

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 725**

51 Int. Cl.:

**C07J 9/00** (2006.01)

**C07J 71/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2015 PCT/GB2015/053516**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16079517**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015 E 15800909 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3221331**

54 Título: **Esteroides 6-alkil-7-hidroxi-4-en-3-ona como intermediarios para la producción de moduladores de FXR esteroideo**

30 Prioridad:

**19.11.2014 GB 201420593**

**19.11.2014 GB 201420594**

**01.04.2015 GB 201505670**

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

**12.05.2020**

73 Titular/es:

**NZP UK LIMITED (100.0%)**

**One Glass Wharf**

**Bristol BS2 0ZX, GB**

72 Inventor/es:

**WEYMOUTH-WILSON, ALEXANDER;**

**KOMSTA, ZOFIA;**

**BOYDELL, JAMES;**

**OTTER, CARL;**

**WALLIS, LAURA y**

**BATCHELOR, RHYS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 759 725 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).

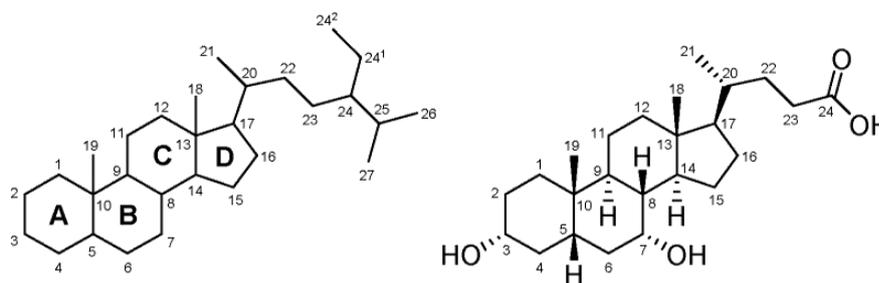
## DESCRIPCIÓN

Esteroides 6-alquil-7-hidroxi-4-en-3-ona como intermediarios para la producción de moduladores de FXR esteroideo

La presente invención se refiere a compuestos que son intermediarios en la síntesis de derivados del ácido biliar con actividad farmacológica. En particular, la invención se refiere a intermediarios en la síntesis de ácido obeticólico y sus análogos. Además, la invención se refiere a un método para sintetizar estos intermediarios y un método para preparar el ácido obeticólico y análogos del ácido obeticólico a partir de los compuestos de la invención.

Los ácidos biliares son ácidos esteroides que se encuentran en la bilis de los mamíferos e incluyen compuestos tales como ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico y ácido desoxicólico, todos los cuales se encuentran en los seres humanos. Muchos ácidos biliares son ligandos naturales del receptor X farnesoide (FXR) que se expresa en el hígado e intestino de los mamíferos, incluyendo los seres humanos.

Los ácidos biliares son derivados de esteroides y se numeran de la misma manera. Lo siguiente muestra el sistema de numeración general para esteroides y la numeración de los átomos de carbono en ácido quenodesoxicólico.



Numeración de esteroide general

Numeración CDCA

Se ha encontrado que los agonistas de FXR son de uso en el tratamiento de trastornos de hígado colestático incluyendo la cirrosis biliar primaria y la esteatohepatitis no alcohólica (véase la reseña de Jonker et al., en *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2012, 130, 147-158).

El ácido ursodesoxicólico (UDCA), un ácido biliar originalmente aislado de la vesícula biliar de osos, se usa actualmente en el tratamiento de trastornos de hígado colestático, aunque parece ser inactivo en el FXR.

Así como su acción en el FXR, los ácidos biliares y sus derivados son también moduladores del receptor acoplado a proteína G TGR5. Este es un miembro de la superfamilia tipo rodopsina de receptores acoplados a proteína G y tiene un papel importante en la red de señalización del ácido biliar, que complementa el papel del FXR.

Debido a la importancia de los agonistas de FXR y TGR5 en el tratamiento de trastornos de hígado colestático, se han hecho esfuerzos para desarrollar nuevos compuestos que tienen actividad agonista en estos receptores. Un compuesto particularmente activo es el ácido obeticólico, el cual es un agonista potente de tanto FXR como TGR5. El ácido obeticólico se describe en los documentos WO 02/072598 y EP1568706, los cuales ambos describen un proceso para la preparación del ácido obeticólico a partir del ácido 7-ceto litocólico, el cual se deriva del ácido cólico. En los documentos WO 2006/122977, US 2009/0062256 y WO 2013/192097 se describen procesos adicionales para la producción del ácido obeticólico y sus derivados y todos estos procesos también comienzan a partir del ácido 7-ceto litocólico.

Es evidente a partir del número de publicaciones de patente dirigidas a procesos para la producción del ácido obeticólico que no se sintetiza este compuesto por medios simples y de hecho el proceso que se usa actualmente comienza a partir del ácido cólico, tiene 12 etapas y un bajo rendimiento general.

Además de la ineficacia y el alto coste de este proceso, también hay problemas con el coste y la disponibilidad de los materiales de partida. El ácido cólico, el actual material de partida para la producción del ácido obeticólico, es un ácido biliar natural que se obtiene normalmente a partir del sacrificio de vacas y otros animales. Esto significa que la disponibilidad del ácido cólico y otros ácidos biliares está limitada por el número de ganado disponible para el sacrificio. Puesto que la incidencia de la enfermedad de hígado colestático está incrementando por todo el mundo, es también probable que incremente la demanda de ácidos biliares sintéticos tales como el ácido obeticólico y es dudoso si el suministro de ácidos biliares naturalmente derivados continuará siendo suficiente para satisfacer la demanda.

Además, el uso de un material de partida derivado de animales significa que existe la posibilidad de la contaminación del material con agentes infecciosos tales como virus o priones, los cuales no solamente pueden ser peligrosos para los trabajadores sino que podría potencialmente contaminar los productos finales si no se toman las etapas para prevenir esto.

Aunque algunos pacientes con enfermedad de hígado colestático se pueden tratar con ácido ursodesoxicólico, este también es un ácido biliar natural y se enfrenta a los mismos problemas de disponibilidad limitada y alto coste.

5 En un intento de resolver los problemas asociados con el uso de los ácidos biliares como materiales de partida, los presentes inventores han elaborado un proceso para la síntesis de derivados de ácido biliar sintéticos, tales como el ácido obeticólico, el cual usa esteroides vegetales como materiales de partida.

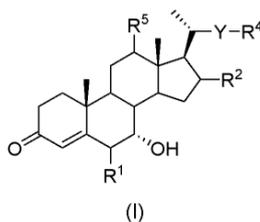
Los inventores han desarrollado un proceso para la producción de ácidos biliares sintéticos que se desarrolla vía nuevos intermediarios y que proporciona el producto final en rendimiento significativamente mayor que los procesos actuales. El proceso es flexible y puede usar una diversidad de diferentes materiales de partida incluyendo esteroides animales, fúngicos y vegetales.

10 Esteroides animales adecuados que se pueden usar como materiales de partida incluyen ácido desoxicólico, ácido cólico, mientras que los esteroides fúngicos incluyen ergosterol.

15 Los esteroides vegetales están muy disponibles a significativamente menor coste que los ácidos biliares y, de hecho, son con frecuencia productos de desecho de otros procesos. El esteroide vegetal adecuado y los derivados de esteroide vegetal que se pueden usar como materiales de partida incluyen bis-norcolenol (también conocido como 20-hidroxi-20-norpregn-4-en-3-ona), androstenediona, androstenedienediona, deshidroepiandrosterona, estigmasterol, brassicasterol, campesterol y  $\beta$ -sitosterol.

La presente invención se refiere a intermediarios en el proceso novedoso así como a los procesos para preparar los intermediarios y los procesos para convertirlos en los productos deseados.

20 Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención se ha proporcionado un compuesto de fórmula general (I):



en donde:

$R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo,  $OR^6$  o  $NR^6R^7$ ;

en donde cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

25  $R^2$  es H, halo u OH o un OH protegido;

Y es un enlace o un grupo enlazador alquileo, alquilenilo o alquinileno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^3$ ;

cada  $R^3$  es independientemente halo,  $OR^8$  o  $NR^8R^9$ ;

en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

30 y

$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ ;

en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente:

a. hidrógeno o

35 b. alquilo  $C_{1-20}$ , alquilenilo  $C_{2-20}$ , alquinileno  $C_{2-20}$ , -O-alquilo  $C_{1-20}$ , -O-alquilenilo  $C_{2-20}$  o -O-alquinileno  $C_{2-20}$ , cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ , o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ ; o

40 c. un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ ;

d. un resto de polietilenglicol;

cada R<sup>19</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

5 cada R<sup>13</sup> es independientemente

a. alquilo C<sub>1-20</sub>, alqueno C<sub>2-20</sub> o alquino C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; o

10 b. un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>19</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es H u OH o un OH protegido;

15 o una sal o una variante isotópica del mismo.

Los compuestos de fórmula general (I) son intermediarios en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos tales como ácido obetílico y sus derivados.

20 En la presente memoria, excepto cuando el contexto requiere lo contrario debido al lenguaje rápido o la implicación necesaria, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende” se usa en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas pero no para excluir la presencia o la adición de características adicionales en diversas realizaciones de la invención.

25 En la presente memoria el término “alquilo C<sub>1-20</sub>” se refiere a un grupo de hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Otros grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> son como se han definido anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término “haloalquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con uno o más átomos de halo, hasta sustitución con perhalo. Ejemplos incluyen trifluorometilo, cloroetilo y 1,1-difluoroetilo.

30 El término “alqueno C<sub>2-20</sub>” se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo, prop-1-enilo, hex-2-enilo, etc.

El término “alquino C<sub>2-20</sub>” se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etinilo, prop-1-inilo, hex-2-inilo, etc.

35 El término “alquilenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término “alquilenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

40 El término “alquilenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen -C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-, CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH≡C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

45 Los términos “arilo” y “aromático” se refieren a un grupo cíclico con carácter aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo (a menos que se especifique lo contrario) y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo arilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser aromáticos en carácter. Ejemplos incluyen fenilo, naftilo y antraceno así como sistemas parcialmente saturados tales como tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo.

50 Los términos “heteroarilo” y “heteroaromático” se refieren a un grupo cíclico con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario), al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo heteroarilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser aromáticos en carácter. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, indol, benzofurano, benzimidazol e indoleno.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y el término “halo” a grupos fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “variante isotópica” se refiere a compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I) pero para el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más comúnmente encontrado en la naturaleza, o en el que se ha incrementado la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o número másico encontrado menos comúnmente en la naturaleza (siendo al último concepto referido como “enriquecimiento isotópico”). Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tal como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ ), los cuales pueden ser isótopos de origen natural o de no origen natural.

El polietilenglicol (PEG) es un compuesto de poliéter, el cual en forma lineal tiene la fórmula general  $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$ . Un resto de polietilenglicol es un PEG en el que el H terminal está reemplazado por un enlace que lo une al resto de la molécula.

También se contemplan versiones ramificadas, incluyendo versiones hiperamificadas y dendríticas y en general son conocidas en la técnica. Generalmente, un polímero ramificado tiene un resto núcleo de rama central y una pluralidad de cadenas de polímero lineales unidas al núcleo de rama central. PEG comúnmente se usa en formas ramificadas que se pueden preparar mediante la adición de óxido de etileno a diversos polioles, tales como glicerol, oligómeros de glicerol, pentaeritritol y sorbitol. El resto de rama central también se puede derivar de varios aminoácidos, tales como lisina. El poli(etilenglicol) ramificado puede estar representado en forma general como  $\text{R}(\text{-PEG-OH})_m$  en el que R está derivado de un resto núcleo, tal como glicerol, oligómeros de glicerol, o pentaeritritol, y m representa el número de brazos. También se pueden usar moléculas de PEG con multibrazos, tales como las descritas en los documentos US 5,932,462; US 5,643,575; US 5,229,490; US 4,289,872; US 2003/0143596; WO 96/21469; y WO 93/21259.

Los polímeros de PEG pueden tener un peso molecular promedio de, por ejemplo, 600-2.000.000 Da, 60.000-2.000.000 Da, 40.000-2.000.000 Da, 400.000-1.600.000 Da, 800-1.200.000 Da, 600-40.000 Da, 600-20.000 Da, 4.000-16.000 Da o 8.000-12.000 Da.

El término “OH protegido” se refiere a un grupo OH protegido con cualquier grupo protector adecuado. Por ejemplo, el OH protegido puede ser un grupo  $\text{R}^4$  como se ha definido anteriormente.

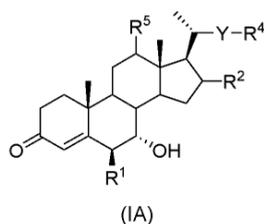
Grupos protectores adecuados incluyen ésteres de modo que, por ejemplo, cuando  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  son un OH protegido,  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  pueden ser independientemente un grupo  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ , en donde  $\text{R}^{14}$  es un grupo  $\text{R}^{10}$  como se ha definido anteriormente. Los silil éteres también son adecuados, y en este caso,  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  pueden ser independientemente un grupo  $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$ , en donde cada  $\text{R}^{16}$  es independientemente un grupo  $\text{R}^{13}$  como se ha definido anteriormente.

Otros grupos protectores adecuados para OH son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase Wuts, PGM and Greene, TW (2006) “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, 4<sup>o</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

Las referencias a un grupo protector que es estable en condiciones básicas quieren decir que el grupo protector no se puede separar mediante tratamiento con una base.

Sales apropiadas de los compuestos de fórmula general (I) incluyen sales de adición básica tales como sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, zinc, magnesio y otro metal así como colina, dietanolamina, etanolamina, etil diamina, meglumina y otras sales de adición básica bien conocidas como se resume en Paulekuhn et al., *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6.665-6.672 y/o conocidas por los expertos en la técnica.

En algunos compuestos adecuados, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IA):



en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , Y,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen para la fórmula general (I).

En algunos compuestos adecuados de fórmula general (I) y (IA):

$\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo,  $\text{OR}^6$  o  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ;

en donde cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  es H, halo u OH;

Y es un enlace o un grupo enlazador alquileo o alqueniilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupo  $R^3$ ;

5 cada  $R^3$  es independientemente halo,  $OR^8$  o  $NR^8R^9$ ;

en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente de H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ ; o

$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  u  $OSO_2R^{10}$ ;

10 en donde, en cualquier caso, cada  $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes halo y  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , bencilo, -alquileo  $C_{1-4}$ - $SO_3H$  o -alquileo  $C_{1-4}$ - $SO_3$ (alquil  $C_{1-4}$ ), cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes halo.

En compuestos adecuados de las fórmulas generales (I) y (IA),  $R^1$  puede ser alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo,  $OR^6$  o  $NR^6R^7$ , en donde  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H, metilo o etilo, especialmente H o metilo.

15

Más adecuadamente,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido.

En compuestos particularmente adecuados,  $R^1$  es etilo.

En algunos compuestos de fórmula general (I) y (IA), Y es un enlace.

20 Adecuadamente en los compuestos de las fórmulas generales (I) y (IA), Y es un grupo enlazador alquileo o alqueniilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, más adecuadamente 1 a 12, 1 a 10 o 1 a 8 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^3$  como se han definido anteriormente. Generalmente, cada  $R^3$  es independientemente halo,  $OR^8$  o  $NR^8R^9$ ; en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente de H, metilo o etilo, especialmente H o metilo.

25 En algunos compuestos adecuados, Y es un enlazador alquileo o alqueniilo no sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, más adecuadamente 1 a 12, 1 a 10 o 1 a 8 átomos de carbono.

En algunos compuestos adecuados de fórmula general (I),  $R^2$  es H.

En otros compuestos adecuados de fórmula general (I),  $R^2$  es OH.

30 En otros compuestos adecuados más de fórmula general (I);  $R^2$  es un grupo OH protegido. Cuando  $R^2$  es un grupo OH protegido, puede ser un grupo que no es estable en un ambiente básico de modo que el tratamiento con una base convierte el grupo OH protegido en OH. Ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen un grupo  $OC(O)R^{14}$  como se ha definido anteriormente en el que  $R^{14}$  es un grupo  $R^{10}$  como se ha definido anteriormente para la fórmula general (I).

Grupos  $R^{14}$  particularmente adecuados son como se definen para  $R^{10}$  más adelante.

35 Alternativamente,  $R^2$  puede ser un grupo OH protegido que es estable en un ambiente básico. Ejemplos de tales grupos incluyen  $OSi(R^{16})_3$ , en donde cada  $R^{16}$  es independientemente un grupo  $R^{13}$  como se ha definido anteriormente.

Grupos  $R^{16}$  particularmente adecuados son como se definen para  $R^{13}$  más adelante.

En los compuestos de las fórmulas generales (I) y (IA)  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ .

40 Adecuadamente, es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ .

Más adecuadamente,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ .

Adecuadamente, cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente:

a. hidrógeno o

45 b. alquilo  $C_{1-10}$ , alqueniilo  $C_{2-10}$ , alquiniilo  $C_{2-10}$ , -O-alquilo  $C_{1-10}$ , -O-alqueniilo  $C_{2-10}$  o -O-alquiniilo  $C_{2-10}$ , cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente; o

c. un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente;

d. un resto de polietilenglicol.

Más adecuadamente, cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente

5 a. hidrógeno o

b. alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub> o -O-alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente o

c. un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

10 Adecuadamente cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de:

a. alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> o alquinilo C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente; o

b. un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

15 Más adecuadamente, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de:

a. alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> o alquinilo C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente; o

b. un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

20 Aún más adecuadamente, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-10</sub> o fenilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente como se ha descrito anteriormente.

Sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi y alquinoxiloxi R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> y los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo R<sup>13</sup> incluyen halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; en donde R<sup>19</sup> es como se ha definido anteriormente.

25

Sustituyentes más adecuados para estos grupos R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> incluyen halo, OR<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> o un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente, más adecuadamente opcionalmente sustituido con halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; por ejemplo, fluoro, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

30

Sustituyentes adecuados para los grupos arilo y heteroarilo R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>.

Sustituyentes más adecuados para estos grupos R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> incluyen alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halo, OR<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; en particular, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

35

Ejemplos específicos de sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> incluyen fluoro, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

Tal como se presentó anteriormente, cada R<sup>19</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

40

Adecuadamente, R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

Más adecuadamente, R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

45 Ejemplos específicos de R<sup>19</sup> incluyen H, metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, cloro, metilo, etilo o trifluorometilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula general (I), R<sup>5</sup> es H.

En otros compuestos adecuados de fórmula general (I), R<sup>5</sup> es OH.

En otros compuestos adecuados más de fórmula general (I), R<sup>5</sup> es un grupo OH protegido.

- 5 En otros compuestos adecuados más de fórmula general (I), R<sup>5</sup> es un grupo OH protegido. Cuando R<sup>5</sup> es un grupo OH protegido, puede ser un grupo que no es estable en un ambiente básico de modo que el tratamiento con una base convierte el grupo OH protegido en OH. Ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen un grupo OC(O)R<sup>14</sup> como se ha definido anteriormente en el que R<sup>14</sup> es un grupo R<sup>10</sup> como se ha definido anteriormente para la fórmula general (I).

Grupos R<sup>14</sup> particularmente adecuados son como se han definido anteriormente para R<sup>10</sup>.

- 10 Alternativamente, R<sup>5</sup> puede ser un grupo OH protegido que es estable en un ambiente básico. Ejemplos de tales grupos incluyen OSi(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, en donde cada R<sup>16</sup> es independientemente un grupo R<sup>13</sup> como se ha definido anteriormente.

Grupos R<sup>16</sup> particularmente adecuados son como se han definido anteriormente para R<sup>13</sup>.

En algunos compuestos adecuados de las fórmulas general (I) y (IA), independientemente o en cualquier combinación:

- 15 Y es un enlace o un grupo alquileo o alquenileno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R<sup>3</sup>;

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, o OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es como se ha definido anteriormente pero es más adecuadamente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; y

R<sup>5</sup> es H u OH.

- 20 En algunos compuestos más adecuados, independientemente o en cualquier combinación:

R<sup>1</sup> es etilo; y/o

R<sup>2</sup> es H; y/o

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-; y/o

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; y/o

- 25 R<sup>5</sup> es H.

En algunos compuestos particularmente adecuados de este tipo, R<sup>1</sup> es etilo y/o R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo.

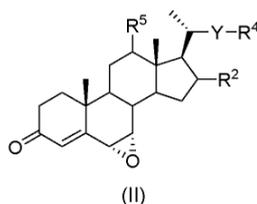
Compuestos particularmente adecuados de la presente invención incluyen

ácido (6β, 7α, 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico;

ácido (6β, 7α)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-24-oico;

- 30 y ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo de los mismos y sales de los mismos, especialmente los ésteres metílicos y etílicos.

Los Compuestos de fórmula general (I) y (IA) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (II):



en donde R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son como se definen en la fórmula general (I);

- 35 mediante alquilación selectiva con un reactivo organometálico.

Reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de Gilman formados mediante reacción de un compuesto de alquilo y litio de fórmula (XXIV):



en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I);

y una sal de cobre (I), particularmente un haluro de cobre (I) tal como yoduro de cobre (I).

5 La reacción se puede conducir en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, otros éteres tales como dietiléter o una mezcla de los mismos.

10 Alternativamente, la adición se puede llevar a cabo usando reactivos de Grignard  $R^1MgX$ , en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I) y X es un haluro, por ejemplo, bromuro de etilmagnesio y la reacción se conduce adecuadamente en presencia de una sal de zinc (II) tal como cloruro de zinc y un compuesto catalítico de una sal de cobre (I) o cobre (II) o complejo, por ejemplo, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II) o un complejo de acetilacetato (acac) de cobre (I) o cobre (II).

15 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, un éter tal como THF, 2-metil THF, metil *tert*-butil éter (tBME), dietil éter. Sorprendentemente, la temperatura de reacción no es particularmente significativa y aunque en algunos casos la reacción se puede llevar a cabo a temperatura reducida, por ejemplo, a aproximadamente  $-25$  a  $0$  °C, también se ha conducido con éxito a temperaturas superiores de hasta aproximadamente  $55$  °C.

El proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II) es nuevo y forma en sí mismo una parte de la invención.

20 El método es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en los que  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$  a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde  $R^4$  es también  $C(O)OR^{10}$ , en donde  $R^{10}$  es como se ha definido anteriormente pero es especialmente H, alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de otros compuestos de fórmula general (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$  se puede convertir en un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  o  $OSO_3R^{10}$ .

25 Los Compuestos de fórmula general (I) en los que  $R^4$  es  $SO_3R^{10}$  se pueden sintetizar a partir de los compuestos de fórmula general (I) en los que  $R^4$  es  $C(O)OH$  por métodos enseñados en los documentos WO2008/002573, WO2010/014836 y WO2014/066819.

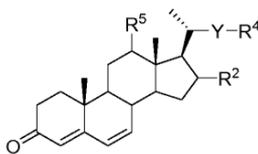
30 Por tanto, un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^4$  es  $C(O)OH$  se puede hacer reaccionar con un cloruro de alcanilo  $C_{1-6}$  o benzoilo o con un anhídrido alcanilo  $C_{1-6}$  para proteger los grupos OH. A continuación, el compuesto protegido se puede hacer reaccionar con un agente reductor tal como un hidruro, adecuadamente hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio para reducir el grupo ácido carboxílico a OH. El grupo alcohol se puede reemplazar por un halógeno, por ejemplo, bromo o yodo, usando el método de trifenil fosfina/imidazol/halógeno descrito por Classon et al., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6.126-6.130. A continuación, el compuesto halogenado se puede hacer reaccionar con sulfito de sodio en un disolvente alcohólico para dar un compuesto con un sustituyente  $SO_3^- Na^+$ .

35 Un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $OSO_3R^{10}$  se puede obtener haciendo reaccionar el alcohol obtenido a partir de la reducción del ácido carboxílico protegido como se ha descrito anteriormente con ácido clorosulfúrico en presencia de una base tal como trietilamina para producir la sal de trietilamonio protegida. Los grupos protectores se pueden separar usando hidrólisis de base como se ha descrito anteriormente. La reducción del ácido carboxílico seguido de la reacción del alcohol resultante con ácido clorosulfuroso produce un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $OSO_2R^{10}$ .

Los compuestos de fórmula general (I) en los que  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$  se pueden preparar a partir del ácido carboxílico mediante reacción con una amina de fórmula  $H-NR^{10}R^{11}$  en un disolvente adecuado con calentamiento. Los compuestos de fórmula general (I) en los que  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$  u  $OSO_3R^{10}$  también se pueden preparar por métodos similares a los descritos por Festa et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 8.477-8.495.

45 Los compuestos de fórmula general (I) con otros grupos  $R^4$  se pueden preparar a partir de los compuestos anteriores de fórmula general (I) por métodos que son familiares a los expertos en la técnica. Estos métodos también forman un aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III):



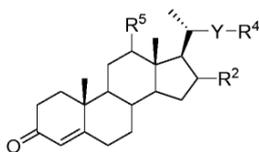
(III)

en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

mediante oxidación, por ejemplo, usando bis(monoperoxifitalato) hexahidrato (MMPP) o ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA).

- 5 La reacción que usa MMPP se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y si se usa *m*CPBA, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Adecuadamente, la reacción se conduce a o justo por debajo de la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (IV):



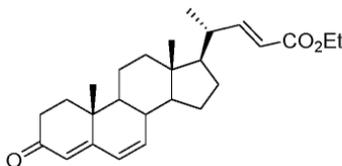
(IV)

- 10 en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

mediante reacción con un agente oxidante tal como cloranilo.

La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido acético, y en un disolvente orgánico tal como tolueno.

- 15 Se conocen algunos compuestos de las fórmulas generales (II), (III) y (IV) y, por ejemplo, Uekawa et al. en *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, 68, 1.332-1.337 describen la síntesis de éster etílico de ácido (22*E*)-3-oxo-4,22-coladien-24-oico de estigmasterol seguido de su conversión en éster etílico de ácido (22*E*)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico, el cual tiene la fórmula:

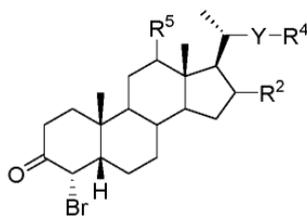


- 20 Uekawa et al después continua describiendo la conversión de este compuesto en éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22*E*)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico, un compuesto de fórmula general (II) en el que  $R^2$  y  $R^5$  son H, Y es -CH=CH-, y  $R^4$  es C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Otros compuestos de las fórmulas generales (II), (III) y (IV) se pueden preparar por métodos análogos desde fitoesteroles similares a estigmasterol.

- 25 El estigmasterol y otros fitoesteroles son esteroides vegetales y están fácilmente disponibles o se pueden preparar por rutas conocidas.

Los compuestos de fórmula general (IV) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (Va):

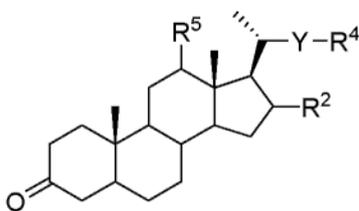


(Va)

en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

mediante reacción con bromuro de litio y una base tal como carbonato de litio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y a una temperatura de aproximadamente 120 °C a 180 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula general (Va) se pueden obtener mediante bromación de un compuesto de fórmula general (V):

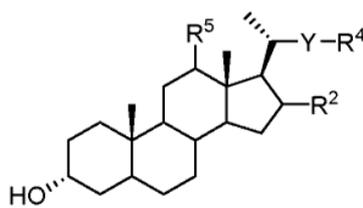


(V)

en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

usando, por ejemplo, bromo en ácido acético.

- 10 Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VI):



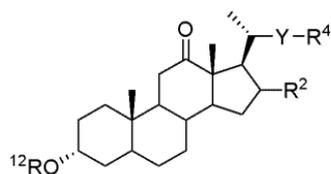
(VI)

en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

mediante oxidación, generalmente con un agente oxidante basado en cromo o con hipoclorito de sodio.

- 15 Los compuestos de fórmula general (VI) en los que  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ , en donde  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VI) en los que  $R^4$  es  $C(O)OH$  mediante esterificación, generalmente mediante reacción con un alcohol apropiado bajo condiciones ácidas.

Los compuestos de fórmula general (VI) en los que  $R^4$  es  $C(O)OH$  y  $R^5$  es H se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VII):



(VII)

en donde R<sup>2</sup> e Y son como se definen en la fórmula general (I);

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; y

R<sup>12</sup> es un OH protegido;

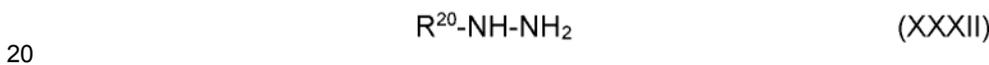
5 mediante reacción con un agente reductor, generalmente hidrazina, bajo condiciones básicas y en un disolvente alcohólico o glicólico, por ejemplo, dietilenglicol.

Cuando R<sup>12</sup> es un grupo OH protegido que es estable bajo condiciones básicas, a la reacción le puede seguir una reacción para separar el grupo protector R<sup>12</sup> para dejar un grupo OH.

10 Los grupos protectores para OH son como se ha discutido anteriormente y, por ejemplo, R<sup>12</sup> puede ser un grupo C(O)R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es como se ha definido anteriormente, en particular, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo. Los silil éteres son también adecuados, y en este caso, R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> pueden ser independientemente un grupo Si(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, en donde R<sup>16</sup> es como se ha definido anteriormente pero es especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. Otros grupos protectores adecuados para OH son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4<sup>o</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

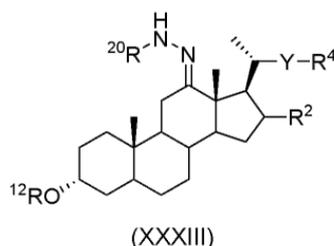
15 Grupos R<sup>12</sup> particularmente adecuados incluyen grupos que no son estables en presencia de una base puesto que esta elimina la necesidad de la etapa adicional de separación del grupo protector. Un ejemplo de un grupo R<sup>12</sup> que no es estable en condiciones básicas es un grupo C(O)R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es como se ha definido, y es particularmente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo.

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en 2 etapas de modo que el compuesto de fórmula general (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (XXXII):



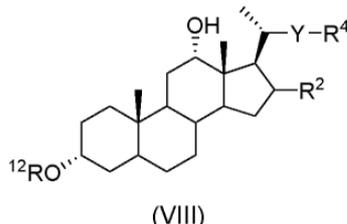
en donde R<sup>20</sup> es un grupo saliente tal como tolueno sulfonilo o metano sulfonilo;

para dar un compuesto de fórmula general (XXXIII):



25 seguido de reducción con un agente reductor adecuado. Ejemplos de agentes reductores que se pueden usar en esta reacción incluyen hidruros tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, etc.

Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIII):



en donde R<sup>2</sup> e Y son como se definen en la fórmula general (I);

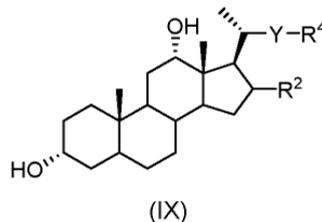
30 R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; y

R<sup>12</sup> es como se ha definido anteriormente, especialmente -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>;

mediante reacción con un agente oxidante, por ejemplo, hipoclorito de sodio.

La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido acético, y en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo.

Los compuestos de fórmula general (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (IX):



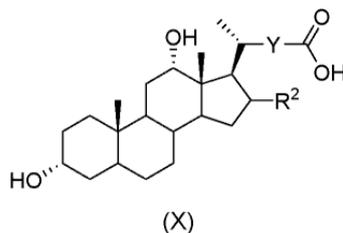
5 en donde  $R^2$  e Y son como se definen en la fórmula general (I);

$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ , en donde  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo;

mediante reacción con un agente adecuado para introducir el grupo protector  $R^{12}$ . Por ejemplo, cuando  $R^{12}$  es  $C(O)R^{14}$ , el compuesto de fórmula general (IX) se puede hacer reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico o un cloruro de ácido en presencia de una base débil tal como piridina, catalizado adecuadamente por 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se puede conducir en un disolvente tal como acetato de etilo.

10

Los compuestos de fórmula general (IX) se pueden preparar mediante la esterificación de compuestos de fórmula general (X):



en donde  $R^2$  e Y son como se definen en la fórmula general (I).

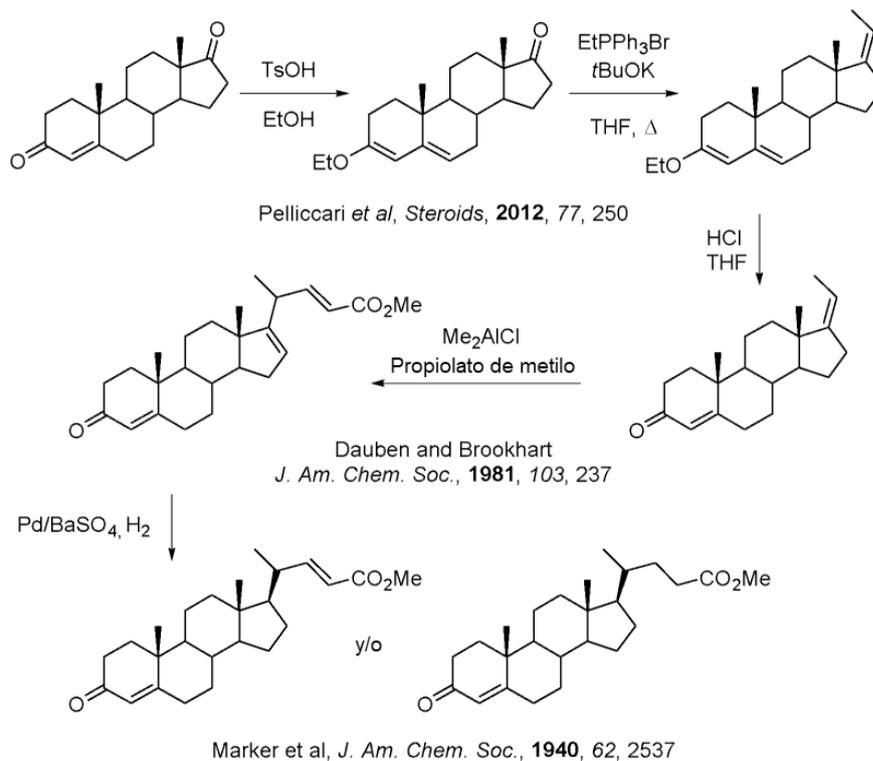
15 La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el ácido de fórmula general (X) con un alcohol adecuado bajo condiciones ácidas.

Se conocen compuestos de fórmula general (X). Por ejemplo, el compuesto de fórmula general (X) en el que Y es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^2$  es H es ácido desoxicólico, el cual está fácilmente disponible a partir de un número de fuentes.

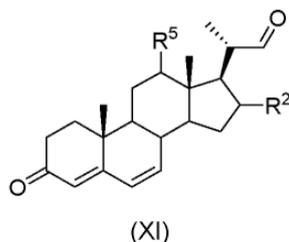
Se pueden usar otros ácidos biliares con diferentes valores para Y y  $R^2$  como materiales de partida alternativos.

20 Una ruta alternativa para los compuestos de fórmula general (IV) es como se muestra en el Esquema 1 en el que la androstenediona se convierte en un compuesto de fórmula general (IV) en el que  $R^2$  y  $R^5$  son H;  $R^4$  es  $-C(O)OCH_3$  e Y es cualquiera de  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH=CH-$ .

Esquema 1

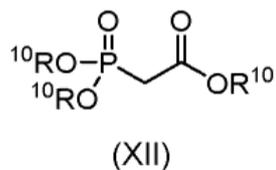


- 5 Una ruta alternativa para los compuestos de fórmula general (III) en los que Y es un grupo alquenileno es mediante el uso de una reacción de olefinación, por ejemplo, una olefinación Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) de un compuesto de fórmula general (XI):



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I);

usando un compuesto de fórmula general (XII):



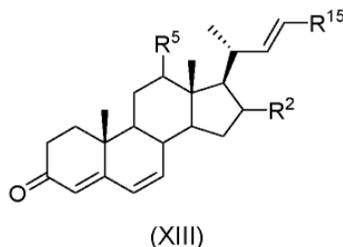
- 10 en donde R<sup>10</sup> es como se define para la fórmula general (I).

La reacción se puede llevar a cabo bajo las condiciones HWE estándar, por ejemplo, usando una base tal como hidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula general (XII) están fácilmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Otras reacciones de olefinación, tales como olefinación de Tebbe, reacción de Wittig o una olefinación de Julia-Kocienski, también darían lugar a compuestos de fórmula general (III) en los que Y es un grupo alquenileno. Estas reacciones de olefinación son familiares para los químicos expertos en la técnica.

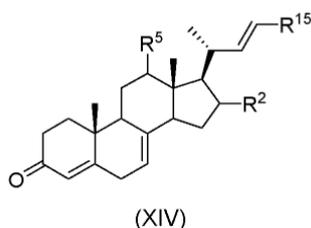
5 Los compuestos de fórmula general (XI) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula general (XIII) con ozono



en donde  $R^2$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) y  $R^{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

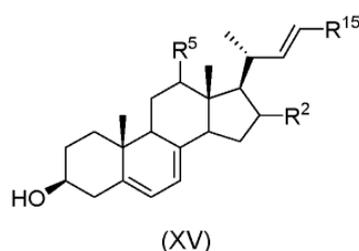
Un ejemplo de una reacción de este tipo se da en el documento US 2,624,748.

10 Los compuestos de fórmula general (XIII) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula general (XIV):



en donde  $R^2$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) y  $R^{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$  con un ácido en un disolvente tal como metanol.

15 Los compuestos de fórmula general (XIV) se pueden preparar mediante oxidación de un compuesto de fórmula general (XV):



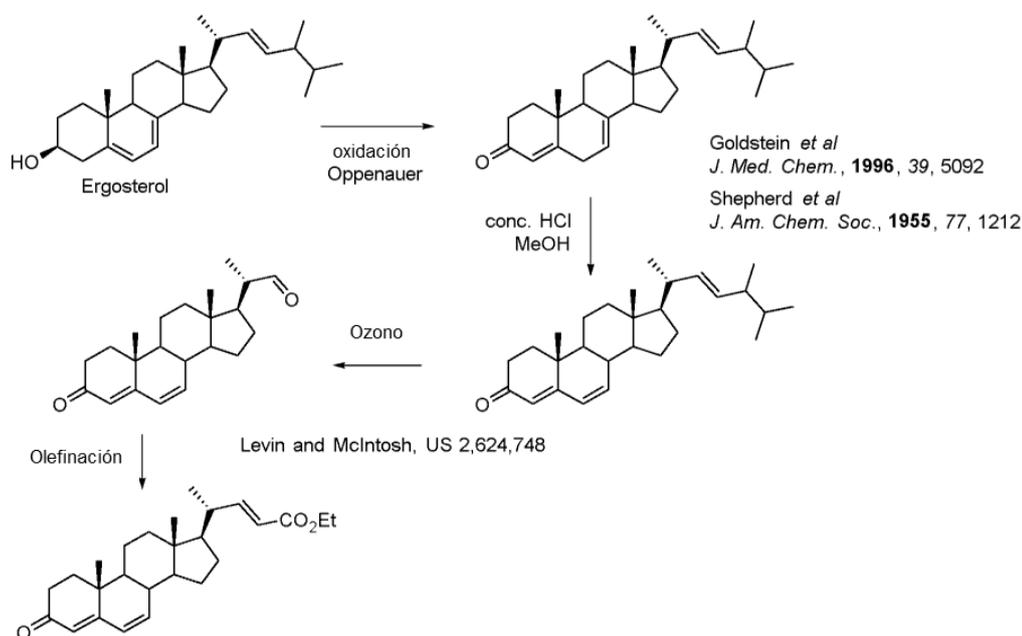
en donde  $R^2$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) y  $R^{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$  usando una oxidación de Oppenauer.

20 Ejemplos de la conversión de compuestos de fórmula general (XV) en compuestos de fórmula general (XIII) se enseñan por Shepherd et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1.212-1.215 y Goldstein, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 5.092-5.099.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula general (XV) es ergosterol, el cual es un esteroide fúngico y el Esquema 2 de más adelante muestra la conversión de ergosterol en un compuesto de fórmula general (III) en el que tanto  $R^2$  como  $R^5$  son H, Y es  $CH=CH_2$  y  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$  en donde  $R^{10}$  es etilo.

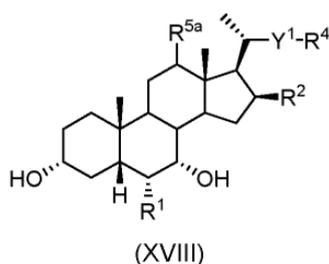
25

Esquema 2



Como con los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de las fórmulas generales (II) a (X), (Va) y (XXXIII) en los que R<sup>4</sup> es C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> u OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en los que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup> mediante reacción con un reactivo apropiado usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO2008/002573 y WO2010/014836 o métodos similares a los descritos por Classon et al., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6.126-6.130 y Festa et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 8.477-8.495.

Los compuestos de fórmula general (I) son intermediarios en la síntesis de compuestos de fórmula general (XVIII):



10

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la fórmula general (I);

R<sup>2</sup> es H, halo u OH;

R<sup>5a</sup> es H u OH; y

Y<sup>1</sup> es un enlace o un grupo enlazador alquileo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es como se define para la fórmula general (I).

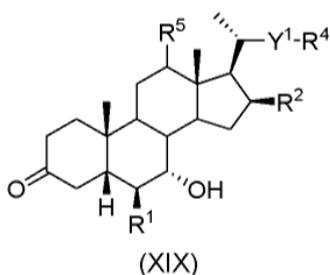
15

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden convertir en compuestos de fórmula general (XVIII) en un proceso de 4 etapas vía intermediarios de las fórmulas generales (XIX), (XX) y (XXI) como se describen más adelante.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (XVIII), comprendiendo el proceso:

20

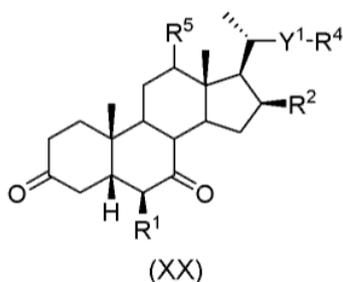
i. reducir un compuesto de fórmula general (IA) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (XIX):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la fórmula general (I); y

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

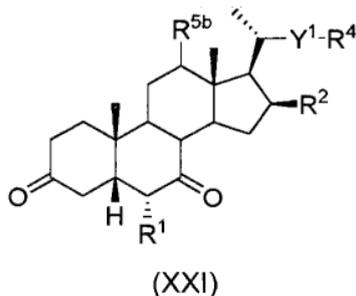
- 5 ii. oxidar el compuesto de fórmula general (XIX) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (XX):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la fórmula general (I); y

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

- iii. epimerización del compuesto de fórmula general (XX) para dar un compuesto de fórmula general (XXI):



10

en donde  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen en la fórmula general (I); y

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

$R^2$  es H, halo u OH o un grupo OH protegido que es estable bajo condiciones básicas; y

$R^{5b}$  es H u OH o un grupo OH protegido que es estable bajo condiciones básicas; y

- 15 iv. reducción del compuesto de fórmula general (XXI) usando un agente reductor adecuado y, en donde  $R^2$  y/o  $R^{5b}$  son un OH protegido, separación del(de los) grupo(s) protector(es), para dar un compuesto de fórmula general (XVIII) como se ha definido anteriormente, en donde la separación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción; y opcionalmente

v. conservación de un compuesto de fórmula general (XVIII) en otro compuesto de fórmula general (XVIII).

- 20 Los compuestos de fórmula general (XVIII) son agonistas potentes de FXR y TGR5 e incluyen ácido obeticólico, el cual es un compuesto de fórmula (XVIII) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  y  $R^{5a}$  son ambos H,  $Y^1$  es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $R^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

En los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI), valores más adecuados para R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula general (I).

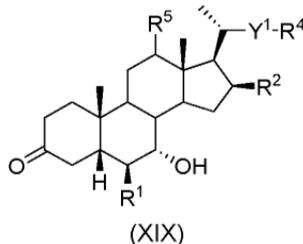
En algunos compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI), Y<sup>1</sup> es un enlace.

5 En otros compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI), Y<sup>1</sup> es un grupo enlazador alquileo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, más adecuadamente 1 a 12, 1 a 10 o 1 a 8 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se han definido anteriormente. Generalmente cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, metilo o etilo, especialmente H o metilo.

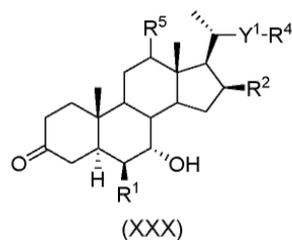
10 En algunos compuestos adecuados de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI), Y<sup>1</sup> es un enlazador alquileo o alquenileno no sustituido que tiene 1 a 15 átomos de carbono, más adecuadamente 1 a 12, 1 a 10 o 1 a 8 átomos de carbono.

15 En la etapa (i) anterior, la conversión del compuesto de fórmula general (IA) en el compuesto de fórmula general (XIX) se puede llevar a cabo por hidrogenación, normalmente hidrogenación catalítica. Catalizadores adecuados para la hidrogenación catalítica incluyen catalizador de paladio/carbono, carbonato de paladio/calcio, óxido de paladio/aluminio, platino/paladio o níquel Raney. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, el cual puede ser un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol; acetato de etilo; piridina; ácido acético; ciclopentil metil éter (CPME) o *N,N*-dimetilformamida (DMF). El disolvente orgánico se puede mezclar opcionalmente con un codisolvente tal como acetona o agua y/o también se puede añadir una base tal como trietilamina.

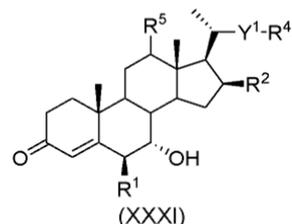
20 La elección de catalizador y disolvente afecta a la relación del producto requerido de fórmula general (XIX):



y su isómero de fórmula general (XXX):



También afecta a la tasa de conversión del intermediario de fórmula (XXXI):



25 en el producto.

Más adecuadamente, se usa un paladio/carbono o carbonato de paladio/calcio. Generalmente, en el catalizador el paladio está presente en una cantidad de 5-10 % en peso con respecto al peso de la matriz (en donde la matriz es el carbono, carbonato cálcico, etc.).

30 Disolventes que dan relaciones superiores de (XIX):(XXX) incluye metanol, etanol y DMF, particularmente metanol y DMF.

Cuando se usa metanol como disolvente, se puede usar solo o en presencia de una base tal como trietilamina. Adecuadamente, la cantidad de trietilamina usada es una cantidad subestequiométrica, generalmente 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la cantidad de material de partida de fórmula general (I).

5 El metanol en presencia de trietilamina da una relación particularmente alta del producto requerido de fórmula general (XIX) y el isómero de fórmula general (XXX).

Las reacciones conducidas con metanol como disolvente se pueden llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -30 a 25 °C y la temperatura tiene poco efecto sobre la relación de (XIX):(XXX).

10 Cuando se usa DMF como disolvente, se puede mezclar con un codisolvente tal como acetona, TBME, THF, acetonitrilo o acetona/agua. Opcionalmente, el disolvente contiene una base tal como trietilamina en una cantidad subestequiométrica, generalmente 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la cantidad de material de partida de fórmula general (I).

15 Las reacciones conducidas usando DMF como disolvente parecen ser más sensibles a la temperatura que las reacciones llevadas a cabo en metanol y la relación de (XIX):(XXX) disminuye con el incremento de la temperatura. Adecuadamente, por lo tanto, la reacción se conduce a una temperatura de -30 a 0 °C, más adecuadamente -20 a -10 °C.

Se ha encontrado que la presión de hidrógeno tiene poco efecto sobre la selectividad y, por lo tanto, la presión de hidrógeno es adecuadamente de aproximadamente 1 atmósfera.

Igualmente la dilución no parece tener un impacto principal sobre la selectividad y, por lo tanto, el disolvente se puede usar en cualquier cantidad conveniente.

20 La hidrogenación de un compuesto de fórmula (I) también reducirá algunos enlaces alqueno, si están presentes, en el enlazador Y.

25 En la etapa (ii) del proceso anteriormente expuesto, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo usando cualquier método adecuado. Un método adecuado es una oxidación de periodinano (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol) de Dess-Martin, la cual se puede llevar a cabo en un disolvente clorinado tal como cloroformo o diclorometano a una temperatura de aproximadamente 15 a 25 °C, adecuadamente a temperatura ambiente.

Un método de oxidación alternativo es la oxidación que usa hipoclorito, por ejemplo, hipoclorito de sodio, bajo condiciones ácidas, por ejemplo, proporcionadas por ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente acuoso y a una temperatura de 0 a 15 °C, más normalmente a aproximadamente 0 a 10 °C.

30 Otros métodos de oxidación incluyen una reacción de Jones que usa dicromato de sodio o, más normalmente, trióxido crómico en ácido sulfúrico diluido. Este proceso se sabe que es fiable para la conversión limpia de grupos hidroxilo del ácido biliar en los correspondientes derivados de ceto (Bortolini et al, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5.802). Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo usando TEMPO ((2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxi) o un derivado del mismo.

35 La reacción de epimerización de la etapa (iii), comprende adecuadamente tratar el compuesto de fórmula general (XX) con una base. El compuesto de fórmula general (XX) se puede disolver en un disolvente alcohólico, opcionalmente mezclado con agua y puesto en contacto con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio o un alcóxido de sodio o potasio, generalmente un etóxido.

40 En el caso de los compuestos de fórmula general (XX) en los que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo y en donde se usa una base fuerte tal como hidróxido de sodio o potasio, la reacción de epimerización de la etapa (iii) puede estar acompañada por hidrólisis para dar un compuesto de fórmula general (XXI) en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH.

45 Si, en el compuesto de fórmula general (XX), R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> son un OH protegido, por ejemplo, un grupo OC(O)OR<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es como se ha definido anteriormente pero es especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo, se separará durante la etapa de epimerización para dar un compuesto de fórmula general (XXI) en el que R<sup>2</sup> y/o R<sup>5b</sup> son OH. Otros grupos OH protegidos que son estables en condiciones básicas (por ejemplo, un grupo OSi(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub> en donde cada R<sup>16</sup> es independientemente como se ha definido anteriormente pero es especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo) se pueden separar antes o después de la etapa (iv).

50 En la etapa (iv), el agente reductor generalmente es un hidruro, tal como borohidruro de sodio que se puede usar en un disolvente tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una base fuerte tal como hidróxido de sodio o potasio y a una temperatura de aproximadamente 0 a 110 °C, más normalmente 60 a 100 °C. Un compuesto de fórmula general (XVIII) en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH se puede producir mediante la reducción de un compuesto de fórmula general (XXI) en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH.

Los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, u OSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos en los que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup> mediante reacción con un reactivo apropiado usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> se pueden sintetizar a partir de compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es C(O)OH mediante los métodos enseñados en los documentos WO2008/002573, WO2010/014836 y WO2014/066819.

- 10 Por tanto, un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH se puede hacer reaccionar con un cloruro de alcanilo C<sub>1-6</sub> o benzoilo o con un anhídrido alcanico C<sub>1-6</sub> para proteger los grupos OH. A continuación, el compuesto protegido se puede hacer reaccionar con un agente reductor tal como un hidruro, adecuadamente borohidruro de sodio para reducir el grupo de ácido carboxílico a OH. El grupo alcohol se puede reemplazar por un halógeno, por ejemplo, bromuro o yoduro, usando el método de trifenil fosfina/imidazol/halógeno descrito por Classon et al., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6.126-6.130. A continuación, el compuesto halogenado se puede hacer reaccionar con sulfito de sodio en un disolvente alcohólico para dar un compuesto con un sustituyente de SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Na<sup>+</sup>.

- 15 Los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> se pueden obtener haciendo reaccionar el alcohol obtenido a partir de la reducción del ácido carboxílico protegido con ácido clorosulfúrico en presencia de una base tal como trietilamina para producir la sal de trietilamonio protegida. Los grupos protegidos se pueden separar usando hidrólisis de base como se ha descrito anteriormente. La reducción del ácido carboxílico seguido de reacción del alcohol resultante con ácido clorosulfuroso produce un compuesto de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en el que R<sup>4</sup> es OSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>.

- 20 Los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> se pueden preparar a partir del ácido carboxílico mediante reacción con una amina de fórmula H-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en un disolvente adecuado con calentamiento. Los compuestos de las fórmulas generales (XVIII) a (XXI) en los que R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> u OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> también se pueden preparar por métodos similares a los descritos por Festa et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57 (20), 8.477-8.495. Estos métodos también forman un aspecto de la invención.

- 25 Un compuesto de fórmula general (XVIII) a (XXI) en el que R<sup>4</sup> es C(O)R<sup>10</sup> se puede obtener mediante reducción de un compuesto en el que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup> usando un equivalente de hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL) para obtener un aldehído en el que R<sup>4</sup> es C(O)H (véase, por ejemplo, el documento WO2011/014661).

- 30 Alternativamente, el aldehído se puede preparar mediante oxidación de un compuesto protegido en el que R<sup>4</sup> es OH preparado como se ha descrito anteriormente. La oxidación puede ser oxidación de Swern llevada a cabo usando cloruro de oxalilo y sulfóxido de dimetilo seguido por trietilamina (véase, por ejemplo, Xiang-Dong Zhou et al., *Tetrahedron*, 2002, 58, 10.293-10.299). Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo usando un agente oxidante tal como clorocromato de piridinio (PCC) como se describe por Carnell et al. (*J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2.700-2.707).

- 35 Un compuesto de fórmula general (I) en el que R<sup>4</sup> es C(O)R<sup>10</sup> en donde R<sup>10</sup> es distinto de hidrógeno se puede obtener por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la reacción del aldehído en el que R<sup>4</sup> es C(O)H con un reactivo de Grignard adecuado, seguido de oxidación. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

A continuación, la invención se describirá a mayor detalle en referencia a los ejemplos.

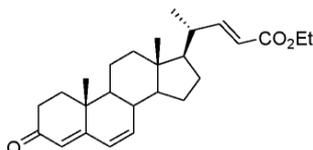
En los ejemplos, se usaron las siguientes abreviaciones:

AcOH	Ácido acético
CPME	Ciclopentil metil éter
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
IPA	alcohol isopropílico
MeOH	Metanol
NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
<i>n</i> BuOAc	Acetato de <i>n</i> -butilo
TBME	<i>t</i> -butil metil éter

THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

### Ejemplos 1 a 4 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico a partir de Estigmasterol

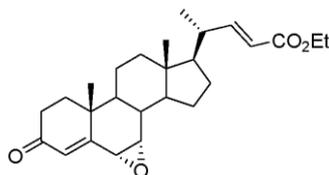
Ejemplo 1- Síntesis de éster etílico de ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico



5 El material de partida, éster etílico de ácido (22E)-3-oxo-4,22-coladien-24-oico, se preparó a partir de estigmasterol según el método descrito por Uekawa et al. en *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, 68, 1.332-1.337.

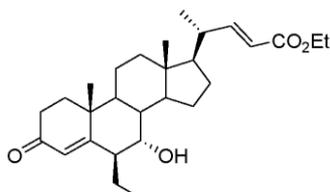
Se cargó éster etílico de ácido (22E)-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (1,00 kg, 2,509 mol; 1 eq.) a un recipiente de reacción, seguido de AcOH (3 vol, 3,0 l) y tolueno (1 vol, 1,0 l) con agitación. A continuación, se cargó cloranil (0,68 kg, 2,766 mol; 1,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1-2 h (IPC por TLC sobre sílice, eluyente EtOAc:Heptano 3:7; Material de partida: R<sub>f</sub> 0,50, Producto: R<sub>f</sub> 0,46; visualizada con colorante de anisaldehído). A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua hasta 10 °C y el sólido resultante se extrajo por filtración. La torta de filtro se lavó con AcOH:Tolueno 3:1 premezclados (4x0,5 vol) a 5 °C  $\pm$  4 °C y el filtrado se concentró *in vacuo* a hasta 70 °C. El resto se disolvió en acetona (3 vol), a continuación, se cargó gota a gota NaOH acuoso al 3 % p/p (10 vol) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C (exotérmico). La suspensión resultante se enfrió hasta 10-15 °C y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración y la torta de filtro se lavó con acetona:agua 1:1 premezcladas (1x2 vol después 3x1 vol). La torta de filtro (sólido marrón) se secó bajo vacío a 70-75 °C, 672 g (68 % de rendimiento). La caracterización del compuesto coincide con los datos publicados en la bibliografía.

Ejemplo 2 - Éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico



20 A una solución de éster etílico de ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (58,0 g, 146,3 mmol) en EtOAc (1,0 l) a reflujo se añadió MMPP al 80 % (bis(monoperoxifitalato) hexahidrato de magnesio, 197,0 g, alrededor de 318,6 mmol) en cuatro porciones iguales a intervalos de 30 min. La suspensión se agitó vigorosamente a reflujo durante 5 h y a temperatura ambiente durante unas 16 h más. A continuación, la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante unas 6 h más. La mezcla se enfrió a alrededor de 50 °C y los sólidos se filtraron y enjuagaron con EtOAc caliente (200 ml). El filtrado se lavó posteriormente con NaHSO<sub>3</sub> acuoso al 20 % (100 ml), NaOH acuoso 1 M (100 ml después 200 ml) y NaCl acuoso al 10 % (250 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo (sólido amarillo) se cristalizó a partir del volumen mínimo de EtOAc a 60 °C para dar el producto epóxido como cristales blanquecinos/amarillos pálidos (25,7 g, 43 % de rendimiento, prismas). La caracterización del compuesto coincide con los datos publicados en la bibliografía.

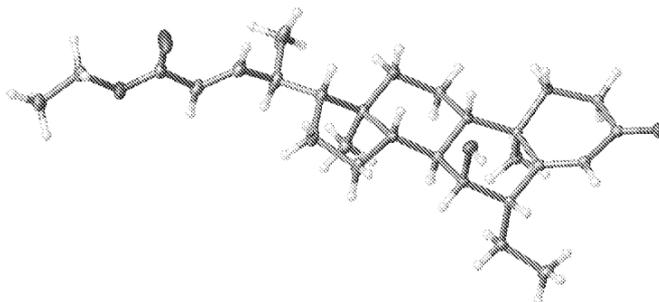
Ejemplo 3 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico



Método 1:

35 A una suspensión de CuI (1,40 g, 7,35 mmol) en dietil éter (10 ml), enfriada hasta -78 °C bajo una manta de argón, se cargó EtLi (28,8 ml, 14,4 mmol, solución 0,5 M en benceno/ciclohexano). La suspensión blanca espesa formada

se dejó calentar hasta 0 °C, se agitó durante 5 min (formando una solución oscura) y se enfrió hasta -78 °C. Se preparó una solución de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (1,00 g, 2,42 mmol) en dietil éter/THF (24 ml, 3:1) y se cargó al recipiente que contenía el organocuprato. Se usó THF (1 ml) para enjuagar el recipiente que contenía la solución del epóxido y esto también se cargó al organocuprato. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -4 °C durante 30 min después de dicho tiempo la reacción se completó por TLC (sílice, EtOAc:heptano 1:1). Después de unos 30 min más de agitación a alrededor de -4 °C se cargó una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se separó, junto con el material sólido presente en la interfaz. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % en peso (2x50 ml) y agua (1x50 ml). Se usó TBME (50 ml) para extraer la fase acuosa original de la reacción y los lavados combinados. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía usando sílice (25 g) como fase estacionaria (elución en gradiente con EtOAc al 0-30 % en heptano) para dar éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (0,63 g, 59 %).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =6,82 (1H, dd,  $J$ =15,6, 8,9, C22H), 5,75 (1H, s, C4H), 5,74 (1H, d,  $J$ =15,6, C23H), 4,17 (2H, q,  $J$ =7,1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,72 (1H, br s, C7H), 2,52-2,25 (5H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,82-1,10 (23H, m), 0,91 (3H, t,  $J$ =7,4, CH<sub>3</sub>), 0,77 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =199,2, 171,2, 167,1, 154,5, 128,4, 119,0, 71,9, 60,1, 55,3, 54,9, 49,9, 44,3, 42,7, 39,6, 39,1, 38,3, 37,4, 35,6, 34,0, 28,0, 26,3, 23,6, 20,8, 19,7, 19,2, 14,2, 12,8, 12,0; (IR)  $V_{max}$ (cm<sup>-1</sup>): 3,467, 2,939, 2,870, 1,716, 1,651, 1,457, 1,268, 1,229, 1,034; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub> 443,3161; encontrada: 443,3156. mp=59,4-62,9 °C.

## 20 Método 2

Se secó ZnCl<sub>2</sub> (32,84 g, 240,9 mmol) bajo vacío con agitación lenta a 180 °C durante 2 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y el residuo se disolvió en THF (520 ml) y se transfirió vía cánula en un matraz de reacción de tres bocas equipado con agitador mecánico y sonda de temperatura. La solución se enfrió en un baño de hielo hasta 0-3 °C y se añadió gota a gota una solución 3 M de EtMgBr en Et<sub>2</sub>O (80 ml, 240,0 mmol) durante 20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C.

Se observó la formación de un precipitado blanco (especie de zincato activo) después de la adición de alrededor de 1/3 de la solución de Grignard. La mezcla se agitó durante 1,2 h a 0 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución del éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico epóxido (43,0 g, 104,2 mmol) en THF (300 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. A continuación, se añadió CuCl sólido (1,03 g, 0,104 mmol) en dos porciones iguales con agitación vigorosa. Después de 10 min el baño de enfriamiento se retiró y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1,2 h más. La reacción se paró mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (800 ml) a <15 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con TBME (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME 2x250 ml. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (2x200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 43,7 g del éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico crudo como una espuma amarilla.

## Método 3

A una solución de ZnCl<sub>2</sub> en THF (0,5 M, 8,7 ml, 4,85 mmol, 0,9 eq) se cargó THF anhidro (8,0 ml) y, a continuación, los contenidos se enfriaron hasta -25 °C. Se añadió una solución de EtMgBr en TBME (1,0 M, 8,7 ml, 8,70 mmol, 1,8 eq) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 45 min a -25 °C. Se añadió CuCl sólido (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) en una porción y se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (2,0 g, 4,85 mmol) en THF (8,0 ml) durante 30 min. El CuCl sólido restante (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) se añadió a mitad de camino de la adición de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico. La reacción se agitó durante 1 h a -25 °C, (TLC Heptano:EtOAc 1:1, visualizada por UV y desarrollada usando colorante de Amonio Molibdato Cérico) y, a continuación, se añadió más de EtMgBr en TBME (1,0 M, 2,9 ml, 2,91 mmol, 0,6 eq) durante 10 min. La reacción se agitó durante 0,5 h a -25 °C y, a continuación, se paró mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. Las sales inorgánicas se extrajeron por filtración, se enjuagaron con TBME y se separaron las fases de filtrado. La capa acuosa se extrajo con TBME y, a continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x5 ml) y

solución salina al 10 % (3x6 ml). La fase orgánica se concentró *in vacuo* a 40 °C para dar éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico crudo como una espuma amarilla (1,91 g).

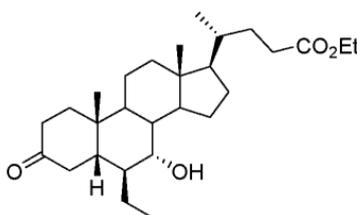
#### Método 4

- 5 A una solución de ZnCl<sub>2</sub> en THF (0,5 M, 8,7 ml, 4,85 mmol, 0,9 eq) se cargó THF anhidro (8,0 ml) y, a continuación los contenidos se calentaron hasta 40 °C. Se añadió una solución de EtMgBr en TBME (1,0 M, 8,7 ml, 8,70 mmol, 1,8 eq) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 45 min a 40 °C. Se añadió CuCl sólido (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) en una porción y se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (2,0 g, 4,85 mmol) en THF (8,0 ml) durante 30 min. El CuCl sólido restante (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) se
- 10 añadió a mitad de camino de la adición de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico. La reacción se agitó durante 1 h a 40 °C, (TLC Heptano:EtOAc 1:1, visualizada por UV y desarrollada usando colorante Amonio Molibdato Cérico) y, a continuación, se paró mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml). Las sales inorgánicas se extrajeron por filtración, se enjuagaron con TBME y se separaron las fases de filtrado. La capa acuosa se extrajo con TBME y, a continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron
- 15 con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x5 ml) y solución salina al 10 % (3x6 ml). La fase orgánica se concentró *in vacuo* a 40 °C para dar éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico crudo como una espuma amarilla (2,08 g).

#### Método 5

- 20 A una solución de ZnCl<sub>2</sub> en THF (0,5 M, 8,7 ml, 4,85 mmol, 0,9 eq) se cargó THF anhidro (8,0 ml) y, a continuación, los contenidos se enfriaron hasta -15 °C. Se añadió una solución de EtMgBr en THF (1,0 M, 8,7 ml, 8,70 mmol, 1,8 eq) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 45 min a -15 °C. Se añadió CuCl sólido (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) en una porción y se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (2,0 g, 4,85 mmol) en THF (8,0 ml) durante 30 min. El CuCl sólido restante (24 mg, 0,49 mmol, 0,05 eq) se
- 25 añadió a mitad de camino de la adición de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico. La reacción se agitó durante 1 h a -15 °C, (TLC Heptano:EtOAc 1:1, visualizada por UV y desarrollada usando colorante Amonio Molibdato Cérico) y, a continuación, se añadió EtMgBr adicional en THF (1,0 M, 4,35 ml, 4,36 mmol, 0,9 eq) durante 15 min y, a continuación, se paró mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml). Las sales inorgánicas se extrajeron por filtración, se enjuagaron con TBME y se separaron las fases de filtrado. La fase acuosa se extrajo con TBME y, a continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con
- 30 NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x5 ml) y solución salina al 10 % (3x6 ml). La fase orgánica se concentró *in vacuo* a 40 °C para dar éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico crudo como una espuma amarilla (1,94 g).

Ejemplo 4- Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico



#### 35 Método 1

- A una suspensión de Pd/C al 10 % en peso (50 % húmedo, 20 mg, 8,6 % en mol) en DMF (2 ml) se añadió una solución de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. El matraz se evacuó, a continuación, se rellenoó con hidrógeno tres veces con agitación vigorosa. Después de 3 h el matraz se evacuó, a continuación, se rellenoó con argón y la mezcla se filtró a través de filtro de jeringa. La mezcla se dividió en porciones entre TBME (30 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El producto crudo (50 mg) era una mezcla 14:1 de isómeros 5 $\beta$  y 5 $\alpha$  (analizados por <sup>1</sup>H NMR) de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico, rendimiento del 92 %.
- 40

- <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =4,12 (2H, q, *J*=7,1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,71 (1H, br s, C7H), 3,34 (1H, dd, *J*=15,5, 13,6, C4H), 2,39-2,32 (2H, m), 2,24-2,20 (1H, m), 2,14-2,09 (2H, m), 2,03-1,91 (4H, m), 1,83-1,79 (2H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,58 (1H, s), 1,55-1,12 (19H, m), 1,04 (3H, s), 0,95-0,93 (6H, m), 0,88 (1H, *J*=7,0), 0,71 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =213,5, 174,2, 72,1, 60,2, 55,9, 50,2, 49,8, 47,0, 46,7, 42,7, 39,5, 37,7, 36,3, 36,0, 35,7, 35,3, 34,2, 31,3, 31,0, 28,1, 27,7, 24,4, 23,8, 20,8, 18,3, 14,2, 13,9, 11,8. (IR)  $\nu_{\max}$ (cm<sup>-1</sup>): 3,514, 2,939, 2,870, 1,710, 1,462, 1,377, 1,159, 1,099, 1,032; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub> 429,3369; encontrada: 429,3363.
- 45

## Método 2

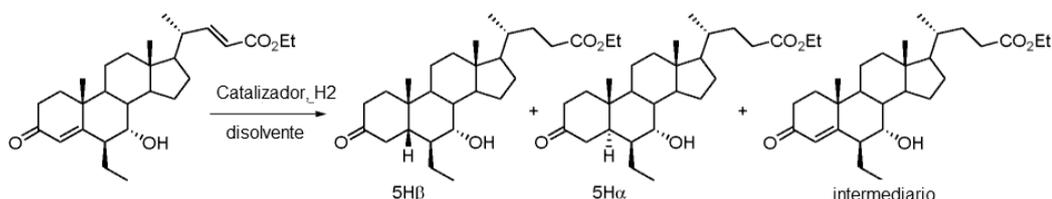
Se disolvió éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (20,0 g) en DMF (400 ml) y se añadió bajo argón a 10 % en peso de Pd/C sólido (50 % húmedo, 10,0 g). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal hasta aproximadamente -15 °C y el matraz se evacuó, a continuación, se relleno con hidrógeno tres veces con agitación vigorosa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 h, a continuación, el matraz se evacuó, se relleno con argón y se filtró a través de una almohadilla de celite. El catalizador se enjuagó con 400 ml de TBME. El filtrado se lavó con NaCl acuoso al 10 % (400 ml) y la fase acuosa se extrajo con TBME (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (3x200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico crudo (20,0 g, relación 5H $\beta$ :5H $\alpha$  alrededor de 28:1) como aceite amarillo pálido.

## Método 3

Se cargó Pd/C al 10 % a un recipiente de reacción encamisado de acero inoxidable bajo una atmósfera de argón; se añadió DMF (20 ml), seguido de una solución de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico crudo del Ejemplo 3 (aproximadamente 72,6 mmol) en DMF (130 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -25 °C (durante aproximadamente 40 min) con agitación vigorosa (1.200 rpm). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno (10<sup>6</sup>-1,2x10<sup>6</sup> Pa (10-12 bar)) tres veces. La mezcla se agitó durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno (10<sup>6</sup>-1,2x10<sup>6</sup> Pa (10-12 bar)). El recipiente se evacuó, se purgó con argón y se calentó hasta 20 °C con agitación. La TLC de la mezcla de reacción (Heptano:EtOAc 1:1, desarrollada usando Amonio Molibdato Cérico o baño de vanillina, valores R<sub>f</sub>: material de partida=0,42, producto=0,67) indicó consumo completo del material de partida. La suspensión se diluyó con CH<sub>3</sub>CN (120 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml) y la suspensión se filtró a través de un papel de filtro GFA doble y la torta de filtro se enjuagó con CH<sub>3</sub>CN (60 ml). La mezcla se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. La mezcla contenía aproximadamente 5 % del isómero 5H- $\alpha$ .

## Optimización

La reacción de hidrogenación de este ejemplo se desarrolla vía el intermediario mostrado más adelante y produce tanto el compuesto 5H $\beta$  requerido como su isómero 5H $\alpha$ . Se llevó a cabo una investigación del disolvente y el catalizador para determinar las condiciones de reacción que conducen al mayor rendimiento y las mayores relaciones de isómero 5H $\beta$  e isómero 5H $\alpha$ .



La investigación del disolvente se realizó usando 10 % en peso de catalizador Pd/C y las reacciones se desarrollaron a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno. La reacción desarrollada en MeOH en presencia de NEt<sub>3</sub> era más selectiva que la desarrollada en MeOH neto, mientras que la adición de 10 % de H<sub>2</sub>O disminuyó la selectividad de 5 $\beta$ H. La reacción en DMF proporcionó la mejor relación  $\beta$ : $\alpha$ . La reacción en piridina dio escasa conversión en el producto requerido con principalmente material de partida e intermediario presentes en la mezcla.

	Disolvente	Relación 5H $\beta$ : $\alpha$
A	MeOH	4:1
B	MeOH:H <sub>2</sub> O	2:1
C	MeOH:NEt <sub>3</sub>	7:1
D	EtOH	3:1
E	IPA	2:1
F	EtOAc	2:1
G	Piridina	2:1
H	AcOH	1:1

I	CPME	1:1
J	DMF	9:1

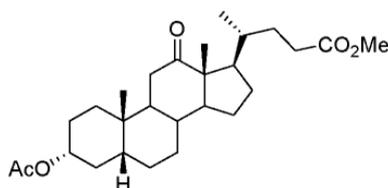
Las reacciones en DMF y MeOH se ensayaron a un intervalo de temperaturas. Para las reacciones desarrolladas en DMF la temperatura tiene impacto importante sobre la selectividad (la selectividad disminuye con el incremento de la temperatura), aunque se observó poca diferencia para las reacciones en MeOH.

- 5 Las reacciones en DMF y MeOH se ensayaron a un intervalo de 5 y 10 % en peso de catalizador de Pd comercialmente disponible, sobre soporte de carbono, carbonato cálcico, sulfato de bario y óxido de aluminio.

Las reacciones se desarrollaron en 10 volúmenes de disolvente a -15 °C bajo presión atmosférica de gas de hidrógeno. Para las reacciones desarrolladas en DMF la presión tiene menor impacto sobre la selectividad que la temperatura. El efecto de la dilución sobre la selectividad es insignificante.

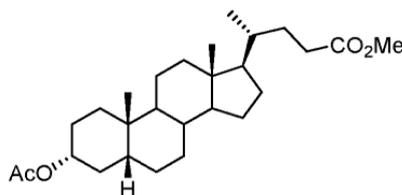
10 **Ejemplos 5 a 14 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico a partir de ácido desoxicólico**

Ejemplo 5 - Síntesis de éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-12-oxo-colan-24-oico

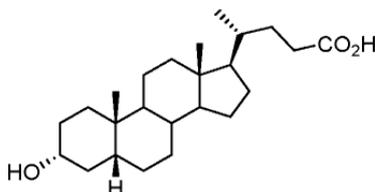


- 15 A una solución de ácido desoxicólico (500 g, 1,27 mol) en MeOH (1,5 l) se cargó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,68 ml, 12,7 mmol) y la reacción se calentó hasta 64 °C hasta que se completó. La reacción se enfrió hasta 55 °C y se cargó piridina (2,06 ml, 25,4 mmol). Se separó MeOH (800 ml) mediante destilación y la reacción se enfrió hasta 50 °C. Se cargó EtOAc (500 ml) y se continuó la destilación. Esta coevaporación se repitió hasta que el contenido de MeOH era de <0,5 %.
- 20 La reacción se enfrió hasta 40 °C y se cargó EtOAc (1,0 l) seguido de piridina (134 ml, 165 mol) y DMAP (1,1 g, 8,89 mmol). Se añadió gota a gota anhídrido acético (150 ml, 1,58 mmol) y el recipiente de reacción se agitó a 40 °C hasta que se completó. La reacción se enfrió hasta 22 °C y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso 2 M (1.500 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (1,2 l), solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturada (1,2 l x2) y agua (1,2 l). Se cargó AcOH (1,0 l) a la capa orgánica, seguido de NaBr (6,6 g, 63,5 mmol). Se cargó gota a gota solución de NaOCl acuosa al 16,4 % (958 ml, 2,54 mol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25 °C.
- 25 La reacción se agitó hasta que se completó, a continuación, se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 90 min. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (3x500 ml) y la torta de filtro se secó bajo vacío a 40 °C. Los sólidos se cristalizaron a partir de MeOH (10 vol) para dar éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-12-oxo-colan-24-oico como un sólido blanquecino (268 g).

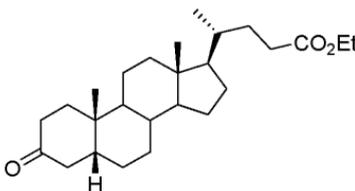
Ejemplo 6 - Síntesis de éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-colan-24-oico



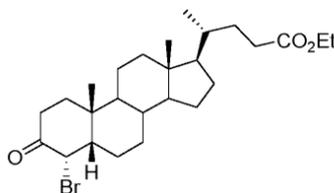
- 30 Se cargó éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-12-oxo-colan-24-oico (268 g, 0,6 mol) al recipiente de reacción bajo argón, seguido de AcOH (1,8 l). A continuación, se añadió tosil hidrazida (190 g, 1,02 mol) manteniendo la temperatura de reacción a 25 °C. La reacción se agitó hasta que se completó y, a continuación, se cargó NaBH<sub>4</sub> poco a poco (113,5 g, 3,00 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó hasta que se completó y, a continuación, se paró mediante la adición gota a gota de agua (1,34 l) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C.
- 35 La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3x270 ml) y el sólido se secó bajo vacío a 40 °C. Los sólidos se cristalizaron a partir de MeOH (3 vol) para dar éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-colan-24-oico como un sólido blanquecino (214,5 g).

Ejemplo 7 - Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-hidroxi-colan-24-oico (ácido litocólico)

- 5 A una solución de éster metílico de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-acetoxi-colan-24-oico (214,5 g, 0,50 mol) en IPA (536 ml) se cargó agua (536 ml) y NaOH 50 % p/p (99 g, 1,24 mol). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó hasta que se completó. Se cargó lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M con agitación vigorosa hasta que se obtuvo pH 2-3 y, a continuación, la reacción se enfrió hasta 20 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3x215 ml) y el sólido resultante se secó bajo vacío a 40 °C para dar ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-hidroxi-colan-24-oico (176,53 g).

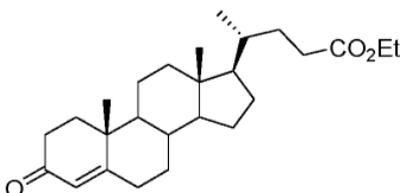
Ejemplo 8 - Síntesis de éster etílico de ácido (5 $\beta$ )-3-oxocolan-24-oico

- 10 A una solución de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-hidroxi-colan-24-oico (10 g, 26,5 mmol) en EtOH (50 ml) se cargó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 96 % (14  $\mu$ l, 0,27 mmol) y, a continuación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. A continuación, se cargó piridina, la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró *in vacuo* a 40 °C. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y AcOH (10 ml) y, a continuación, se cargó NaBr (136 mg, 1,33 mmol). La solución se enfrió hasta 5 °C y se cargó gota a gota NaOCl al 9 % (27 ml, 39,8 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La suspensión
- 15 resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C durante 10 min, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3x3 vol). El sólido resultante se secó bajo vacío a 40 °C para dar éster etílico de ácido (5 $\beta$ )-3-oxocolan-24-oico (7,83 g).

Ejemplo 9 - Síntesis de éster etílico de ácido (4 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-oxo-4-bromo-colan-24-oico

- 20 A una solución de éster etílico de ácido (5 $\beta$ )-3-oxocolan-24-oico (8,0 g, 19,9 mmol) en AcOH (84 ml) se añadió gota a gota Br<sub>2</sub> en AcOH (16 ml, 21,9 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación, se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (2x200 ml) y se concentró *in vacuo* a 40 °C. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (30 % Heptano:EtOAc) y se concentró *in vacuo* a 40 °C para dar éster etílico de ácido (4 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-oxo-4-bromo-colan-24-oico como un sólido cristalino pálido (7,49 g).

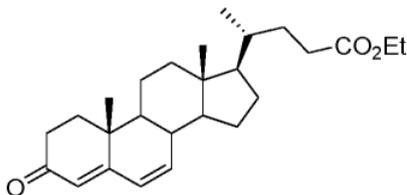
- 25 Ejemplo 10 - Síntesis de éster etílico de ácido 3-oxo-4-colen-24-oico



- 30 A una solución de éster etílico de ácido (4 $\alpha$ , 5 $\beta$ )-3-oxo-4-bromo-colan-24-oico (4,0 g, 8,33 mmol) en DMF (40 ml) se cargó Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 g, 1 eq de masa) y LiBr (2,0 g, 0,5 eq de masa). La mezcla se calentó hasta 150 °C durante 2 h, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de agua e hielo (200 g, 50 volúmenes) y AcOH (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min, los sólidos se recogieron por filtración

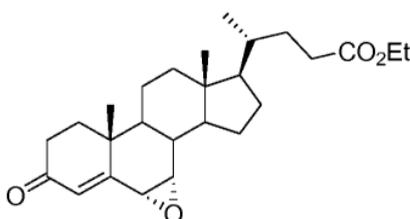
y, a continuación, se purificaron mediante cromatografía en columna (30 % Heptano:EtOAc) para dar éster etílico de ácido 3-oxo-4-colen-24-oico como un sólido cristalino pálido (1,68 g).

Ejemplo 11 - Síntesis de éster etílico de ácido 3-oxo-4,6-coladien-24-oico



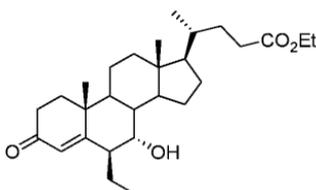
- 5 Se cargó éster etílico de ácido 3-oxo-4-colen-24-oico (2,23 g, 5,57 mmol) a un recipiente de reacción, seguido de AcOH (6,7 ml) y tolueno (2,23 ml). Se cargó cloranil (1,5 g, 6,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h (IPC por TLC, EtOAc:Heptano 3:7; visualizada con colorante de Anisaldehído). La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C durante 10 min y el sólido resultante se separó por filtración. La torta de filtro se lavó con DCM (9 vol) y el filtrado resultante, a continuación, se concentró *in vacuo* a 40 °C. El residuo se disolvió en acetona (9 vol), a
- 10 continuación, se añadió gota a gota NaOH acuoso al 3 % p/p (27 vol) manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo durante 10 min y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (2x9 vol) y acetona:agua 2:1 (4 vol). La purificación mediante cromatografía en columna (0 a 30 % Heptano:EtOAc) para dar éster etílico de ácido 3-oxo-4,6-coladien-24-oico como un sólido cristalino pálido (1,45 g).

15 Ejemplo 12 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-24-oico



- Se cargó éster etílico de ácido 3-oxo-4,6-coladien-24-oico (1,37 g, 4,27 mmol) a un recipiente de reacción, seguido de BHT (23 mg, 0,13 mmol), EtOAc (11 ml) y agua (3,4 ml) con agitación. La solución se calentó hasta 80 °C y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de mCPBA al 70 % (1,5 g, 7,51 mmol) en EtOAc (7,5 ml) durante
- 20 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h (IPC por TLC, EtOAc:Heptano 3:7; visualizada con colorante de Anisaldehído), se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se lavó con NaOH acuoso 1 M (2x20 ml) seguido de 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso:2 % de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron *in vacuo* a 40 °C. Los sólidos crudos se cristalizaron a partir de EtOAc (3 vol) a 60 °C para dar un sólido blanquecino que se secó bajo vacío a 40 °C para dar éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-24-oico (0,90 g).
- 25

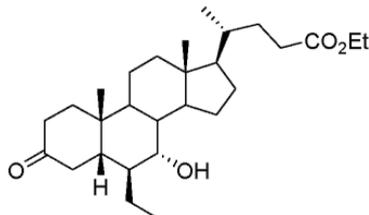
Ejemplo 13 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-24-oico



- Se cargó ZnCl<sub>2</sub> (600 mg, 4,25 mmol) a un recipiente de reacción y se secó bajo vacío a 180 °C durante 1 h. El recipiente de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se cargó THF (15 ml), y los contenidos del recipiente de reacción se enfriaron hasta 3 °C. Se cargó una solución de EtMgBr 3 M en Et<sub>2</sub>O (1,5 ml, 4,25 mmol) al recipiente de reacción durante 40 min manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se cargó éster etílico de ácido (6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-24-oico (0,80 g, 1,93 mmol) en THF (6 ml) al recipiente de reacción durante 40 min, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se cargó CuCl (20 mg, 0,19 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h (IPC por TLC,
- 30 EtOAc:Heptano 3:7; visualizada con colorante Anisaldehído). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con TBME (12,5 vol). La fase orgánica del filtrado se separó y la fase
- 35

acuosa se extrajo con TBME (2x12,5 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 5 % (3x12,5 vol) y se concentraron *in vacuo* a 40 °C.

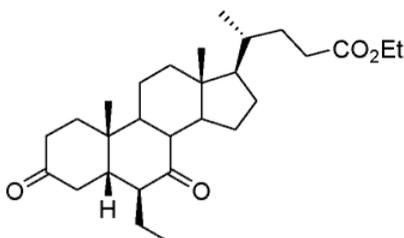
Ejemplo 14 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colan-24-oico



- 5 Se cargó Pd/C al 10 % (70 mg) a un recipiente de reacción bajo una atmósfera de argón seguido del material crudo del Ejemplo 13 en DMF (14,6 ml). La mezcla se enfrió hasta -10 °C y el recipiente de reacción se evacuó, a continuación, se rellenó con hidrógeno tres veces con agitación vigorosa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 h mientras se mantenía la temperatura a -10 °C (IPC por TLC, eluyente EtOAc:Heptano 1:1 visualizada con colorante Anisaldehído), a continuación, el matraz se evacuó, se rellenó con argón y se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con DMF (7 ml). Se volvió a cargar Pd/C al 10 % (70 mg) al recipiente de reacción bajo una atmósfera de argón seguido por la mezcla de reacción DMF. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente -10 °C y el recipiente de reacción se evacuó, a continuación, se rellenó con hidrógeno tres veces con agitación vigorosa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 h a -10 °C (IPC por TLC, EtOAc:Heptano 1:1; visualizada con colorante Anisaldehído), a continuación, el matraz se evacuó, se rellenó con argón y se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con TBME (62,5 vol, 50 ml). El filtrado se lavó con NaCl acuoso al 10 % (4x25 vol), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* a 40 °C. Purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 0-30 % Heptano:EtOAc) dio éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colan-24-oico (0,17 g). El producto era idéntico al material obtenido de origen vegetal éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (véase el Ejemplo 4).

20 **Ejemplos 15 a 17 - Conversión de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico en ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico**

Ejemplo 15 - Síntesis de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ )-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico



Método 1

- 25 Se cargó gota a gota una solución de reactivo de Jones preparada a partir de CrO<sub>3</sub> (1,10 g, 11 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,4 ml) y hecha hasta 5 ml con agua a una solución de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (0,18 g, 0,40 mmol) en acetona (10 ml) hasta que persistió un color naranja. La mezcla de reacción se paró con IPA (1 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45  $\mu$ m y el filtro se lavó con acetona (10 ml). El filtrado y el lavado combinados se concentraron, el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (2x10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), las fases de EtOAc combinadas se concentraron y el residuo se disolvió y se concentró a partir de tolueno (20 ml), a continuación, acetona (20 ml) para dar un aceite claro que contenía éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3,7-dioxo-colan-24-oico (185 mg).

- 35 <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =4,12 (2H, q, *J*=7,1), 2,42 (1H, t, *J*=11,4), 2,38-2,17 (6H, m), 2,09-1,74 (9H, m), 1,68-1,11 (17H, m), 0,93 (3H, d, *J*=6,5), 0,85 (3H, t, *J*=7,4), 0,72 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =214,5, 211,4, 174,0, 60,1, 57,1, 55,1, 50,3, 48,4, 47,3, 44,9, 43,6, 43,1, 39,2, 35,8, 35,2 (x2), 34,9, 31,3, 30,9, 28,1, 24,6, 23,7, 23,4, 21,7, 18,3, 14,2, 12,6, 12,2. (IR)  $\nu_{max}$ (cm<sup>-1</sup>): 2,950, 2,872, 1,709, 1,461, 1,377, 1,304, 1,250, 1,177, 1,097, 1,034; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calculada para C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>4</sub> 445,3318; encontrada: 445,3312.

Método 2

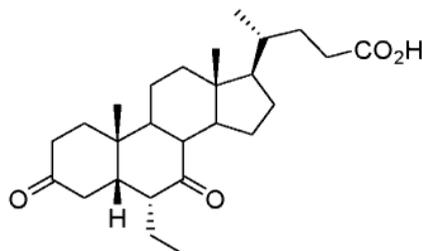
- 40 A una solución de éster etílico de ácido (6 $\beta$ , 5 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (41,0 g de masa cruda) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (600 ml) a 0 °C se añadió poco a poco DMP sólido (34,0 g, 80,2 mmol) durante 20 min (exotérmico). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h, a continuación, se añadió una porción más de DMP (4,0 g, 9,4 mmol) y la

reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un filtro GFA y el sólido se enjuagó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), el filtrado se agitó vigorosamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 2 % (100 ml) durante 20 min. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M (100 ml). La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo (aceite marrón turbio) se disolvió en TBME (600 ml) y se lavó con NaOH 1 M (100 ml) y NaCl (3x100 ml). La fase orgánica se concentró *in vacuo* para dar un aceite líquido amarillo oscuro, 38,1 g de masa cruda. El aceite se disolvió en EtOH (400 ml) y se agitó con carbón vegetal activado (10 g) a 50 °C, a continuación, se filtró la mezcla, el carbón vegetal se enjuagó con EtOH (200 ml) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar éster etílico de ácido (6β, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico como un aceite amarillo (35,9 g).

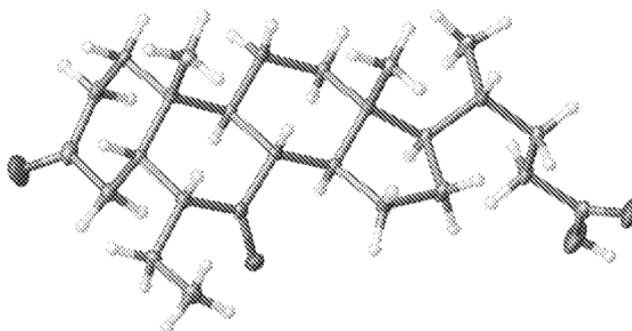
### Método 3

Se cargó una solución de éster etílico de ácido (6β, 5β, 7α)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (218 mmol) en DMF (450 ml), CH<sub>3</sub>CN (540 ml) y H<sub>2</sub>O (90 ml) en un recipiente de 2 l y se enfrió hasta 9 °C, a continuación, se cargó AcOH (180 ml), seguido de NaBr (4,1 g). Se añadió gota a gota una solución de hipoclorito de sodio (aproximadamente 10,5 % p/v, 450 ml) durante 1,5 h, manteniendo la temperatura interna a 5-6 °C, a continuación, la mezcla se agitó durante 5 h a 7 °C. La TLC de la mezcla de reacción indicó consumo completo del material de partida (IPC por TLC, eluyente EtOA/heptano 3:7, R<sub>f</sub> para éster etílico de ácido (6β, 5β, 7α)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico=0,34; éster etílico de ácido (6β, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico=0,45). Se cargó gota a gota una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso al 10 % p/v (360 ml) con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura interna a 8-10 °C, a continuación, se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O (270 ml) y la mezcla se agitó a 5 °C durante 16 h. El sólido se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O (720 ml). A continuación, se disolvió el sólido en TBME (1,1 l) y posteriormente se lavó con un NaHCO<sub>3</sub> acuoso (300 ml) y salmuera al 10 % (300 ml). A continuación, se agitó la fase orgánica con carbono vegetal activado (10 g) durante 20 min a 40 °C, se trató con MgSO<sub>4</sub> anhidro (5 g) y se filtró a través de papel de filtro GFA, la torta de filtro se enjuagó con TBME (50 ml) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar éster etílico de ácido (6β, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico como aceite marrón claro que solidifica en reposo (82,7 g).

### Ejemplo 16 - Síntesis de ácido (6α, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico

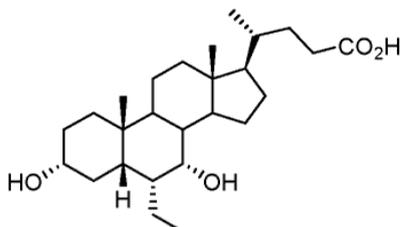


En un matraz de 500 ml se cargó 0,5 vol de NaOH 0,5 M (9 ml) seguido de éster etílico de ácido (6β, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico del Ejemplo 15 (18,00 g, 1 eq) y, a continuación, IPA (180 ml, 10 vol) (la carga de NaOH inicial era para evitar la posibilidad de formación de C3-cetal). La mezcla se calentó hasta 60±2 °C y se mantuvo hasta que se obtuvo una solución (10-15 min). La solución de NaOH 0,5 M restante (171 ml, 9,5 vol) se cargó durante 20 min y, a continuación, la reacción se agitó durante unas 3,5 h más a 60±2 °C. El IPA se separó bajo vacío a 60 °C y, a continuación, se cargó HCl 2 M (8 ml) hasta pH 9. Se cargó EtOAc (90 ml, 5 vol) seguido de HCl 2 M (54 ml) hasta pH 1. Al mezclado vigoroso le siguió separación de fase. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc adicional (90 ml, 5 vol) y, a continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (54 ml, 3 vol), seguido de tres porciones de NaCl acuoso al 10 % (3x54 ml, 3x3 vol). La fase orgánica se trató con carbono vegetal activado (polvo malla 100, 3,37 g, aproximadamente 0,20 eq. de masa) durante 12 min y, a continuación, se filtró a través de GF/B. La concentración a 50 °C *in vacuo* dio ácido (6β, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico como una espuma amarilla clara en rendimiento cuantitativo.



<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2,74 (1H, dd, J=12,8, 5,4), 2,47 (1H, t, J=12,5), 2,43-0,90 (32H, m), 0,81 (3H, t, J=7,4), 0,70 (3H,s). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=212,1, 210,6, 179,4, 54,9, 52,4, 52,3, 50,0, 48,9, 43,7, 42,7, 38,9, 38,3, 36,7, 36,0, 35,5, 35,2, 30,9, 30,7, 28,2, 24,6, 22,9, 22,3, 18,6, 18,3, 12,1, 11,8. (IR) V<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 2,939, 2,873, 1,706, 1,458, 1,382, 1,284,8. HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)<sup>+</sup> calculada para C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub> 417,3005; encontrada: 417,2997; mp=71,2-75,9 °C.

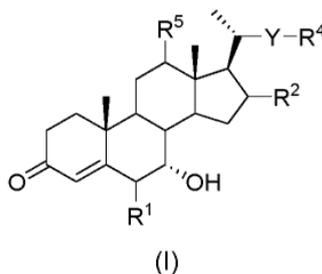
Ejemplo 17 - Síntesis de ácido (3α, 5β, 6α, 7α)-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico



A una solución de ácido (6α, 5β)-6-etil-3,7-dioxo-colan-24-oico crudo (21,7 g de masa cruda) en H<sub>2</sub>O (260 ml) y NaOH al 50 % (15,2 ml) a 90 °C se añadió, gota a gota, una solución de NaBH<sub>4</sub> (4,4 g, 116,3 mmol) en NaOH acuoso (preparado a partir de 25 ml de H<sub>2</sub>O y 0,8 ml de NaOH al 50 %). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 60 °C y se añadió gota a gota una solución 2 M de HCl (200 ml) con agitación vigorosa. A continuación se cargó *n*BuOAc (100 ml) al matraz de reacción y la mezcla se agitó durante unos 20 min más. Las fases se separaron y la fase acuosa (pH=1/2) se extrajo con *n*BuOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M (50 ml) y NaCl acuoso al 10 % (100 ml). El disolvente orgánico se extrajo por destilación bajo presión reducida a 70-80 °C. El residuo (aceite denso) se disolvió en *n*BuOAc (60 ml) a 70 °C y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente, a continuación, se almacenó a 6 °C durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con *n*BuOAc frío (20 ml), a continuación, se secó bajo vacío a 70 °C durante 5 h para dar ácido (3α, 5β, 6α, 7α)-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico como un sólido blanco (8,2 g).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en donde:

5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OR<sup>6</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es H, halo u OH o un OH protegido;

Y es un enlace o un grupo enlazador alquileo, alquenileno o alquinileno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup>;

10 cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

en donde cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

y

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, OSi(R<sup>13</sup>)<sub>3</sub>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> u OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>;

en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente:

15 a. hidrógeno o

b. alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>, -O-alquilo C<sub>1-20</sub>, -O-alquenilo C<sub>2-20</sub> o -O-alquinilo C<sub>2-20</sub>, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; o

c. un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

d. un resto de polietilenglicol;

25 cada R<sup>19</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>13</sup> es independientemente

30 a. alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub> o alquinilo C<sub>2-20</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; o

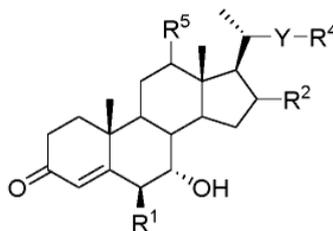
b. un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>19</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es H u OH o un OH protegido;

o una sal o una variante isotópica del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IA):



(IA)

5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R<sup>1</sup> es etilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Y es un grupo enlazador alquileo o alquenileno que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un o más grupos R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1.

10 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde, independientemente o en cualquier combinación:

R<sup>1</sup> es etilo; y/o

R<sup>2</sup> es H; y/o

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-; y/o

15 R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo; y/o

R<sup>5</sup> es H.

6. Un compuesto según la reivindicación 5 en donde R<sup>1</sup> es etilo y/o R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

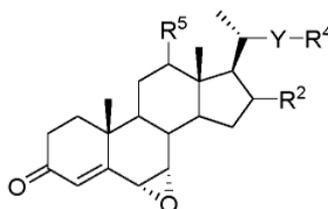
ácido (6β, 7α, 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico;

20 ácido (6β, 7α)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-24-oico

y ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> y bencilo de los mismos y sales de los mismos, especialmente los ésteres metílicos y etílicos.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el proceso cualquiera de:

25 A. alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (II):



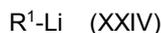
(II)

en donde R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son como se definen en la reivindicación 1;

con un reactivo organometálico; o

B. conversión de un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$  en un compuesto de fórmula general (I) en el que  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ ; en donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un proceso según la reivindicación 8 en donde, en la etapa (A), el reactivo organometálico es un reactivo de Gilman formado mediante reacción de un compuesto de alquilo y litio de fórmula (XXIV):

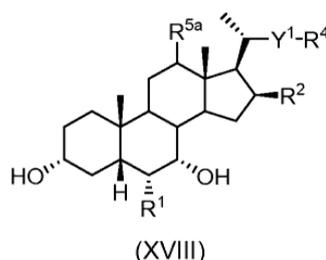


en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I) en la reivindicación 1;

y una sal de cobre (I), particularmente un haluro de cobre (I) tal como yoduro de cobre (I); o

- 10 el reactivo organometálico es un reactivo de Grignard  $R^1MgX$ , en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I) en la reivindicación 1 y X es un haluro y en donde la reacción se conduce en presencia de una sal de zinc (II) tal como cloruro de zinc y una cantidad catalítica de una sal de cobre (I) o cobre (II) o complejo.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (XVIII):



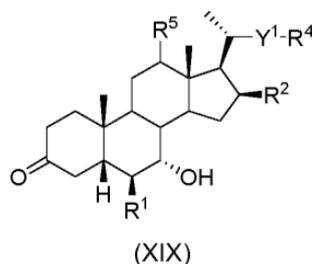
en donde  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen en la fórmula general (I) en la reivindicación 1;

- 15  $R^2$  es H, halo u OH;  $R^{5a}$  es H u OH; y

$Y^1$  es un enlace o un grupo enlazador alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con uno o más grupo  $R^3$ ; en donde  $R^3$  es como se define para la fórmula general (I) en la reivindicación 1;

comprendiendo el proceso:

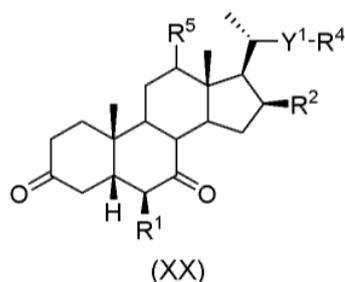
- 20 i. reducir un compuesto de fórmula general (IA) según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (XIX):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la fórmula general (I) en la reivindicación 1; y

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

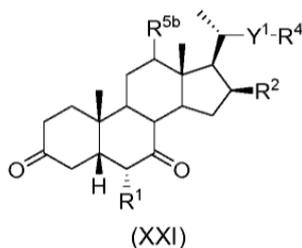
- 25 ii. oxidar el compuesto de fórmula general (XIX) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (XX):



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la fórmula general (I) en la reivindicación 1; y

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

iii. epimerización del compuesto de fórmula general (XX) para dar un compuesto de fórmula general (XXI):



5

en donde  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen en la fórmula general (I) en la reivindicación 1;

$Y^1$  es como se define en la fórmula general (XVIII);

$R^2$  es H, halo u OH o un grupo OH protegido que es estable bajo condiciones básicas; y

$R^{5b}$  es H u OH o un grupo OH protegido que es estable bajo condiciones básicas; y

10 iv. reducción del compuesto de fórmula general (XXI) usando un agente reductor adecuado y, en donde  $R^2$  y/o  $R^{5b}$  son un OH protegido, separación del(de los) grupo(s) protector(es), para dar un compuesto de fórmula general (XVIII) como se ha definido anteriormente, en donde la separación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción; y opcionalmente

15 v. conservación de un compuesto de fórmula general (XVIII) en el que  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$  en un compuesto de fórmula general (XVIII) en el que  $R^4$  es  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$  u  $OSO_2R^{10}$ ;

en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son como se definen en la reivindicación 1.

11. Un proceso según la reivindicación 10 en donde, en la etapa i:

20 el agente reductor para la conversión del compuesto de fórmula general (IA) en el compuesto de fórmula general (XIX) es hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio/carbono, carbonato de paladio/calcio, óxido de paladio/aluminio, platino/paladio o níquel Raney; y/o

el disolvente es metanol, etanol o isopropanol; acetato de etilo; piridina; ácido acético; ciclopentil metil éter (CPME) o *N,N*-dimetilformamida (DMF), cualquiera de los cuales se puede mezclar opcionalmente con un codisolvente tal como acetona o agua y/o una base tal como trietilamina.

12. Un proceso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 en donde:

25 en la etapa ii, la reacción de oxidación se lleva a cabo usando un periodinano (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol) de Dess-Martin; un hipoclorito, por ejemplo, hipoclorito de sodio, bajo condiciones ácidas; una reacción de Jones usando dicromato de sodio o trióxido crómico en ácido sulfúrico diluido; o TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi) o un derivado del mismo; y/o

30 en la reacción de epimerización de la etapa iii, el compuesto de fórmula general (XX) se disuelve en un disolvente alcohólico, opcionalmente mezclado con agua y puesto en contacto con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio o un alcóxido de sodio o potasio, generalmente un etóxido.

13. Un proceso según la reivindicación 12 en donde:

en el compuesto de fórmula general (XX),  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ , la base es hidróxido de sodio o potasio y la epimerización está acompañada de hidrólisis para dar un compuesto de fórmula general (XXI) en el que  $R^4$  es  $C(O)OH$ ; y/o

5 en el compuesto de fórmula general (XX),  $R^2$  y/o  $R^5$  son un grupo  $OC(O)OR^{14}$ , en donde  $R^{14}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo; y la etapa de epimerización produce un compuesto de fórmula general (XXI) en el que  $R^2$  y/o  $R^{5b}$  son OH; o

en el compuesto de fórmula general (XX),  $R^2$  y/o  $R^5$  son un OH protegido que es estable bajo condiciones básicas y el proceso comprende además la etapa de separar el grupo protector antes o después de la etapa (iv).

14. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en donde, en la etapa (iv), el agente reductor es un hidruro tal como borohidruro de sodio.

10 15. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de un compuesto de fórmula general (XVIII) en donde  $R^1$  es etilo,  $R^2$  y  $R^{5a}$  son ambos H,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2-$ , y  $R^4$  es  $C(O)OH$ .