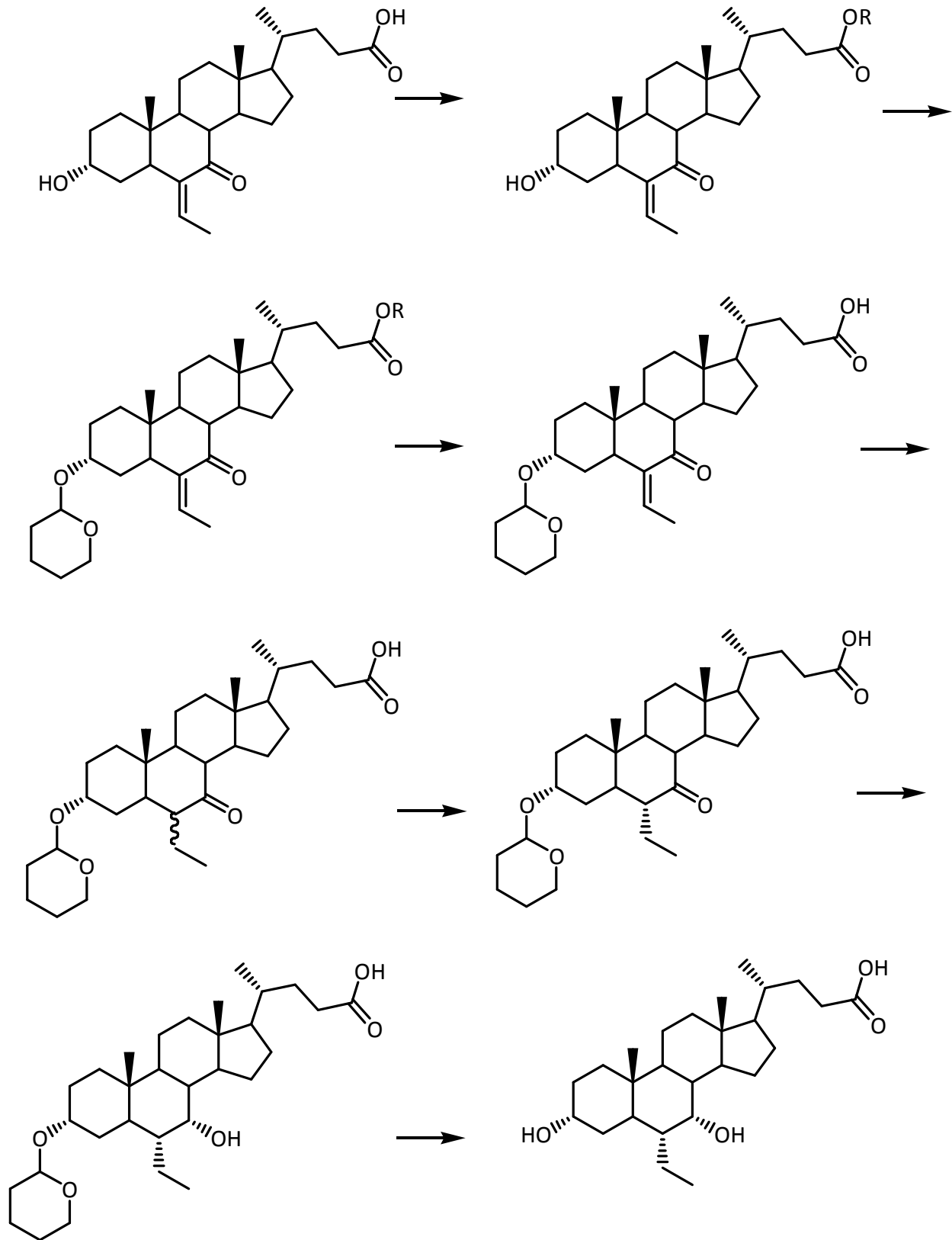
El documento US 8338628 B2 divulga un procedimiento de obtención de ácido obeticoólico que comprende las etapas de oxidar el hidroxilo en posición C7 del CDCA a un grupo cetona con clorocromato de piridinio, protección del hidroxilo en posición C3 con un grupo tetrahidropiraniilo, alquilación del carbono en posición C6 con yoduro de etilo y desprotección del grupo tetrahidropiraniilo, y finalmente reducción del grupo cetona en posición C7 a hidroxilo con borohidruro sódico para dar el ácido obeticoólico, según se muestra a continuación.



10

No obstante, esta vía sintética también incluye varias etapas de purificación por cromatografía de columna, por lo que no resulta adecuada para su implementación industrial.

El documento CN 107400154 A divulga el siguiente procedimiento de síntesis para la obtención del ácido obeticólico, en donde R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>:



De manera similar al procedimiento anterior, CN 106589039 A también divulga un procedimiento de síntesis de ácido obeticólico en donde se utilizan intermedios que tienen un éster metílico como grupo protector del ácido carboxílico y/o un tetrahidropiraniolo (THP) como grupo protector del hidroxilo en posición C3.

5

En estos dos últimos procedimientos sintéticos descritos en CN 107400154 A y CN 106589039 A se aíslan los intermedios obtenidos en cada una de las etapas, lo cual supone una desventaja para llevar a cabo el procedimiento de manera industrial.

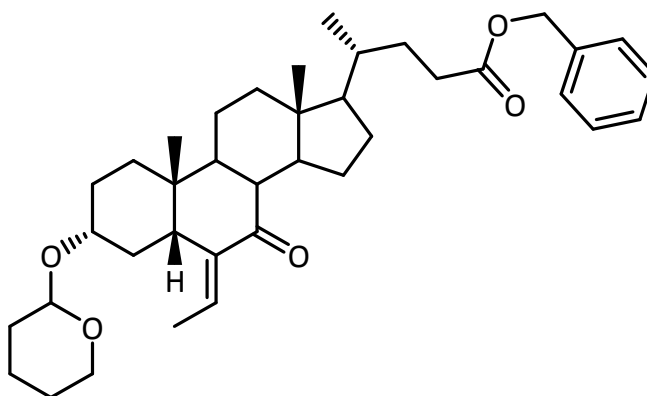
10 Por tanto, existe en el estado de la técnica una necesidad de procedimientos alternativos para la síntesis de ácido obeticólico que presenten mejoras con respecto a los ya existentes, por ejemplo mejoras en cuanto al rendimiento, la pureza, el número de etapas independientes que impliquen aislar los intermedios obtenidos y/o la pureza del ácido obeticólico.

15

### Sumario de la invención

Los inventores han descubierto un nuevo procedimiento de síntesis de ácido obeticólico que permite la obtención del precursor del ácido obeticólico (el compuesto de fórmula (III)) en un solo recipiente de reacción y sin la necesidad de aislar los intermedios de síntesis. De este modo, los inventores logran reducir el número de etapas independientes que implican aislar los intermedios obtenidos así como las correspondientes etapas de purificación, logrando buenos rendimientos y elevada pureza. Este procedimiento utiliza el compuesto de fórmula (I) como intermedio clave:

25

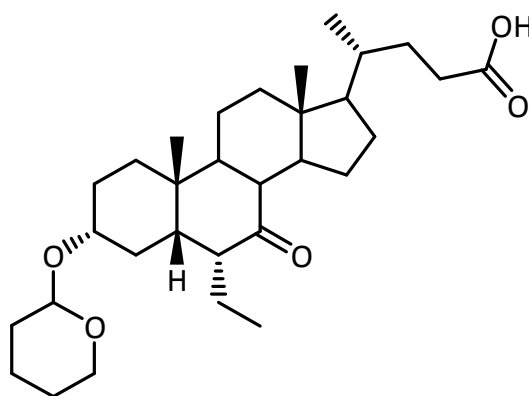


(I).

Por ello, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo.

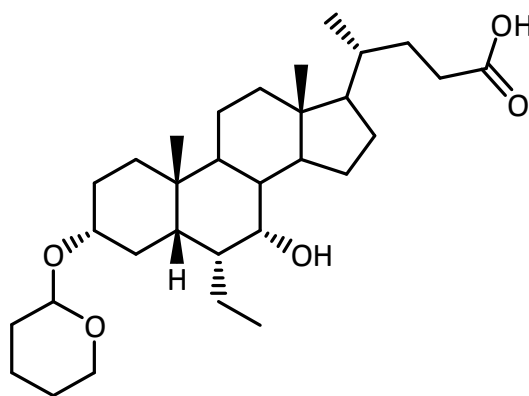
En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico, en particular en donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico comprende las siguientes etapas:

- (a) tratar el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador, para dar una sal del compuesto de fórmula (II)



(II);

- (b) tratar la sal del compuesto de fórmula (II) con borohidruro sódico para dar una sal del compuesto de fórmula (III)

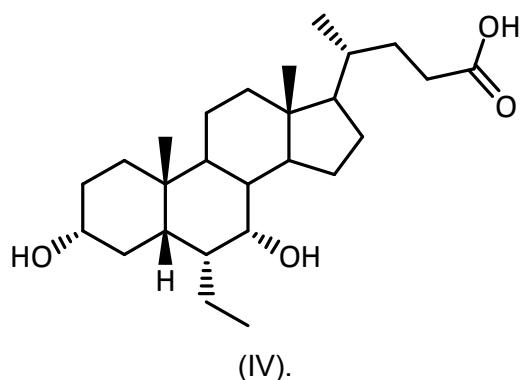


(III);

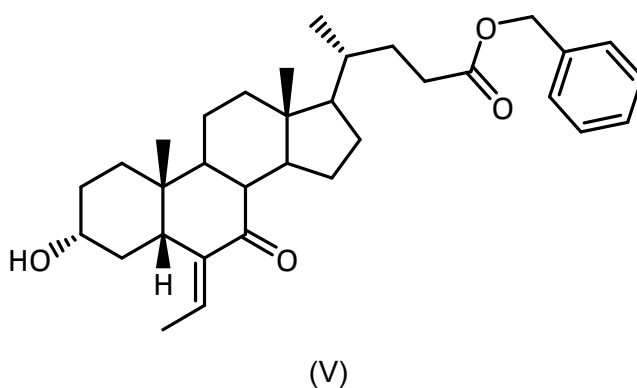
- (c) opcionalmente tratar la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de entre 4 y 6 para dar el compuesto de fórmula (III); y

- (d) tratar la sal del compuesto de fórmula (III) o el compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de entre 0 y 3 para dar el ácido obeticólico de fórmula (IV)





En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento de  
 5 preparación de un compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo que  
 comprende tratar un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 2,3-  
 dihidropirano en presencia de un ácido.



10

### Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de la forma amorfa del  
 ácido obeticólico obtenida en el ejemplo 8.

15

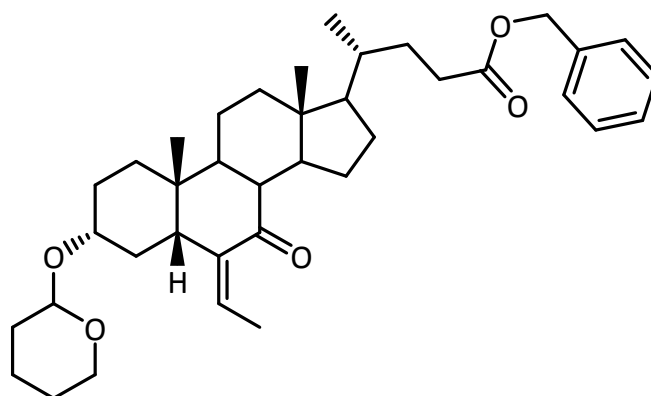
La figura 2 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido de la forma amorfa del  
 ácido obeticólico obtenida en el ejemplo 8.

La figura 3 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido de ácido 3 $\alpha$ -  
 20 tetrahidropirani-6 $\alpha$ -etil-7 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colánico obtenido en el ejemplo 7.

### Descripción detallada de la invención

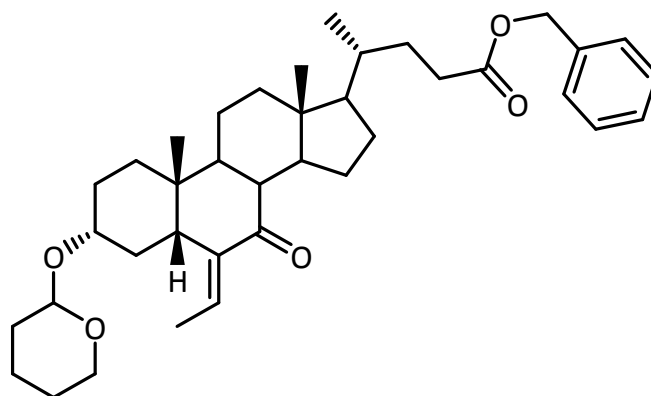
El primer aspecto de la presente invención se relaciona con el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo.

El término "isómero geométrico" hace referencia a estereoisómeros que difieren únicamente en la posición de los sustituyentes ligados a un doble enlace, en el presente caso, el doble enlace exocíclico del compuesto de fórmula (I). Los posibles isómeros geométricos son el *cis* (*E*) y el *trans* (*Z*).



(*Z*)-(I) o *cis*-(I)

10

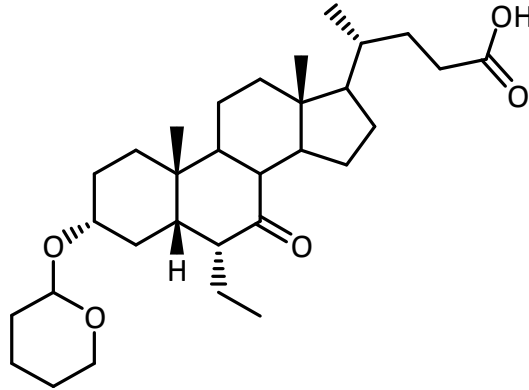


(*E*)-(I) o *trans*-(I)

En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) puede ser el isómero *Z*, el isómero *E* o una mezcla de dichos isómeros. Preferiblemente es el isómero *E*.

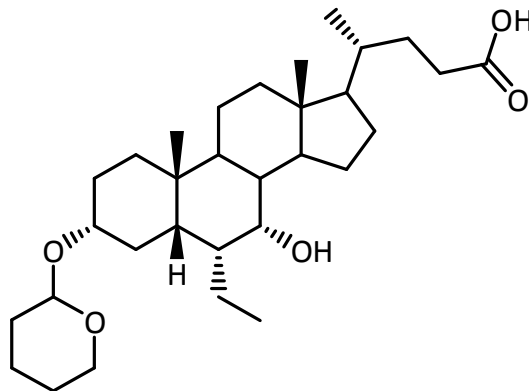
El segundo aspecto de la presente invención se relaciona con el uso del compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico, en particular en donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico comprende las siguientes etapas:

- (a) tratar el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador, para dar una sal del compuesto de fórmula (II)



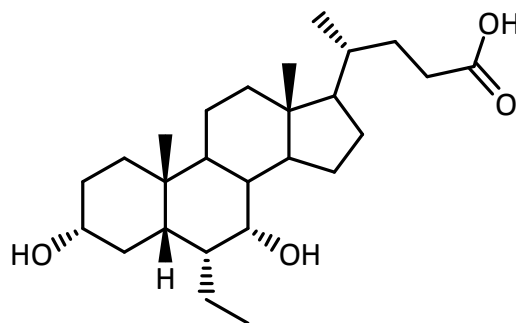
5 (II);

- (b) tratar la sal del compuesto de fórmula (II) con borohidruro sódico para dar una sal del compuesto de fórmula (III)



(III);

- 10 (c) opcionalmente tratar la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el compuesto de fórmula (III); y  
 (d) tratar la sal del compuesto de fórmula (III) o el compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 0 a 3 para dar el ácido obeticólico de fórmula (IV)



(IV).

15

La ventaja de la presente invención es que las etapas (a) y (b) se pueden realizar en un mismo recipiente de reacción sin necesidad de aislar los productos intermedios obtenidos, por lo que es especialmente conveniente para su implementación a nivel industrial. Tras las etapas (a) y (b) se obtiene el compuesto de fórmula (III) que es el precursor del ácido obeticólico.

En la etapa (a) se desprotege el grupo bencilo del compuesto de fórmula (I) o de un isómero geométrico del mismo, se reduce el doble enlace exocíclico en posición C6 y se epimeriza dicho carbono en posición C6 a la forma alfa ( $\alpha$ ), obteniéndose así una sal del compuesto de fórmula (II). Estas transformaciones se logran mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador.

Ejemplos de bases adecuadas para la etapa (a) son hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, preferiblemente hidróxido sódico.

La sal del compuesto de fórmula (II) está formada por el anión del ácido carboxílico (carboxilato) del compuesto de fórmula (II) y un catión que proviene de la base utilizada en la etapa (a). Por ejemplo, si la base es hidróxido sódico, la sal del compuesto de fórmula (II) es la sal sódica, si la base es hidróxido potásico la sal del compuesto de fórmula (II) es la sal potásica, y si la base es amoníaco la sal del compuesto de fórmula (II) es la sal amónica. Por ello, en una realización preferida, el catión se selecciona del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{NH}_4^+$ , preferiblemente  $\text{Na}^+$ .

En una realización particular, la base está mezclada con un disolvente seleccionado de agua, alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y mezcla de los mismos. Ejemplos de alcoholes  $\text{C}_1\text{-C}_3$  son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol. Preferiblemente la base está mezclada con agua, más preferiblemente la base es una disolución acuosa, en particular una disolución acuosa de hidróxido sódico.

En una realización preferida, en la etapa (a) se utilizan entre 1,5 y 2,5 moles de base (preferiblemente de hidróxido sódico) con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 1,5 y 2,1 moles, más preferiblemente entre 1,8 y 2,1 moles, más preferiblemente entre 1,9 y 2,1 moles, lo más preferido aproximadamente 2 moles.

En otra realización preferida, el catalizador de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en paladio sobre carbono, paladio en carbonato cálcico y óxido de platino, preferiblemente el catalizador es paladio sobre carbono.

5

En una realización particular, se realiza la etapa (a) a una temperatura entre 15 °C y 50 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 25 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 30 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 35 °C y 45 °C, preferiblemente entre 38 °C y 42 °C, más preferiblemente aproximadamente 40 °C. Trabajar en el rango de temperaturas de 35 °C a 45 °C es especialmente ventajoso ya que se reduce el contenido de impurezas.

En otra realización preferida, la etapa (a) se realiza a una presión de entre 4,5 y 5,5 bares, preferiblemente entre 4,5 y 5,2 bares, más preferiblemente entre 4,8 y 5,2 bares, aún más preferiblemente entre 4,8 y 5,0 bares, lo más preferido aproximadamente 5 bares. Trabajar en estos rangos de presiones también es especialmente ventajoso ya que se reduce el contenido de impurezas.

En una realización particular, el tratamiento con hidrógeno de la etapa (a) se mantiene entre 4 y 10 horas, preferiblemente entre 4 y 8 horas, más preferiblemente entre 4 y 6 horas, lo más preferido aproximadamente 5 horas.

En una realización preferida, la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Ejemplos de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol. Preferiblemente, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de la etapa (a) es metanol. En una realización preferida, se utilizan entre 5 y 15 ml de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> por cada gramo de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo, más preferiblemente entre 8 y 12 ml, aún más preferiblemente aproximadamente 10 ml.

En particular, la etapa (a) se realiza añadiendo primero la base, se trata la mezcla resultante con carbón activo y posteriormente se filtra la mezcla resultante mediante cualquier método convencional conocido por el experto en la materia, por ejemplo, mediante un filtro con tierras diatómeas, y después se realiza la hidrogenación.

En una realización particular, tras la hidrogenación se filtra la mezcla resultante para eliminar el catalizador. Dicho filtrado se puede realizar mediante cualquier método convencional conocido por el experto en la materia, por ejemplo, mediante un filtro con tierras diatomeas.

- 5 En una realización particular, tras la hidrogenación y la eliminación del catalizador se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante  
10 destilación a temperatura inferior a 40 °C y a presión reducida (a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura inferior a 40 °C, esta presión la determina fácilmente el experto en la materia).

Una vez obtenida la sal del compuesto de fórmula (II) en la etapa (a), se procede a realizar  
15 la etapa (b) de reducción del grupo cetona en posición C7 a grupo hidroxilo para dar una sal del compuesto de fórmula (III). La etapa (b) comprende el tratamiento de la sal del compuesto de fórmula (II) con borohidruro sódico para dar la sal del compuesto de fórmula (III).

- 20 La sal del compuesto de fórmula (III) está formada por el anión del ácido carboxílico (carboxilato) del compuesto de fórmula (III) y un catión que proviene de sal del compuesto de fórmula (II) y, si en los casos en que hay adicionalmente una base en el medio de reacción, el catión también puede provenir de dicha base, tal como explica más adelante en el presente documento. En una realización preferida, el catión se selecciona del grupo que  
25 consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{NH}_4^+$ , preferiblemente  $\text{Na}^+$ .

En una realización preferida, se utiliza entre 2 y 3,5 moles de borohidruro sódico con respecto a cada mol de sal de compuesto de fórmula (II), preferiblemente entre 2 y 3 moles, más preferiblemente entre 2,3 y 2,8 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 2,5  
30 moles. En una realización más preferida, se utiliza entre 2 y 3,5 moles de borohidruro sódico con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 2 y 3 moles, más preferiblemente entre 2,3 y 2,8 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 2,5 moles. Esta realización más preferida se aplica en particular cuando las etapas (a) y (b) se realizan en un mismo recipiente de reacción sin  
35 necesidad de aislar los productos intermedios obtenidos.

- En una realización preferida, la etapa (b) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, agua y mezclas de los mismos. Ejemplos de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, preferiblemente metanol. En una realización preferida el disolvente es una mezcla de metanol y agua, 5 preferiblemente una mezcla de metanol y agua con una razón de entre 4 y 6 volúmenes de metanol por cada volumen de agua, más preferiblemente entre 4,5 y 5,5 volúmenes de metanol por cada volumen de agua, aún más preferiblemente aproximadamente 5 volúmenes de metanol por cada volumen de agua.
- 10 En una realización particular, el disolvente es una mezcla de metanol y agua que contiene al menos un 80% en volumen de metanol respecto al volumen total de disolvente, preferiblemente la menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%.
- 15 En otra realización preferida, en la etapa (b) se utiliza entre 3,5 y 4,5 ml de disolvente por cada mmol de sal de compuesto de fórmula (II), más preferiblemente entre 3,75 y 4,25 ml, aún más preferiblemente aproximadamente 4 ml. En una realización más preferida, en la etapa (b) se utiliza entre 3,5 y 4,5 ml de disolvente por cada mmol de compuesto de fórmula (I), más preferiblemente entre 3,75 y 4,25 ml, aún más preferiblemente aproximadamente 4 20 ml. Esta realización más preferida se aplica en particular cuando las etapas (a) y (b) se realizan en un mismo recipiente de reacción sin necesidad de aislar los productos intermedios obtenidos. Utilizar estos volúmenes de disolvente es especialmente ventajoso ya que se reduce el contenido de impurezas.
- 25 En una realización preferida, la etapa (b) se realiza a una temperatura de entre 70 °C y 95 °C, preferiblemente entre 70 y 90 °C, más preferiblemente entre 75 °C y 90°C. En una realización particular, se mantiene dicha temperatura entre 2,5 y 4 horas, preferiblemente entre 2,5 y 3,5 horas, más preferiblemente aproximadamente 3 horas.
- 30 En una realización particular, en la etapa (b) también se añade una disolución de hidróxido sódico en agua, preferiblemente se añaden entre 0,05 y 0,2 moles de hidróxido sódico con respecto a cada mol de sal de compuesto de fórmula (II), preferiblemente entre 0,05 y 0,15 moles, más preferiblemente entre 0,08 y 0,12 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 0,1 moles. En una realización más preferida, se añaden entre 0,05 y 0,2 35 moles de hidróxido sódico con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 0,05 y 0,15 moles, más

preferiblemente entre 0,08 y 0,12 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 0,1 moles. Esta realización más preferida se aplica en particular cuando las etapas (a) y (b) se realizan en un mismo recipiente de reacción sin necesidad de aislar los productos intermedios obtenidos. En estas realizaciones preferidas, la sal del compuesto de fórmula (III) está formada por el anión del ácido carboxílico (carboxilato) del compuesto de fórmula (III) y un catión sodio.

En particular, la etapa (b) se realiza disolviendo el producto obtenido tras la etapa (a) en el disolvente de la etapa (b), preferiblemente calentando la mezcla obtenida a la temperatura descrita anteriormente para la etapa (b), seguido de adición del borohidruro sódico y opcionalmente la adición de la disolución de hidróxido sódico en agua.

En una realización particular, tras la reducción, es decir, tras el tratamiento con borohidruro sódico, se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión atmosférica, es decir a aproximadamente 1 atmósfera.

Tras la etapa (b) se puede realizar una etapa opcional, etapa (c), de tratamiento de la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el compuesto de fórmula (III).

Ejemplos de ácidos adecuados para la etapa (c) son ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfuroso y ácido oxálico. Preferiblemente el ácido utilizado en la etapa (c) es ácido fosfórico o ácido clorhídrico, más preferiblemente ácido fosfórico.

En una realización particular, el tratamiento con ácido de la etapa (c) se realiza a un pH de 4,5 a 5,5, más preferiblemente de aproximadamente 5.

Forma parte de la rutina habitual del experto en la materia determinar el valor de pH, por ejemplo mediante el uso de un pH-ímetro.

En una realización preferida la etapa (c) se lleva a cabo.



Preferiblemente, la etapa (c) comprende uno o más lavados con disolución acuosa del ácido, en particular de ácido fosfórico o de ácido clorhídrico, preferiblemente de ácido fosfórico. En particular, para dichos lavados con disolución acuosa ácida, se disuelve el producto en un disolvente orgánico adecuado como por ejemplo acetato de etilo. Aún más  
5 preferiblemente el producto obtenido se purifica adicionalmente mediante cristalización en alcano C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos de alcano C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineal, ramificado o cíclico son n-pentano, ciclohexano, isopentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, cicloheptano, n-octano, isooctano, preferiblemente n-heptano.

10 La siguiente etapa es la etapa (d) de obtención de ácido obeticólico (compuesto de fórmula (IV)) por desprotección de grupo tetrahidropiraniolo en el compuesto de fórmula (III) o en la sal del compuesto de fórmula (III). Esta etapa comprende tratar el compuesto de fórmula (III) o la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 0 a 3 para dar el ácido obeticólico de fórmula (IV).

15

Se puede utilizar cualquier ácido adecuado para la desprotección de grupos hidroxilo protegidos con un grupo tetrahidropiraniolo.

Ejemplos de ácidos adecuados para la etapa (d) son ácido clorhídrico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico, entre otros. Preferiblemente el ácido de la etapa (d) es ácido clorhídrico.

Preferiblemente, cuando se realiza la etapa (c), en la etapa (d) se utiliza entre 1 y 2 moles de ácido clorhídrico por cada mol de compuesto de fórmula (III), más preferiblemente entre  
25 1,2 y 2 moles, más preferiblemente entre 1, 4 y 1,8 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 1,5 moles.

En una realización preferida, la etapa (d) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en entre acetatos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cetonas, éteres  
30 cíclicos o lineales, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. Ejemplos de acetatos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> son acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y acetato de *terc*-butilo. Ejemplos de cetonas son acetona y metil-*iso*-butilcetona. Ejemplos de éteres cíclicos o lineales son dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano. En una realización más preferida el disolvente es una mezcla de acetona y agua. Preferiblemente, se utilizan entre 2,5 y 7,5 ml de acetona por  
35 cada mmol de compuesto de fórmula (III) o de sal de compuesto de fórmula (III), más preferiblemente entre 4 y 6 ml, aún más preferiblemente aproximadamente 5 ml.

Preferiblemente, se utilizan entre 0,5 y 2,5 ml de agua y/o de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> por cada mmol de compuesto de fórmula (III) o de sal de compuesto de fórmula (III), más preferiblemente entre 0,5 y 1,25 ml, más preferiblemente entre 0,5 y 1 ml, más preferiblemente entre 0,6 y 0,9 ml, aún más preferiblemente entre 0,75 y 0,85 ml.

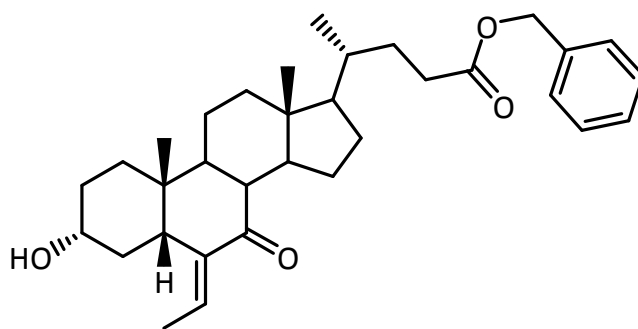
5

En otra realización preferida, la etapa (d) se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 30 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 25 °C.

En una realización particular, el tratamiento con ácido de la etapa (d) tiene una duración de entre 6 y 10 horas, preferiblemente entre 7 y 9 horas, más preferiblemente aproximadamente 8 horas.

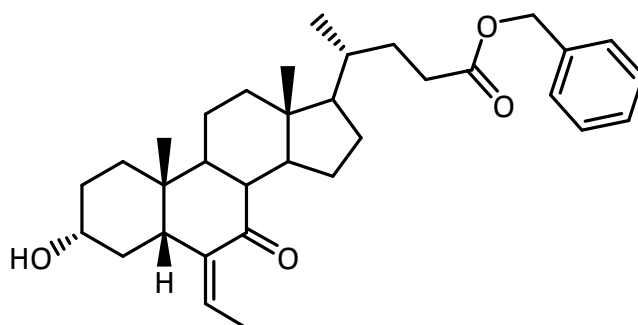
En otra realización particular, tras el tratamiento con ácido en presencia de un disolvente, se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a temperatura inferior a 40 °C, más preferiblemente de aproximadamente 35 °C. En particular, dicha destilación se realiza a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura inferior de 40 °C o 35 °C. Esta presión la determina fácilmente el experto en la materia. Preferiblemente, el producto obtenido tras la eliminación del disolvente se purifica mediante uno o más lavados con disolución acuosa básica, en particular de hidróxido sódico, hasta obtener un pH de aproximadamente 12. En particular, para la purificación mediante dichos lavados con disolución acuosa básica, se disuelve el producto en un disolvente orgánico adecuado como por ejemplo acetato de etilo. La fase acuosa básica obtenida tras los lavados se lleva a pH de entre 2 y 3, en particular mediante la adición de ácido clorhídrico. Aún más preferiblemente el producto obtenido se aísla mediante filtración.

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo que comprende tratar un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 2,3-dihidropirano en presencia de un ácido.

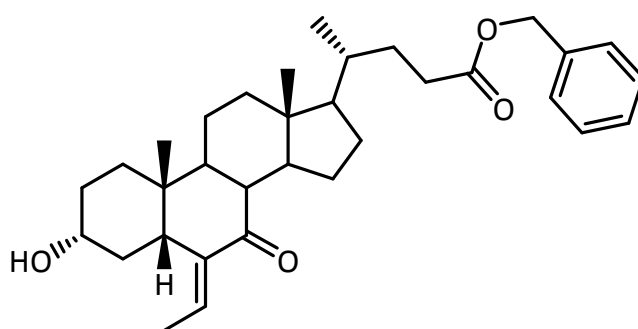


(V)

Tal como se ha definido respecto al compuesto de fórmula (I), los isómeros geométricos hacen referencia a esteroisómeros que difieren únicamente en la posición de los  
 5 sustituyentes ligados a un doble enlace, en el presente caso, el doble enlace exocíclico del compuesto de fórmula (V). Los posibles isómeros geométricos son el *cis* (Z) y el *trans* (E).



Z-(V)



E-(V)

En la presente invención, el compuesto de fórmula (V) puede ser el isómero Z, el isómero E  
 o una mezcla de dichos isómeros. Preferiblemente es el isómero E.

15 Se puede utilizar cualquier ácido adecuado para la protección de grupos hidroxilo por formación del éter de tetrahidropiraniolo, como por ejemplo ácido camforsulfónico y ácido *p*-toluensulfónico, entre otros. Preferiblemente el ácido es el ácido camforsulfónico, más preferiblemente el ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico.

En una realización preferida, se utilizan entre 0,04 y 0,06 moles de ácido con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 0,05 y 0,06 moles, más preferiblemente aproximadamente 0,05 moles. Estas  
5 cantidades son especialmente ventajosas ya que permiten obtener una mayor conversión del producto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.

En otra realización preferida, se utilizan se utilizan entre 1 y 3 moles de 2,3-dihidropirano con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo,  
10 preferiblemente entre 1 y 2 moles, lo más preferido aproximadamente 1,5 moles.

En otra realización preferida, el tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 2,3-dihidropirano se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, preferiblemente diclorometano.  
15 El uso de diclorometano es particularmente ventajoso ya que logra mayores rendimientos y menor contenido en impurezas. Preferiblemente, se utiliza entre 5 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo, más preferiblemente aproximadamente 10 ml.

20 En otra realización preferida, el tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 2,3-dihidropirano se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C, preferiblemente entre 20 °C y 25 °C.

En una realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 2,3-dihidropirano tiene una duración de entre 4 y 10 horas, preferiblemente entre 4 y 7 horas,  
25 más preferiblemente aproximadamente 5 horas.

En otra realización particular, dicho tratamiento se realiza en atmósfera inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno o de argón.

30

En otra realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo con 2,3-dihidropirano se ajusta el pH a aproximadamente 9, por ejemplo mediante la adición de trietilamina. Preferiblemente, tras el ajuste del pH se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más  
35 preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación

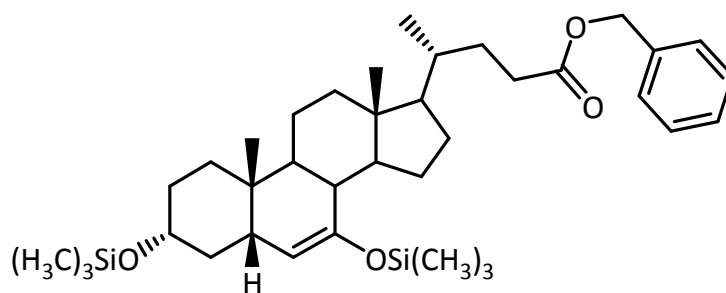
del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia), y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

5

El compuesto de fórmula (V), así como su procedimiento de obtención, se han descrito en Zampella et al. [*J. Med. Chem.*, 2012, 55, 84-93]. Dicho compuesto se puede obtener mediante el procedimiento descrito en este artículo o bien mediante las etapas descritas a continuación.

10

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter.



15

(VI)

En una realización particular, se utilizan entre 1,5 y 2,5 moles de acetaldehído con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (VI), preferiblemente entre 1,8 y 2,2 moles, más preferiblemente aproximadamente 2 moles.

20

En otra realización particular, se utilizan se utilizan entre 1,5 y 3,5 moles de trifluoruro de boro-dietiléter con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (VI), preferiblemente entre 2 y 3 moles, lo más preferido aproximadamente 2,5 moles.

25 En otra realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realiza en diclorometano. Preferiblemente, se utiliza entre 2 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (VI), más preferiblemente entre 5 y 10 ml.

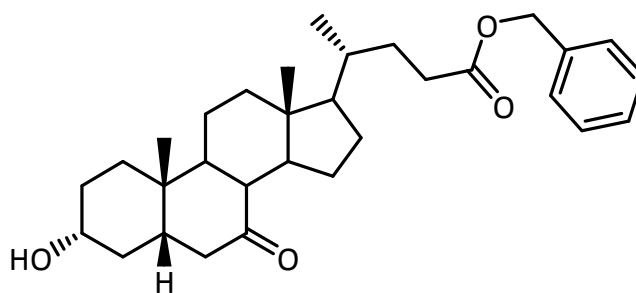
30 En otra realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realiza a una temperatura de entre -60 °C y -

65 °C, en particular durante 1,5 a 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas, seguido de una temperatura de entre 20 °C y 25 °C, en particular durante 2 a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas.

5 En otra realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realizan uno o más lavados con una disolución acuosa de bicarbonato sódico. Preferiblemente, tras los lavados se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

15

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (VI) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base.



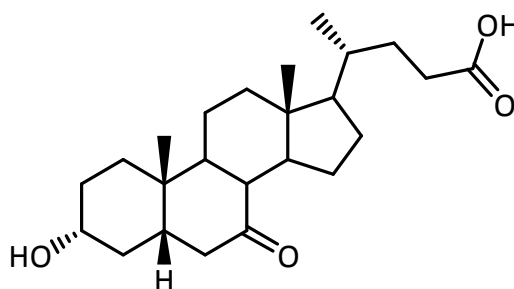
20

(VII)

Bases adecuadas para este tratamiento son por ejemplo hexil-litio y n-butil-litio, preferiblemente comprendiendo además diisopropilamina. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) con clorotrimetilsilano y hexil-litio en presencia de diisopropilamina. Preferiblemente se utilizan entre 4 y 5 moles de clorotrimetilsilano por cada mol de compuesto de fórmula (VII), más preferiblemente aproximadamente 4,5 moles. En particular, se realiza el tratamiento en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, hexano y mezclas de los mismos, preferiblemente en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano. Preferiblemente se utilizan entre 5 y 20 ml de disolvente por cada gramo de compuesto de fórmula (VII), más preferiblemente entre 10 y 25 ml. En particular este tratamiento se realiza en atmósfera

inerte (por ejemplo, de nitrógeno o de argón) y preferiblemente a una temperatura de entre -70 °C y -80 °C. En una realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (VII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base y un disolvente se realizan uno o más lavados con disolución acuosa de ácido cítrico y  
 5 opcionalmente uno o más lavados con disolución acuosa de bicarbonato. Preferiblemente, se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante  
 10 destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por tratamiento de un  
 15 compuesto de fórmula (VIII) con bromuro de bencilo en presencia de una base.



(VIII)

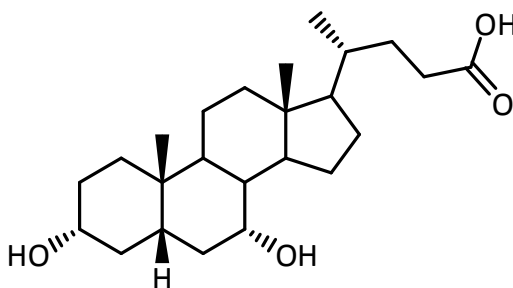
Bases adecuadas para este tratamiento son cualquier base adecuada para la protección de  
 20 ácidos carboxílicos por formación del éster bencilico correspondiente, como por ejemplo aminas terciarias que contienen tres grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> iguales o diferentes, como por ejemplo trietilamina, y carbonato de cesio, entre otras. Preferiblemente la base es trietilamina.

Preferiblemente se utilizan entre 1 y 2 moles de bromuro de bencilo por cada mol de  
 25 compuesto de fórmula (VIII), más preferiblemente aproximadamente 1,5 moles. En particular, se realiza el tratamiento en un disolvente adecuado, como por ejemplo tolueno. Preferiblemente se utilizan entre 2 y 8 ml de disolvente por cada gramo de compuesto de fórmula (VII), más preferiblemente aproximadamente 5 ml. En particular este tratamiento se  
 30 realiza durante 4 a 6 horas, preferiblemente durante aproximadamente 5 horas. En particular, el tratamiento se realiza a una temperatura de entre 90 °C y 120 °C,

preferiblemente de entre 105 °C y 115 °C. En una realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (VIII) con bromuro de bencilo en presencia de una base y un disolvente se realizan uno o más lavados con agua y uno o más lavados con disolución acuosa de hidróxido sódico y uno o más lavados con disolución acuosa de ácido clorhídrico.

5 Preferiblemente, se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea  
10 capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C. Opcionalmente, puede purificarse el producto obtenido mediante cristalización, en particular de una mezcla de acetato de etilo y hexano.

15 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) con bromuro sódico e hipoclorito sódico.



(IX)

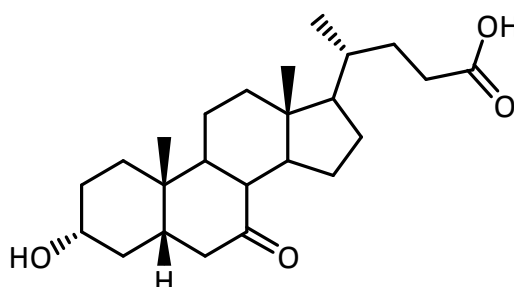
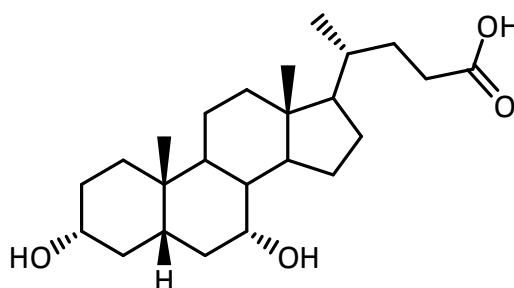
20 Preferiblemente se utilizan entre 0,05 y 0,15 moles de bromuro sódico por cada mol de compuesto de fórmula (IX), más preferiblemente aproximadamente 0,1 moles. Preferiblemente se utilizan de 1 a 2 moles de hipoclorito sódico por cada mol de compuesto de fórmula (IX), más preferiblemente de 1,3 a 1,4 moles. En particular el tratamiento del compuesto de fórmula (IX) con bromuro sódico e hipoclorito sódico se realiza en presencia  
25 de ácido acético. En particular este tratamiento se realiza durante 10 a 20 horas, preferiblemente durante aproximadamente 15 horas. En particular, el tratamiento se realiza a una temperatura de entre -5 °C y 5 °C. En una realización particular, tras este tratamiento del compuesto de fórmula (IX) se añade agua y bisulfito sódico. Preferiblemente, se aísla compuesto de fórmula (VIII) mediante filtración.

30

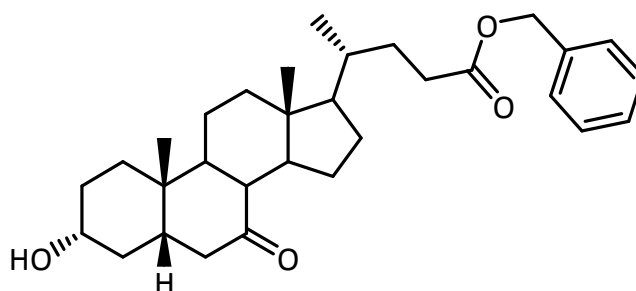


En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

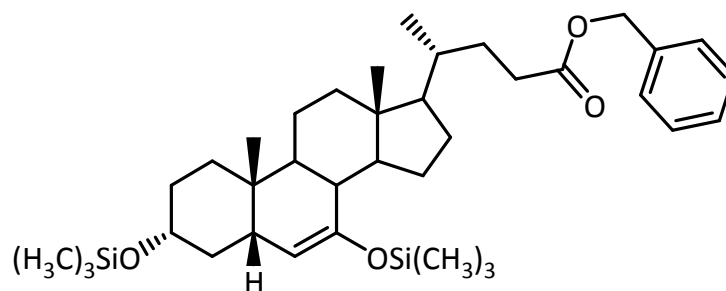
- (a) tratar un compuesto de fórmula (IX) con bromuro sódico e hipoclorito sódico para dar un compuesto de fórmula (VIII)



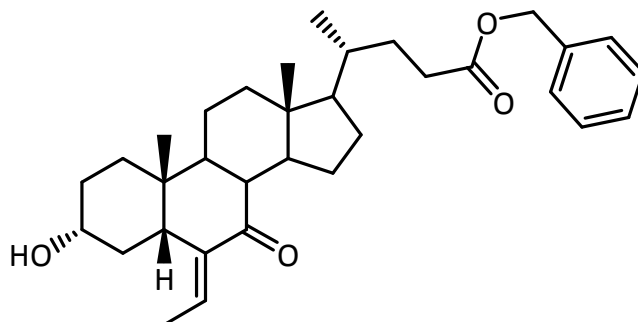
- (b) tratar el compuesto de fórmula (VIII) con bromuro de bencilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (VII)
- 10



- (c) tratar el compuesto de fórmula (VII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (VI)

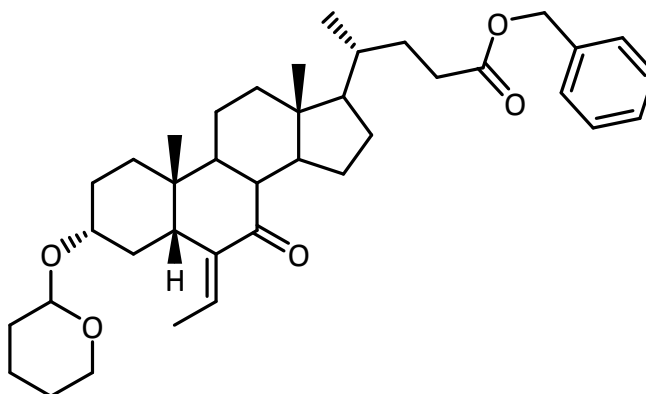


- (d) tratar el compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter para dar un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo



5 (V); y

- (e) tratar el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 2,3-dihidropirano en presencia de un ácido para dar el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo



10 (I).

Cada una de estas etapas se puede realizar utilizando las condiciones descritas anteriormente.

- 15 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una forma amorfa del ácido obeticólico.

En una realización particular, dicha forma amorfa está caracterizada por comprender un halo (banda ancha) en el difractograma de rayos X en polvo que tiene un máximo a  
20 aproximadamente 15 °2θ, en particular el halo va desde aproximadamente 5 °2θ hasta aproximadamente 30 °2θ. Preferiblemente, la forma amorfa del ácido obeticólico de la presente invención tiene un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente como el de

la Figura 1. El difractograma de rayos X en polvo se puede obtener mediante el método descrito en los ejemplos.

5 En otra realización particular, dicha forma amorfa está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con picos endotérmico a de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 90 °C y a de aproximadamente 260 °C a aproximadamente 270 °C. Preferiblemente, la forma amorfa del ácido obeticólico de la presente invención tiene un diagrama DSC sustancialmente como el de la Figura 2. El diagrama DSC se puede obtener mediante el método descrito en los ejemplos.

10

En el contexto de la presente invención, el término “aproximadamente” hace referencia al valor que caracteriza  $\pm 5\%$  de dicho valor.

## 15 Ejemplos

15

### Materiales y métodos

20

El análisis de XRPD se realizó en un difractómetro de polvo de rayos X de modelo Siemens D-500 equipado con un ánodo de Cobre. Parámetros de escaneado: 4-50 grados  $2\theta$ , escaneo continuo, ratio: 1,2 35 grados/minuto.

25

El análisis de DSC se realizó en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW11.00. Parámetros: rango de calentamiento de 25 a 300 °C con una rampa de 20 °C/min y flujo de N<sub>2</sub> de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

30

La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en un aparato Waters Alliance, provisto de detector de onda variable y horno termostatzado para la columna. Las condiciones experimentales para la obtención de un cromatograma fueron: columna XSelect HSS T3 3,5 $\mu$ m (150 mm x 3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); fase móvil A: agua a pH 2,6 corregido con ácido fosfórico; fase móvil B: acetonitrilo; flujo: 0,8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; volumen de inyección 25  $\mu$ L; longitud de onda de detección: 214 nm; disolvente para las muestras a analizar: acetonitrilo/agua (70:30); concentración: 1 mg/mL. Tiempo (minutos):

0 min: 50% fase A

35

3 min: 50% Fase A

23 min: 5% Fase A

30 min: 5% Fase A  
32 min: 50% Fase A  
35 min: 50% Fase A

#### 5 **Ejemplo 1. Obtención de ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colánico (compuesto de fórmula (VIII))**

250 g (636,8 mmol) de ácido chenodeoxicólico (CDCA) y 6,55 g (63,7 mmol, 0,1 eq. molares) de NaBr se mezclaron con 1750 mL de metanol bajo agitación fuerte para  
10 homogeneizar la mezcla. Posteriormente se adicionaron 34 mL (534,9 mmol, 1,05 eq. molares) de ácido acético 90% y la mezcla resultante se enfrió a la temperatura de entre -5 y 5 °C. Manteniendo dicha temperatura, se adicionaron lentamente 371 mL de una solución de NaClO<sub>4</sub> 15% (de valoración 164,55 g Cl<sub>2</sub>/L, 1,35 eq. molares). La mezcla de reacción resultante se mantuvo agitando durante aproximadamente 15 h a la temperatura de entre -5  
15 y 5 °C. Terminado el mantenimiento se calentó la mezcla resultante a la temperatura aproximada de 25 °C y se cargaron lentamente 60 mL de una solución acuosa de bisulfito sódico 5%. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a la temperatura indicada. Se adicionaron 250 mL de agua a la temperatura indicada y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró y lavó con 125 mL de metanol y dos fracciones de  
20 250 mL cada una de agua y el sólido así obtenido se secó hasta peso constante rindiendo 191.4 g (Rdto. 76.9%) de ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colánico.

#### **Ejemplo 2. Obtención 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo (compuesto de fórmula (VII))**

25  
25 g (64,0 mmoles) de ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colánico se mezclaron con 125 mL de tolueno. Se adicionaron posteriormente a la mezcla resultante 13,8 mL (99,0 mmoles, 1,55 eq molares) de trietilamina y 11,4 mL (95,98 mmol, 1.5 eq. molares) de bromuro de bencilo manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. La mezcla resultante se calentó a la  
30 temperatura de reflujo (aproximadamente 111 °C) y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 5 horas. Terminado el mantenimiento, se enfrió la masa de reacción a la temperatura aproximada de 25 °C y se adicionó lentamente una solución previamente preparada mezclando 45 mL de agua y 5 mL de una solución acuosa de NaOH 30%. La fase orgánica se separó y se mezcló con 45 mL de agua. La fase orgánica se volvió a  
35 separar y se mezcló con 45 mL de agua y la mezcla obtenida se acidificó con HCl 37% hasta un valor de pH de aproximadamente 2. La fase orgánica se separó y el disolvente se

destiló con vacío para obtener 30,8 g (Rdto. 88%) de un aceite incoloro correspondiente a 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo.

**Ejemplo 3. Obtención de 3 $\alpha$ ,7-trimetilsililoxi-5 $\beta$ -colan-6-enato de bencilo (compuesto de fórmula (VI))**

65,85 g (650 mmol) de disiopropilamina se disolvieron en 250 mL de tetrahidrofurano bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente -72 °C y se adicionaron lentamente 271,3 mL de una solución 2,3 M de hexil-litio en hexano manteniendo la temperatura indicada. A dicha temperatura se adicionó lentamente una solución preparada con anterioridad de 50 g (104 mmoles) de ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo y 50,84 g (468 mmoles, 4,5 eq molares) de TMSCl (clorotrimetilsilano) en 208 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de aproximadamente -72 °C. Finalizado el mantenimiento se adicionó lentamente una solución previamente preparada de 75 g (390 mmol) de ácido cítrico en 200 mL de agua sin que la temperatura sobrepasara los 5 °C. Terminada la adición se dejó que la temperatura de mezcla alcanzara los 20 °C y se separó la fase orgánica. Se destiló el disolvente mediante vacío hasta la obtención de un residuo aceite, el cual se disolvió en 350 mL de diclorometano. La fase orgánica así resultante se lavó primeramente con 150 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con 150 mL de agua. Finalmente se destiló mediante vacío el disolvente para obtener 62,80 g de un aceite denso correspondiente a 3 $\alpha$ ,7-trimetilsililoxi-5 $\beta$ -colan-6-enato de bencilo, el cual se utilizó en el siguiente paso de síntesis sin más purificación.

**Ejemplo 4. Obtención de 3 $\alpha$ -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo (compuesto de fórmula (V))**

62,80 g (100 mmol) de 3 $\alpha$ ,7-trimetilsililoxi-5 $\beta$ -colan-6-enato de bencilo se disolvieron en 470 mL de diclorometano y la solución resultante se enfrió a la temperatura de entre -60 y -65 °C. Se adicionaron 8,85 g (201 mmol, 2 eq molares) de acetaldehído y posteriormente 35,65 g (251 mmol, 2,5 eq molares) de trifluoruro de boro-dietiléter. Se mantuvo bajo agitación la mezcla de reacción durante 2 horas a la temperatura de entre -60 y -65 °C y posteriormente durante 3 horas a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Finalizado el mantenimiento se adicionaron 820 mL de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> sobre la mezcla de reacción y se mantuvo bajo agitación la mezcla resultante durante 45 minutos a una temperatura inferior a 30 °C. Se separó la fase orgánica y se lavó inicialmente con 250 mL de una solución acuosa

2N de NaCl y posteriormente con una solución acuosa saturada de NaCl. Finalmente se destiló mediante vacío el disolvente para obtener 62,80 g de un aceite denso correspondiente a 3 $\alpha$ -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo.

**5 Ejemplo 5. Obtención de 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo (compuesto de fórmula (I))**

200 g (395 mmol) de 3 $\alpha$ -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo se mezclaron con 2000 mL de diclorometano y 4,58 g (19,7 mmol, 0,05 eq molares) de ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico bajo atmósfera de nitrógeno para obtener una solución a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Manteniendo dicha temperatura, se adicionaron lentamente 54 ml (592 mmol, 1,5 eq molares) de 2,3-dihidropirano y la mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo agitación a la misma temperatura 5 horas. Terminado el mantenimiento, se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta un valor aproximado de 9 mediante la adición de 24 mL de trietilamina a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Se concentró la mezcla de reacción resultante destilando el disolvente con vacío y se obtuvo un aceite muy denso prácticamente incoloro correspondiente a 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo. La pureza del producto obtenido es del 96,68%.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 7,35 (5H, m), 6,15 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,12 (2H, dd), 4,72 (1H, dt), 3,88 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,49 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,19-2,48 (3H, m), 1,05-2,04 (28 H, m), 1,00 (3H, m), 0,91 (3H, d), 0,61 (3H, s).

25 <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 205,19, 204,86, 174,15, 143,92, 143,59, 136,25, 129,88, 129,31, 128,67, 128,30, 96,70, 96,45, 74,31, 66,22, 62,84, 62,59, 54,65, 50,75, 48,86, 45,64, 43,73, 39,17, 39,06, 35,54, 35,31, 34,88, 34,54, 33,93, 31,42, 31,26, 31,12, 28,55, 27,98, 26,10, 25,61, 22,98, 21,45, 19,93, 19,73, 18,55, 12,90, 12,18.

**30 Ejemplo 6. Obtención de 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo (compuesto de fórmula (I))**

200 g (395 mmol) de 3 $\alpha$ -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo se mezclaron con 2000 mL de diclorometano y 4,58 g (19,7 mmol) de ácido camforsulfónico bajo atmósfera de nitrógeno para obtener una solución a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Manteniendo dicha temperatura, se adicionaron lentamente 54 ml (592 mmol) de 2,3-dihidropirano y la mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo agitación a la misma temperatura 5 horas.

Terminado el mantenimiento, se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta un valor aproximado de 9 mediante la adición de 600 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Se dejaron decantar las fases obtenidas y se separó la fase orgánica de la fase acuosa. Se adicionaron 600 mL de agua sobre la fase orgánica y se volvió a separar esta última. Se concentró la fase orgánica destilando el disolvente con vacío y se obtuvo un aceite muy denso prácticamente incoloro correspondiente a 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6-etilideno-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo. La pureza del producto obtenido es del 96,23%.

#### 10 **Ejemplo 7. Obtención de ácido 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6 $\alpha$ -etil-7 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colánico (compuesto de fórmula (III))**

52,0 g del producto obtenido en el ejemplo 6 (equivalentes a 50 g (84,6 mmol) de 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6-etilideno-7-ceto-5 $\beta$ -colanato de bencilo) se disolvieron en 500 mL metanol y 23 mL de una solución acuosa al 30% (p/v) de hidróxido sódico. Se cargaron 1,6 g de carbón activo tipo 4S y se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura de aproximadamente 40 °C, manteniendo la agitación de la mezcla durante 30 minutos a dicha temperatura. Posteriormente se enfrió la mezcla a la temperatura de aproximadamente 25 °C. Se filtró la mezcla a través de un filtro de tierras diatomeas, se introdujo en un reactor a presión y se adicionaron 2,5 mg de Pd/C. Se presurizó el reactor con hidrógeno hasta una presión interna de 5 bares y se mantuvo la mezcla de reacción resultante a la temperatura de aproximadamente 40 °C durante 5 horas. Terminado dicho mantenimiento, la masa de reacción se enfrió a la temperatura de aproximadamente 20°C y se filtró el Pd/C mediante un filtro con tierras diatomeas. Se destiló mediante presión reducida la masa de reacción sin sobrepasar la temperatura de 40 °C hasta obtener un residuo denso. Se adicionaron 340 mL (8 volúmenes respecto a la masa total teórica, 42,5 g, a obtener del compuesto de fórmula (II)) de una mezcla 5:1 de metanol/agua sobre dicho resultante y se calentó hasta una temperatura de entre 75 y 80 °C. Sobre dicha mezcla homogénea se adicionó lentamente una disolución de 8 gr (211,5 mmol, 2,5 equivalentes molares) de NaBH<sub>4</sub> y 0,673 mL de una solución acuosa al 50% (p/v) de hidróxido sódico (0,1 equivalentes molares) en 14,16 mL de agua. La mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo agitación a la temperatura de reflujo (aproximadamente 87 °C) durante 3 horas (el control mediante HPLC de la masa de reacción desvela la conversión total del producto ácido 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6 $\alpha$ -etil-7-ceto-5 $\beta$ -colánico). Terminado el mantenimiento, se destiló a presión atmosférica la mayor parte del metanol y se adicionaron 250 mL de acetato de etilo sobre la masa resultante. Se ajustó el pH de la mezcla resultante a un valor de aproximadamente 5 mediante la adición de una

solución acuosa al 85% de ácido fosfórico y se separaron la fases así obtenidas. Se  
 adicionaron 250 mL de acetato de etilo sobre la fase acuosa y se separaron las fases  
 resultantes. Las dos fases orgánicas así obtenidas se reunieron y se mezclaron con 250 mL  
 de una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio. Se separaron las fases y la fase  
 5 orgánica resultante se destiló mediante vacío hasta una temperatura máxima de 30°C. Se  
 adicionaron 55 mL de acetato de etilo sobre el residuo obtenido y se calentó la mezcla  
 resultante a una temperatura de aproximadamente 75 °C. Sobre la solución resultante, se  
 adicionaron 55 mL de n-heptano y se enfrió lentamente y con agitación lenta la mezcla hasta  
 la temperatura de aproximadamente 20 °C, observándose la presencia de un sólido blanco.  
 10 La mezcla resultante se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas y el sólido presente  
 se filtró y lavó 2 veces con 25 mL de una mezcla de acetato de etilo/n-heptano. El sólido  
 blando así obtenido rindió tras ser secado 37,0 g (86,6 %) correspondientes al ácido 3 $\alpha$ -  
 tetrahidropirani-6 $\alpha$ -etil-7 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colánico. La pureza del producto fue analizada  
 mediante HPLC para obtenerse un 99,08%.

15  
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 12,07 (1H, s amplio), 4,66 (1H, m), 4,05 (1H, s), 3,76  
 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,26 (1H, s), 2,22 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,89-2,01 (2H,  
 m), 0,94-1,83 (29H, m), 0,8-0,9 (9H, m), 0,61 (3H, s).

20 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 174,95, 96,22, 95,07, 76,38, 75,14, 68,23, 61,46,  
 55,55, 50,05, 45,48, 42,02, 41,28, 40,05, 35,31, 35,09, 32,58, 31,15, 30,88, 30,77, 29,69,  
 28,48, 27,83, 26,20, 25,14, 23,09, 22,97, 22,12, 20,38, 19,42, 18,18, 11,71.

La Figura 3 muestra el DSC del producto obtenido.

25

**Ejemplo 8. Obtención de la forma amorfa de ácido obeticólico (compuesto de fórmula (IV))**

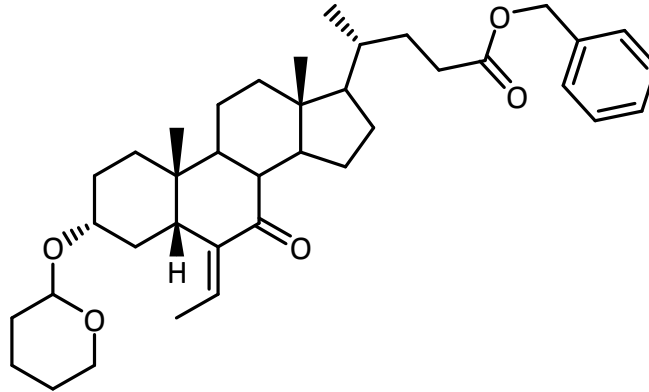
20 g (39,6 mmol) de ácido 3 $\alpha$ -tetrahidropirani-6 $\alpha$ -etil-7 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -colánico se mezclaron  
 30 con 200 mL de acetona. Se adicionaron 5 mL (60 mmoles, 1,51 eq molares) de una solución  
 acuosa 12N de HCl manteniendo la temperatura de entre 20 y 25 °C. La disolución así  
 obtenida se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 20 y 25 °C durante 8 horas.  
 Terminado el mantenimiento, se destila el disolvente mediante vacío sin sobrepasar la  
 temperatura de 35 °C y se adicionan, manteniendo la temperatura de aproximadamente 20  
 35 °C, 150 mL de acetato de etilo y una solución acuosa 2N de NaOH hasta un valor de pH de  
 aproximadamente 12. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se acidifica a la



temperatura de aproximadamente 20 °C hasta un valor de pH de 2-3 mediante la adición de una solución acuosa 12N de HCl. Se filtra la mezcla resultante para obtener, después de ser secado, 14,7 g (Rdto. 88%) de un sólido blanco correspondientes a ácido obeticólico. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 99,58%. La Figura 1 muestra el XRPD del producto obtenido y la Figura 2 muestra su DSC.

**REIVINDICACIONES**

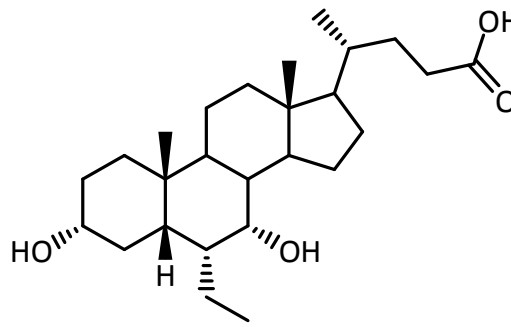
1. Compuesto de fórmula (I):



5 (I)

o un isómero geométrico del mismo.

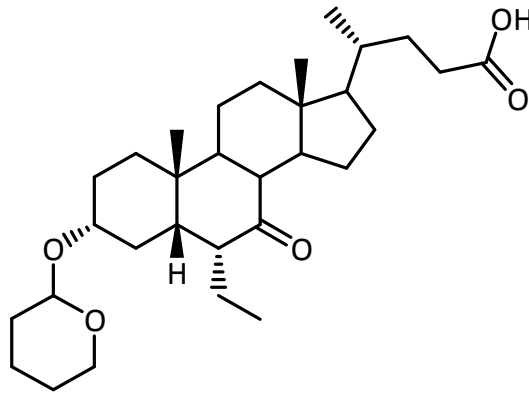
2. Uso de un compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico de fórmula (IV)



10 (IV).

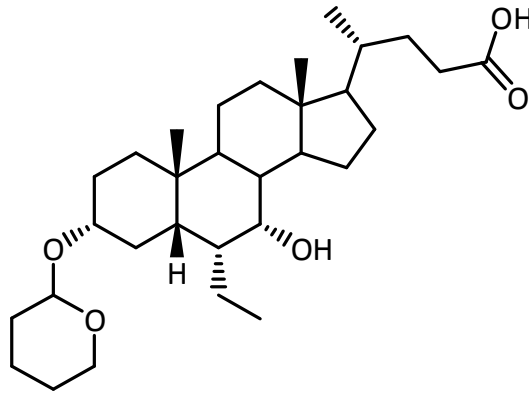
3. Uso según la reivindicación 2, en donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico comprende las siguientes etapas:

15 (a) tratar el compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador, para dar una sal del compuesto de fórmula (II)



(II);

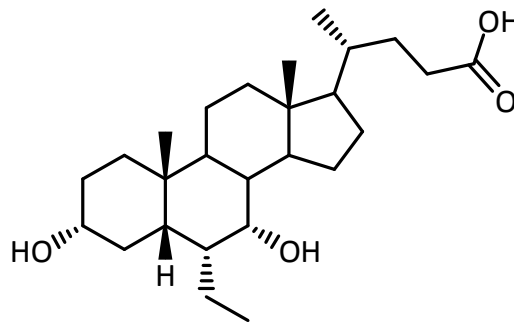
- (b) tratar la sal del compuesto de fórmula (II) con borohidruro sódico para dar una sal del compuesto de fórmula (III)



(III);

- (c) opcionalmente tratar la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el compuesto de fórmula (III); y

- (d) tratar la sal del compuesto de fórmula (III) o el compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 0 a 3 para dar el ácido obeticólico de fórmula (IV)

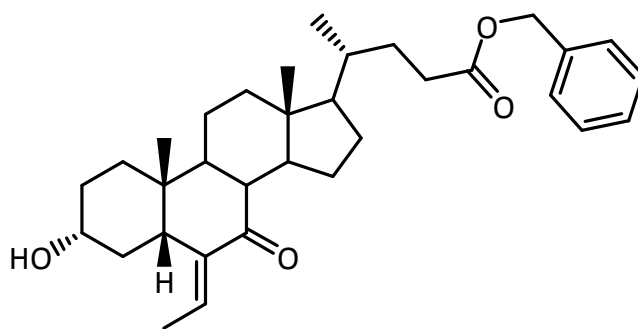


(IV).

4. Uso según la reivindicación 3, en donde la base de la etapa (a) es hidróxido sódico.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en donde en la etapa (a) se utilizan entre 1,5 y 2,5 moles de base con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo.
- 5 6. Uso según la reivindicación 5, en donde en la etapa (a) se utilizan entre 1,9 y 2,1 moles de base con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la etapa (a) se realiza en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en paladio sobre carbono, paladio en carbonato cálcico y óxido de platino.
- 10 8. Uso según la reivindicación 7, en donde el catalizador de la etapa (a) es paladio sobre carbono.
- 15 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde la etapa (a) se realiza a una temperatura de entre 35 °C y 45 °C.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en donde la etapa (a) se realiza a una presión de entre 4,5 y 5,5 bares.
- 20 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- 25 12. Uso según la reivindicación 11 en donde el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es metanol.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde se utilizan entre 5 y 15 ml de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> por cada gramo de compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo.
- 30 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en donde la etapa (b) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, agua y mezclas de los mismos.
- 35 15. Uso según la reivindicación 14 el disolvente es una mezcla de metanol y agua.

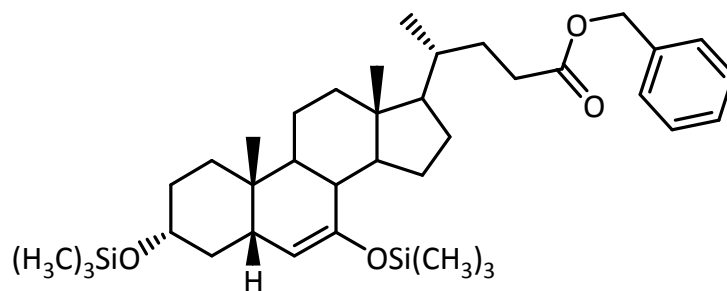
16. Uso según la reivindicación 15, en donde el disolvente es una mezcla de metanol y agua con una razón de entre 4 y 6 volúmenes de metanol por cada volumen de agua.
17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde se utiliza entre 3,5 y 4,5 ml de disolvente por cada mmol de sal del compuesto de fórmula (II).
18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, en donde se utiliza entre 2 y 3,5 moles de borohidruro sódico con respecto a cada mol de sal de compuesto de fórmula (II).
19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 18, en donde la etapa (b) se realiza a una temperatura de entre 70 °C y 90 °C.
20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19, en donde se realiza la etapa (c).
21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, en donde el ácido utilizado en la etapa (d) es ácido clorhídrico.
22. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, en donde la etapa (d) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetatos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cetonas, éteres cíclicos o lineales, acetonitrilo y agua y mezclas de los mismos.
23. Uso según la reivindicación 22, en donde el disolvente es una mezcla de acetona y agua.
24. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 23, en donde la etapa (d) se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C.
25. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo que comprende tratar un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 2,3-dihidropirano en presencia de un ácido



(V).

26. Procedimiento según la reivindicación 25, en donde el ácido es ácido camforsulfónico.
- 5
27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 o 26, en donde se utilizan entre 0,04 y 0,06 moles de ácido con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.
- 10
28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde se utilizan entre 1 y 3 moles de 2,3-dihidropirano con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.
- 15
29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.
- 20
30. Procedimiento según la reivindicación 29, en donde el disolvente es diclorometano.
31. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 29 o 30, en donde se utiliza entre 5 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.
- 25
32. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (I) o un isómero geométrico del mismo se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C.
- 30
33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32, en donde el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un

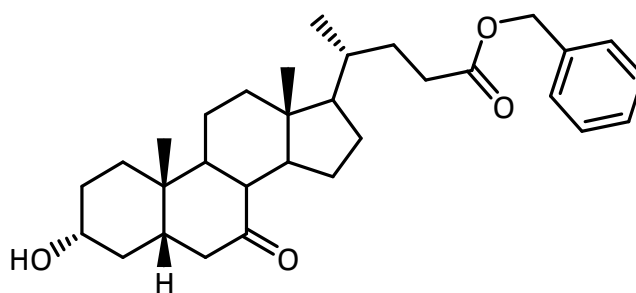
compuesto de fórmula (VI) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter



(VI).

5

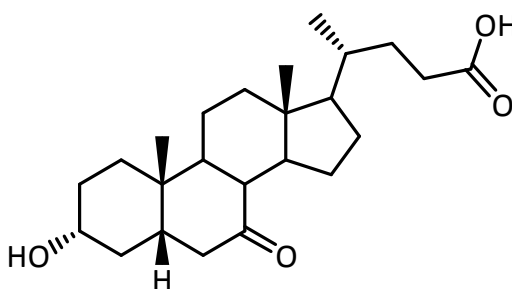
34. Procedimiento según la reivindicación 33, en donde el compuesto de fórmula (VI) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base



(VII).

10

35. Procedimiento según la reivindicación 34, en donde el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con bromuro de bencilo en presencia de una base

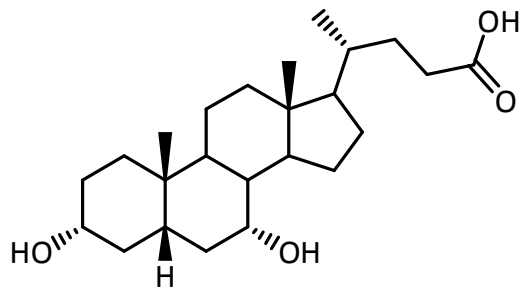


(VIII).

15

36. Procedimiento según la reivindicación 35, en donde el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) con bromuro sódico e hipoclorito sódico

20



(IX).



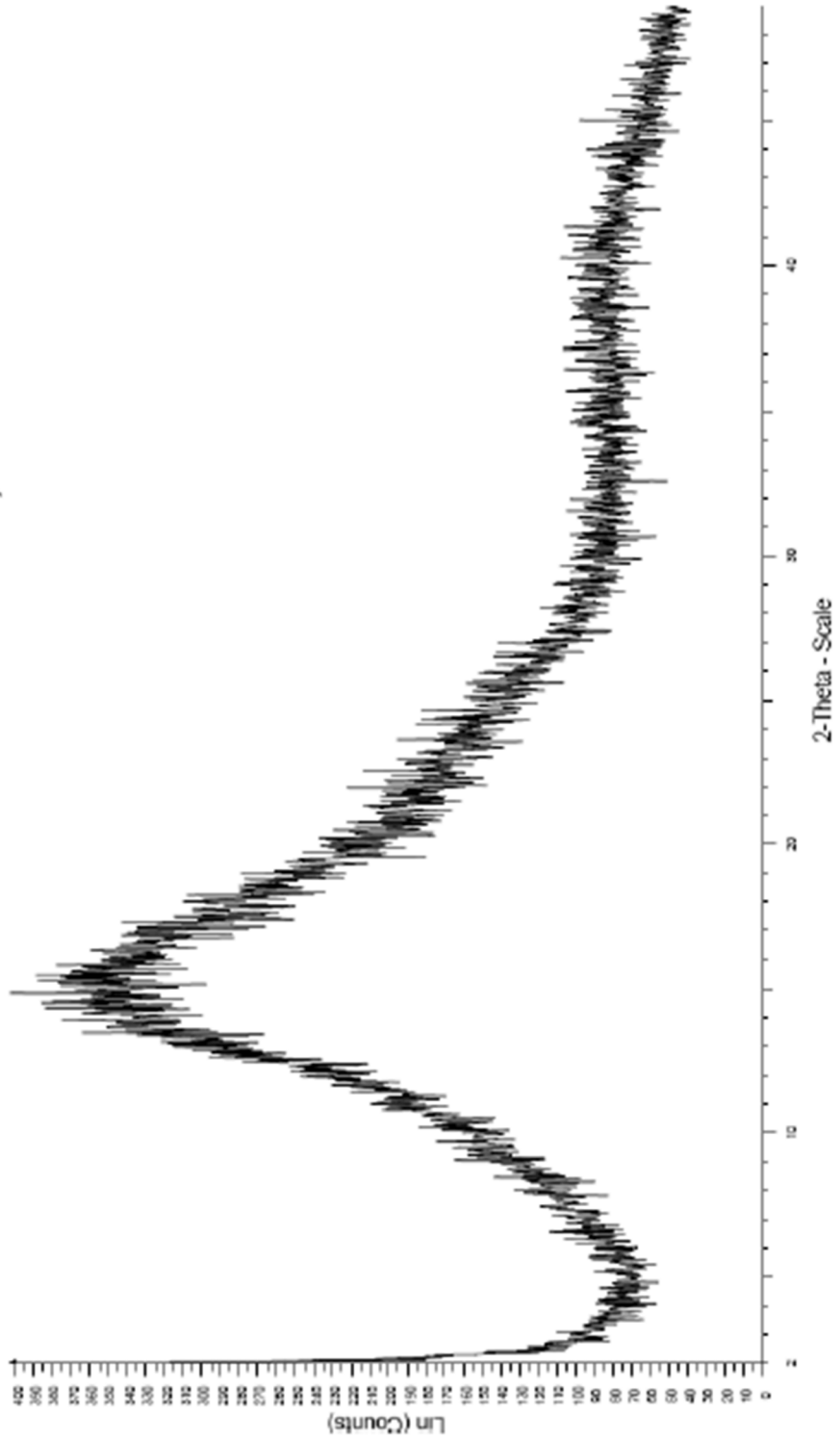


FIG. 1

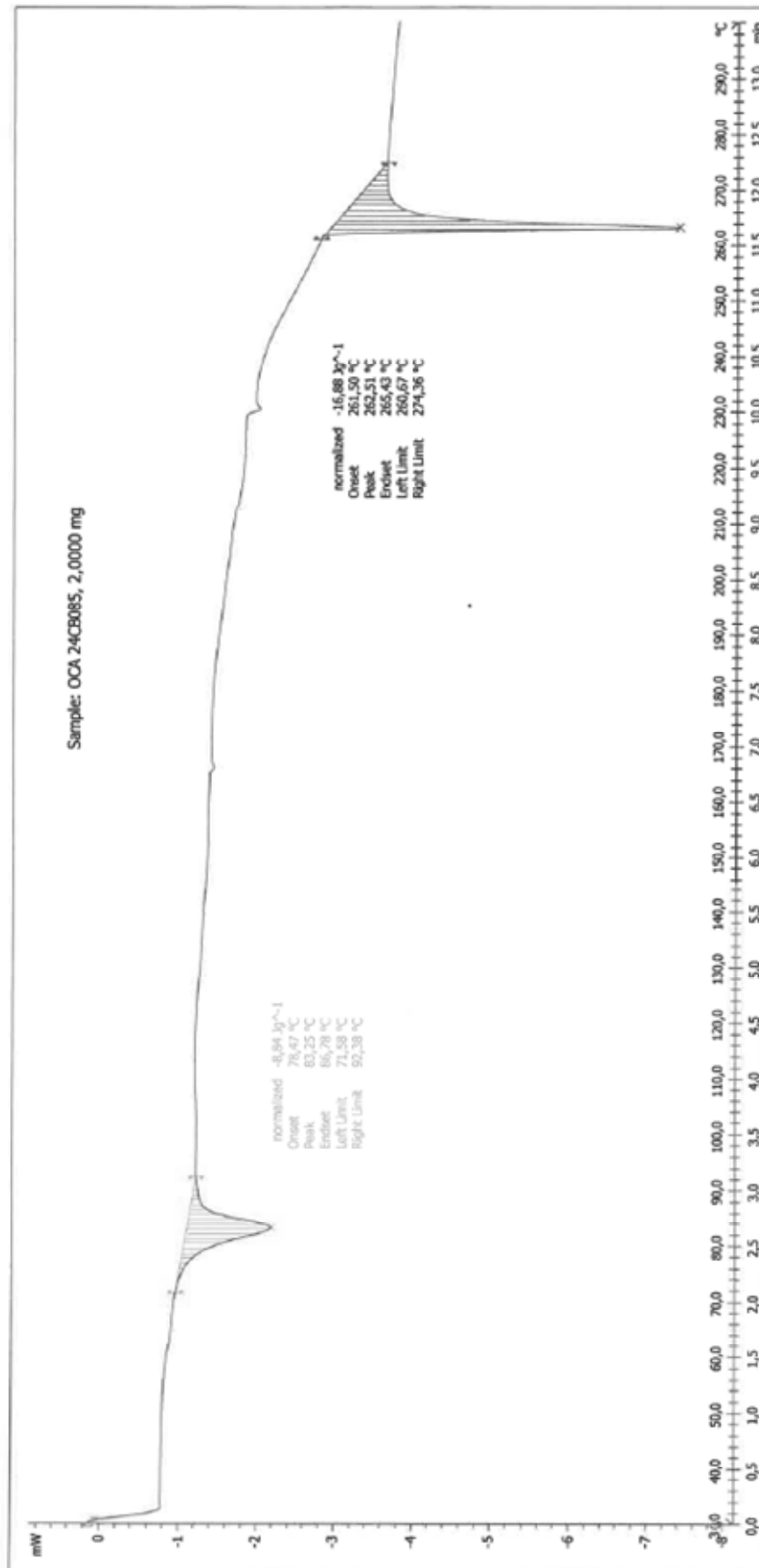


FIG. 2

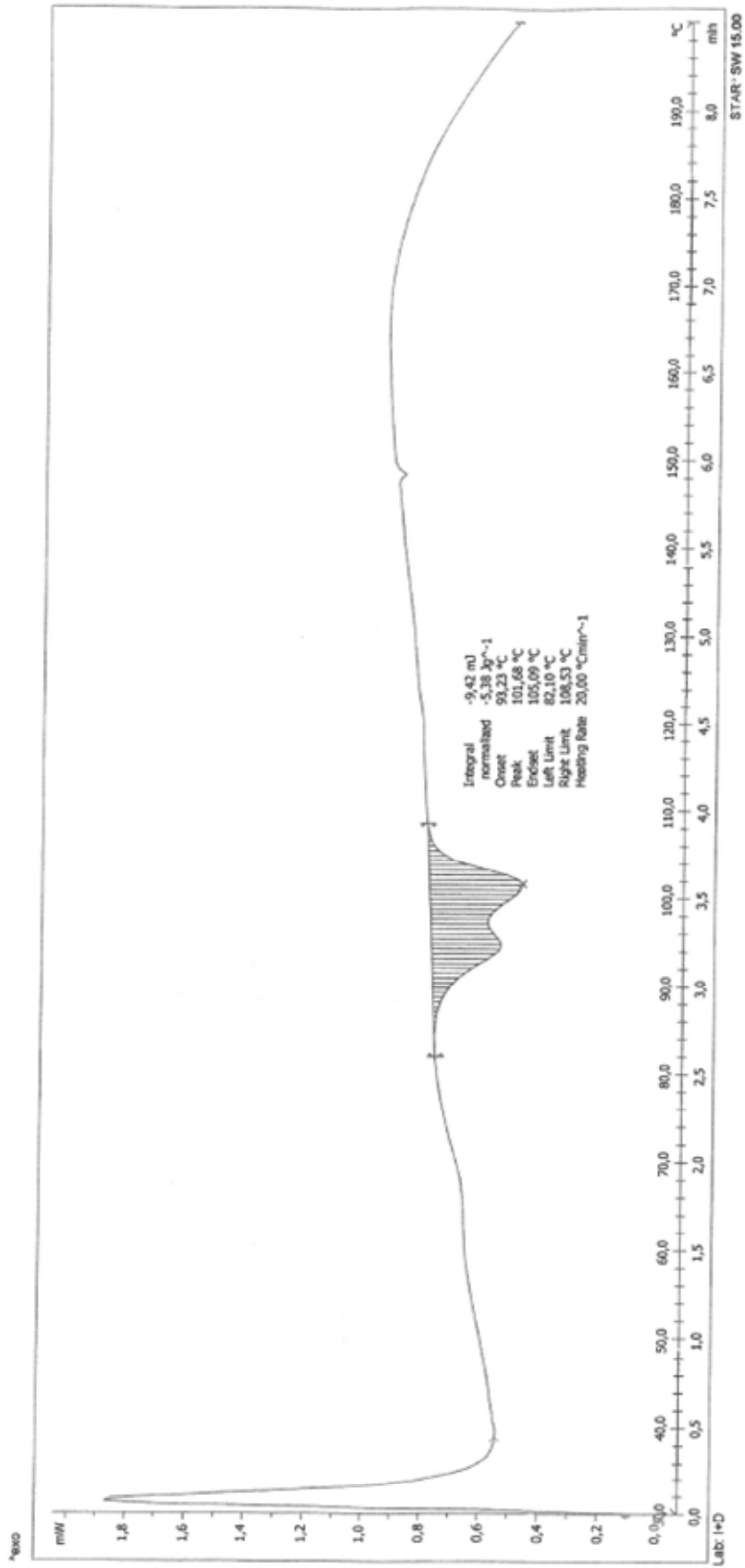


FIG. 3



- ②① N.º solicitud: 201830220  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 07.03.2018  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07J17/00** (2006.01)  
**C07J9/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CN 105585603 A (CHONGQUING PHARM RES INST) 18/05/2016, resumen en inglés en la base de datos WPI (Derwent), [en línea] [recuperado el 24/05/2018] n° de acceso 2016-33541D página 2 fórmulas y esquema de síntesis	1-36
A	CN 107383139 A (HANGZHOU HEZE MEDICAL) 24/11/2017, resumen en inglés en la base de datos WPI (Derwent), [en línea] [recuperado el 24/05/2018] n° de acceso 2017-81714A página 2 esquema de síntesis	1-36
A	CN 106589039 A (SUZHOU LANGKE BIOTECH) 26/04/2017, resumen en inglés en la base de datos WPI (Derwent), [en línea] [recuperado el 24/05/2018] n° de acceso 2017-27827F página 1 fórmula OB3	1-36
A	EP 3287467 A1 (RATIOPHARM) 28/02/2018, todo el documento	1-36

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe  
28.05.2018

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, ESPACENET