

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 985**

21 Número de solicitud: 201930143

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

20.02.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.08.2020

Fecha de concesión:

25.02.2021

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.03.2021

73 Titular/es:

**MOEHS IBERICA, S.L. (100.0%)
César Martinell i Brunet, 12a
08191 Rubí (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**BERNABEU MARTÍNEZ, María Del Carmen;
JIMÉNEZ ALONSO, Oscar y
DOBARRO RODRÍGUEZ, Alicia**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico**

57 Resumen:

Sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

La presente invención se relaciona con la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico, que es un nuevo intermedio en la síntesis de ácido obeticólico, con el uso de dicha sal de dietilamina en la síntesis de dicho ácido obeticólico, así como el procedimiento de obtención de esta nueva sal.

ES 2 779 985 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

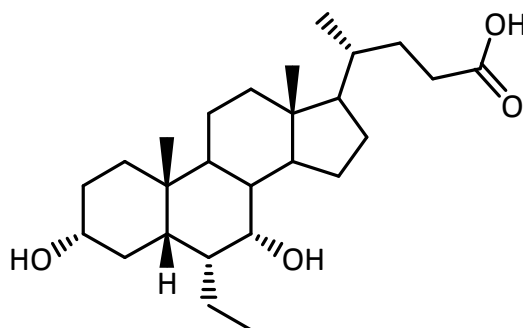
Sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (compuesto de fórmula (I)), que es un nuevo intermedio de la síntesis del ácido obeticólico. La presente invención también se relaciona con el uso de
10 dicha sal en la síntesis del ácido obeticólico, así como con el procedimiento de obtención de esta nueva sal.

Antecedentes de la invención

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



20

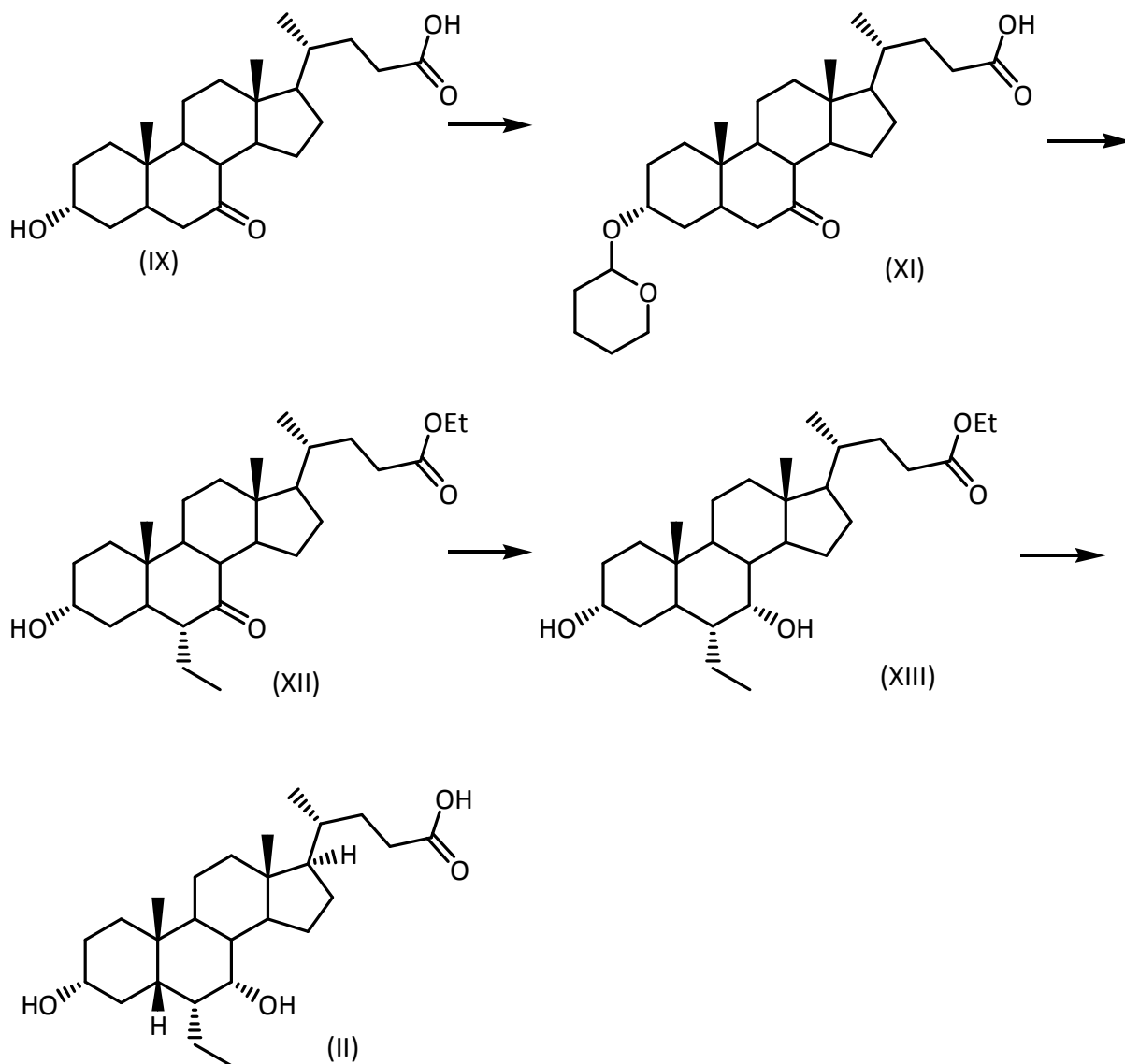
(II)

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

25

El ácido obeticólico (compuesto de fórmula (II)) y su procedimiento de síntesis se divulga en el documento WO 02/072598 A1. La ruta sintética comprende: la protección del grupo hidroxilo en posición C3 del ácido 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colan-24-oico (IX) con un grupo tetrahidropirani-
30 alquilación del carbono en posición C6 y esterificación del grupo carboxílico con bromuro de

etilo y desprotección del grupo tetrahidropiraniilo para dar 3 α -hidroxi-6 α -etil-7-ceto-5 β -colan-24-oato de etilo (XII), reducción del grupo cetona en posición C7 a hidroxilo con borohidruro sódico para dar 3 α ,7 α -dihidroxi-6 α -etil-5 β -colan-24-oato de etilo (XIII) y, finalmente, desprotección del grupo éster para rendir el ácido obeticólico (II).

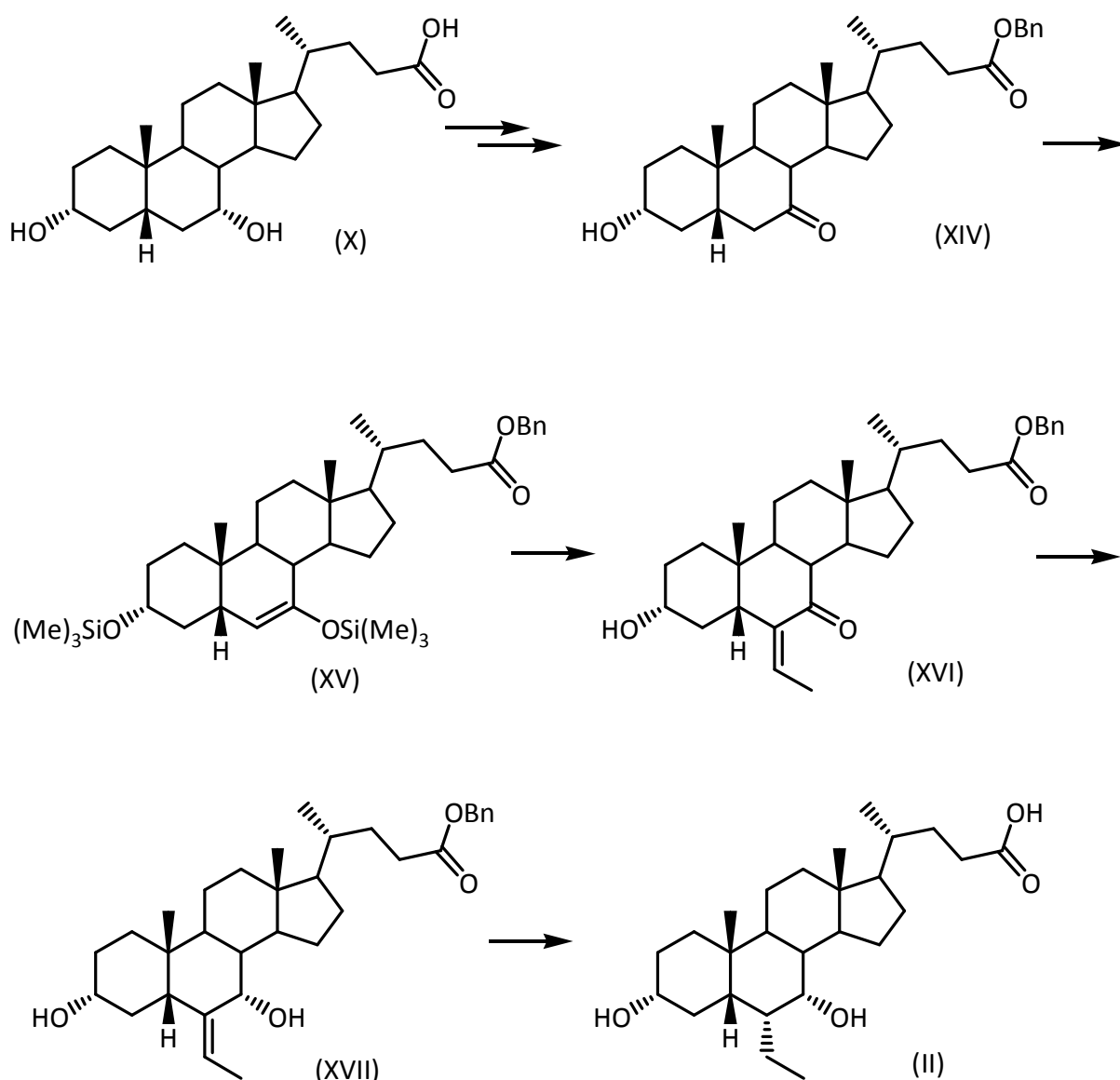


El problema de esta ruta sintética es, por un parte, el bajo rendimiento (3%) y, por otra parte, que implica múltiples etapas de purificación por cromatografía de columna, lo cual dificulta su puesta en práctica a escala industrial.

10

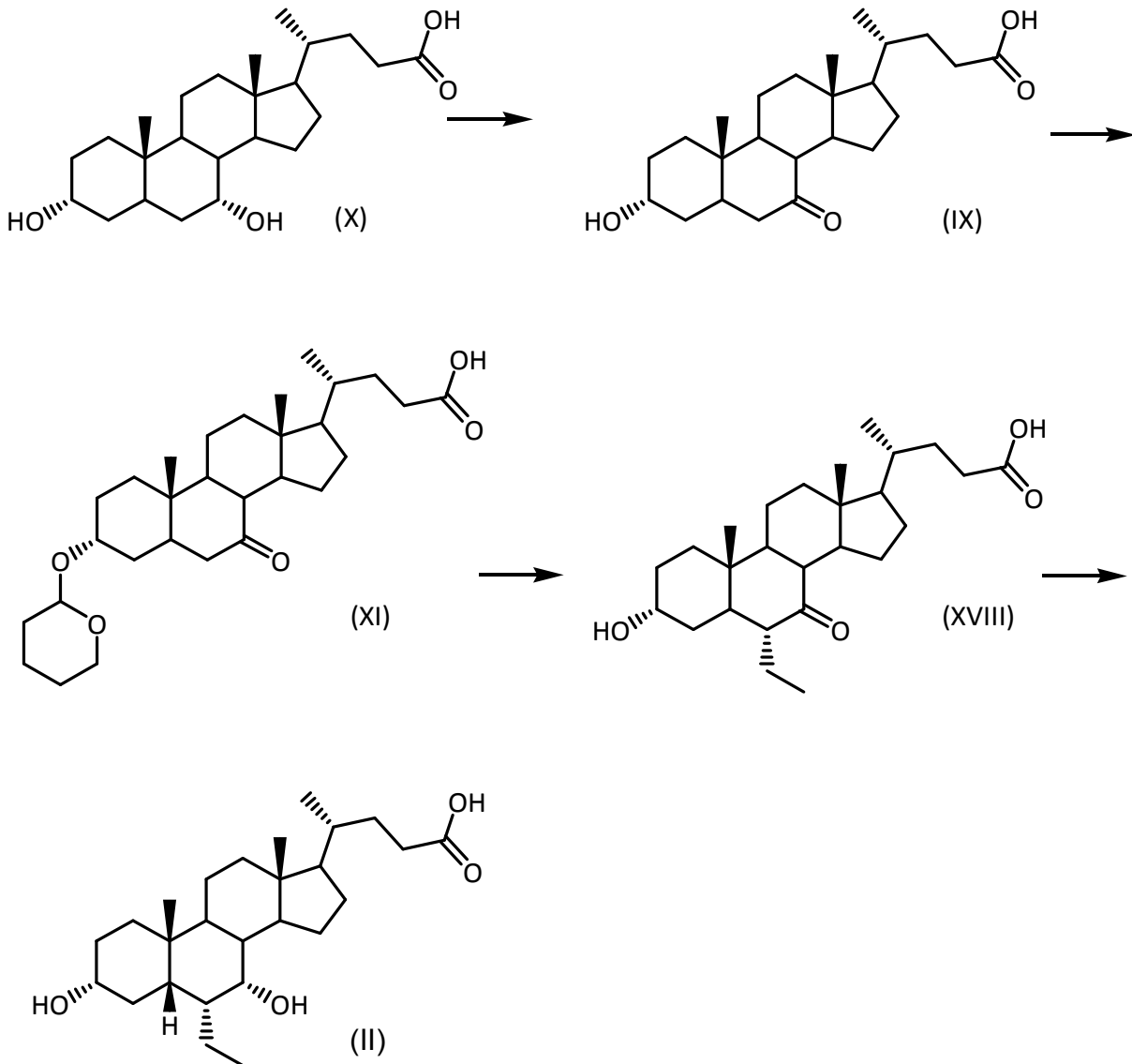
Zampella et al. [*J. Med. Chem.*, 2012, 55, 84-93] divulgan otra ruta de síntesis del ácido obeticólico que comprende la oxidación de ácido chenodeoxicólico (compuesto de fórmula (X) o CDCA) con una disolución de hipoclorito sódico/NaBr y bromuro de tetrabutilamonio en una mezcla de metanol/ácido acético/agua/acetato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

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



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

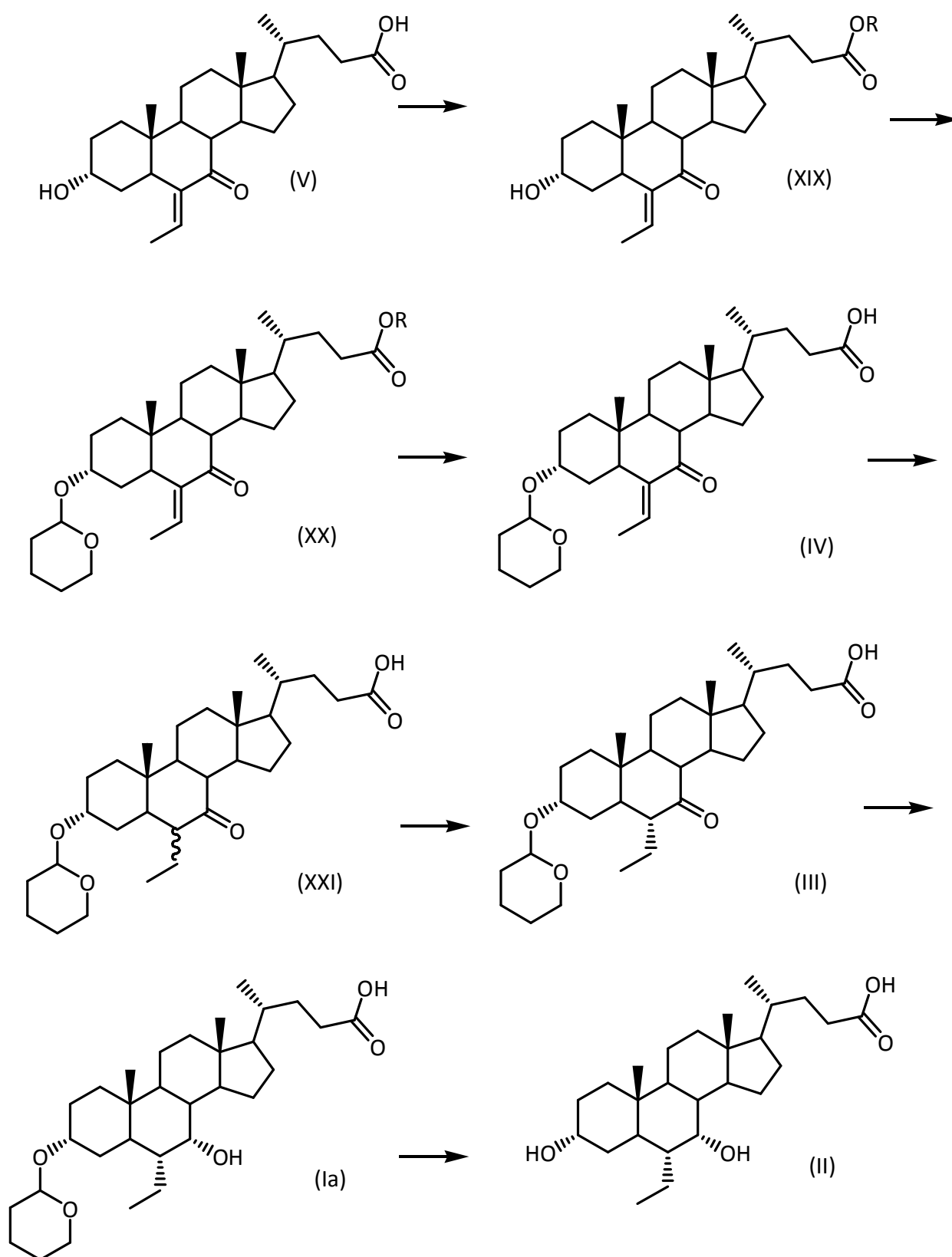
El documento US 8,338,628 B2 divulga un procedimiento de obtención de ácido obeticólico que comprende las etapas de oxidar el hidroxilo en posición C7 del CDCA (compuesto de fórmula (X)) a un grupo cetona con clorocromato de piridinio dando el compuesto (IX), protección del hidroxilo en posición C3 con un grupo tetrahidropiraniilo (rindiendo el compuesto (XI)), alquilación del carbono en posición C6 con yoduro de etilo y desprotección del grupo tetrahidropiraniilo (rindiendo el compuesto (XVIII)) y, finalmente, reducción del grupo cetona en posición C7 a hidroxilo con borohidruro sódico para dar el ácido obeticólico (II), según se muestra en el esquema a continuación.



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

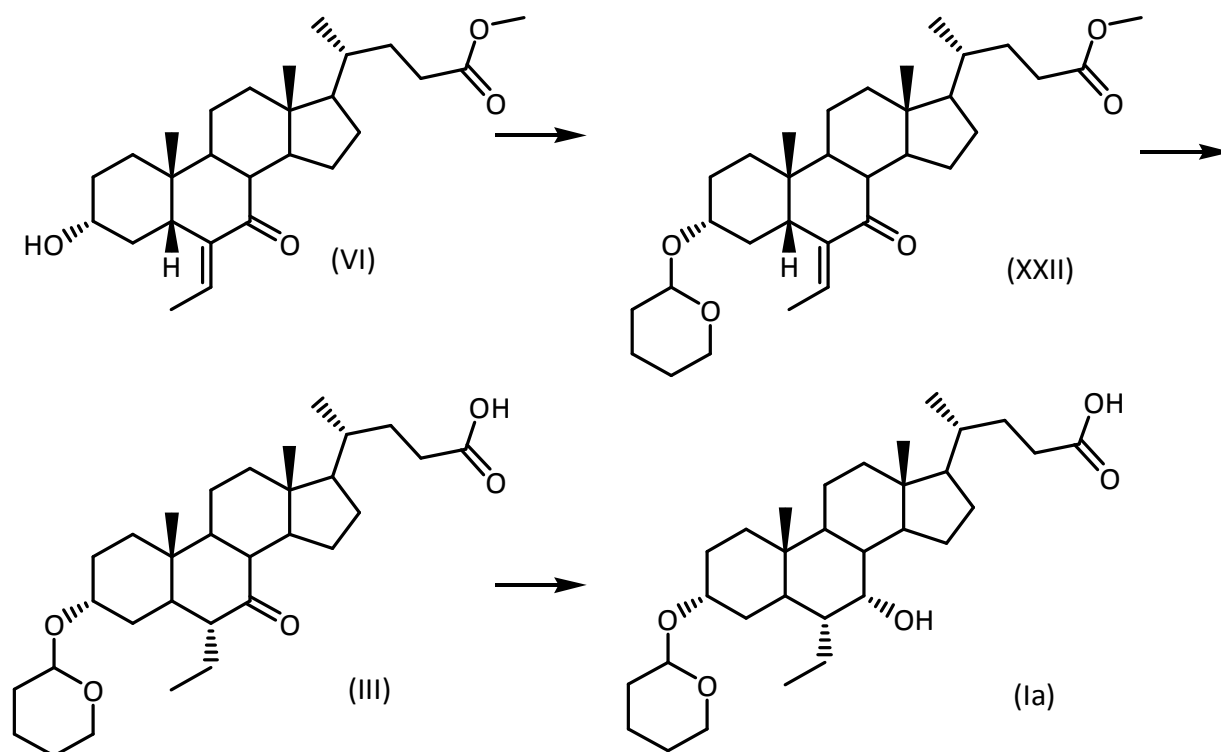
- 5 El documento CN 107400154 A divulga el procedimiento de síntesis mostrado en el esquema a continuación para la obtención del ácido obeticólico, en donde R es alquilo C₁-C₆:

10



De manera similar al procedimiento anterior, CN 106589039 A también divulga un procedimiento de síntesis de ácido obeticólico en donde se utilizan intermedios que tienen

un éster metílico como grupo protector del ácido carboxílico y/o un tetrahidropiraniilo (THP), como grupo protector del hidroxilo en posición C3.

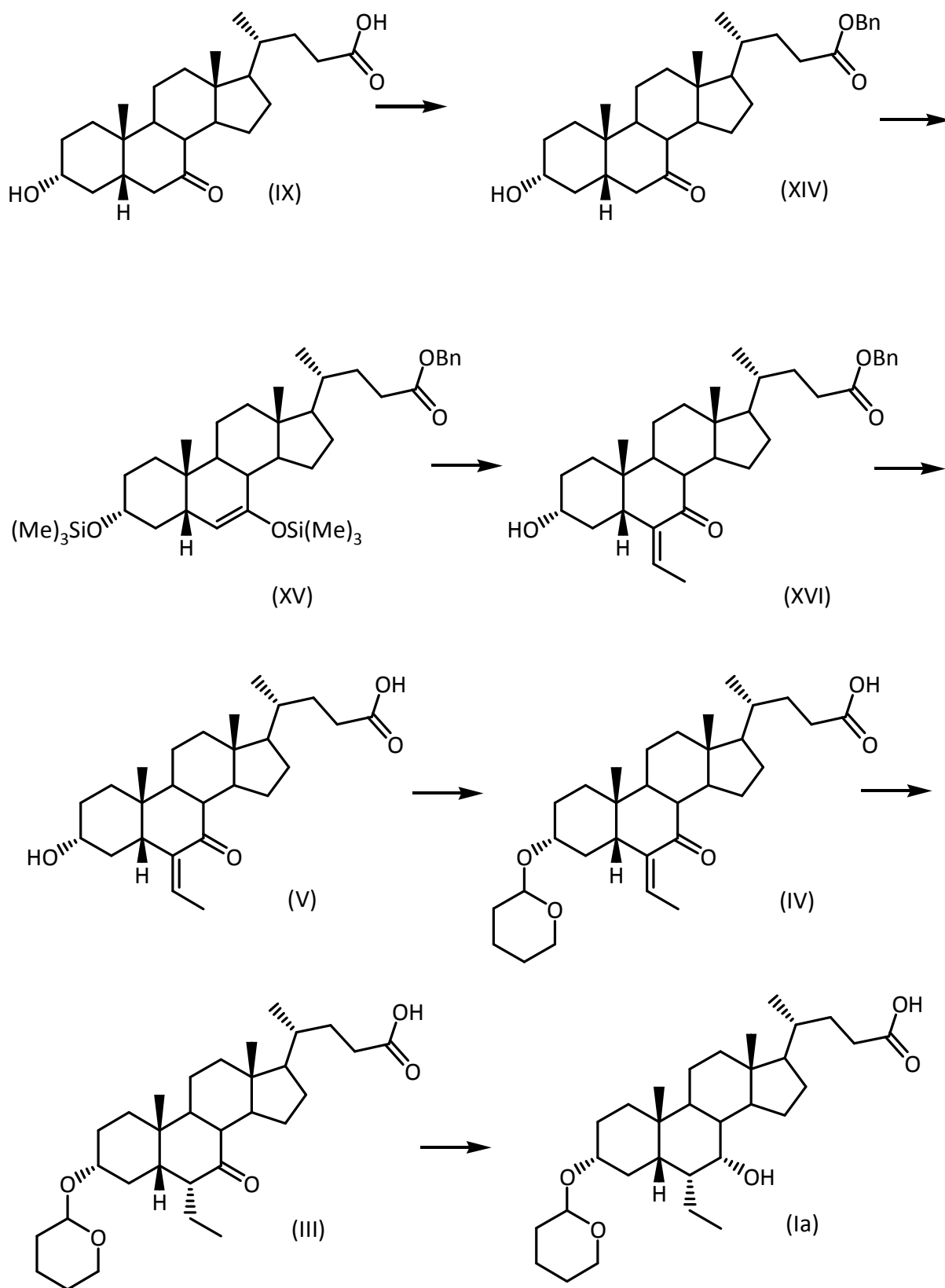


5

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

- 10 El documento CN 107955058 A divulga un procedimiento de síntesis de ácido obeticólico que comprende las etapas mostradas en el esquema a continuación, comprendiendo dicho procedimiento una serie de etapas para la obtención del precursor de fórmula (Ia). La desprotección del grupo tetrahidropiraniilo en el precursor de fórmula (Ia) rende el ácido obeticólico.

15



El procedimiento descrito en CN 107955058 A menciona la posibilidad de purificar el compuesto de fórmula (V) por formación de una sal de amina, en particular, de

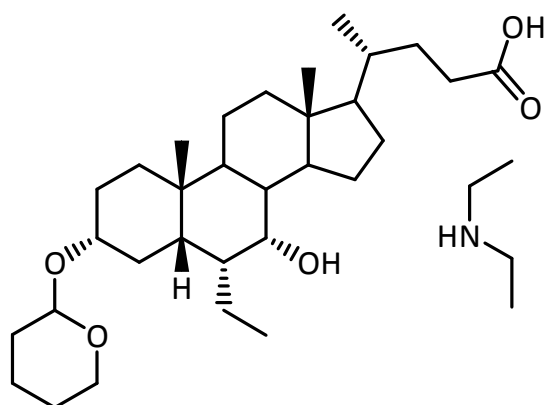
ciclohexilamina, diisopropilamina o trietilamina. La formación de sales representaría una ventaja en cuanto a la purificación de intermedios en procedimientos a escala industrial. Sin embargo, de forma similar a los procedimientos anteriores, en el procedimiento descrito en CN 107955058 A también se aíslan los intermedios obtenidos en cada una de las etapas, lo
5 cual supone una desventaja para llevar a cabo el procedimiento de manera industrial.

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

Sumario de la invención

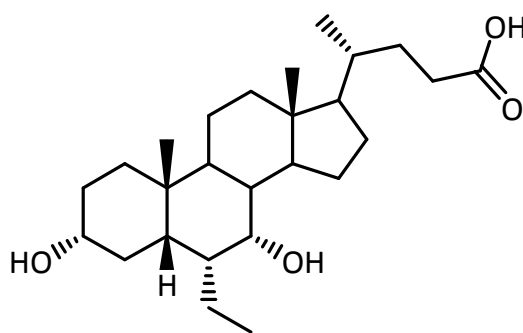
15 Los inventores han descubierto una nueva sal de un intermedio de síntesis del ácido obeticólico, la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico, que es obtenible con mayor rendimiento y/o pureza y/o presenta mayor estabilidad en relación a otras sales de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico, relevantes en la fabricación de productos farmacéuticos. Otra característica ventajosa de la
20 sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico es que, en caso de desear aumentar aún más el nivel de pureza de la sal de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico, la sal de dietilamina de dicho ácido es fácilmente purificable por recristalización. Además, el uso de la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico permite obtener el ácido obeticólico con
25 elevados rendimientos y niveles de pureza. Llegar a esta sal intermedia con alta pureza permite obtener el ácido obeticólico con la pureza deseada. Otra ventaja asociada a la nueva sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de la presente invención es que ésta se puede obtener a partir del ácido 3 α -hidroxi-6 α -etiliden-7-ceto-5 β -colánico (el compuesto de fórmula (V)) en un solo recipiente de reacción y sin la
30 necesidad de aislar los intermedios de síntesis. De este modo, los inventores logran reducir el número de etapas independientes que implican aislar los intermedios obtenidos así como las correspondientes etapas de purificación, logrando buenos rendimientos y elevada pureza.

35 Por ello, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I).



(I)

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico de fórmula (II), en particular en donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico comprende tratar la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) con un ácido a un pH de entre 0 y 3 para dar el ácido obeticólico de fórmula (II).

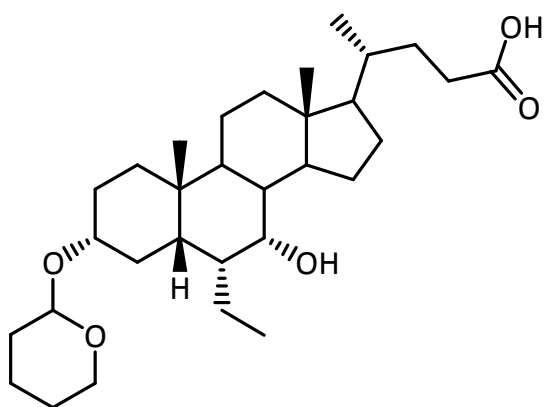


(II)

10

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de la sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) que comprende tratar el ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (Ia) con dietilamina.

15



(Ia)

Descripción de los dibujos

5

La figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de dietilamina de fórmula (I) obtenida en el ejemplo 7.

10

La figura 2 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de dietilamina de fórmula (I) obtenida en el ejemplo 7.

La figura 3 muestra el difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del ácido obeticólico de fórmula (II) obtenido en el ejemplo 8.

15

La figura 4 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del ácido obeticólico de fórmula (II) obtenido en el ejemplo 8.

La figura 5 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de trometamol obtenida en el ejemplo comparativo 9.2.

20

La figura 6 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de glicina obtenida en el ejemplo comparativo 9.3.

25

La figura 7 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de taurina obtenida en el ejemplo comparativo 9.4.

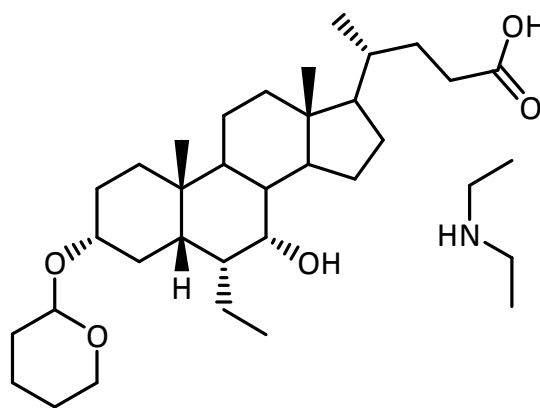
La figura 8 muestra el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de trietilamina obtenida en el ejemplo comparativo 9.5.

Descripción detallada de la invenciónSal de dietilamina de fórmula (I).

5

La presente invención se relaciona con sales de amina del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico, en particular con la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I).

10 El primer aspecto de la presente invención se relaciona con la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I).



(I)

15 En el contexto de la presente invención, el término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma de un ácido que asume una forma iónica o está cargado (un anión), como por ejemplo un anión de ácido carboxílico o carboxilato, y se acopla con un contraión (un catión), como por ejemplo catión de dietilamina (dietilamonio), trietilamina (trietilamonio), amonio (NH₄⁺), sodio (Na⁺), potasio (K⁺), entre otros. Las “sales de amina” hacen referencia

20 a sales en donde el catión proviene de una amina primaria (⁺NH₂R), de una amina secundaria (⁺NHRR') o de una amina terciaria (⁺NRR'R'').

En una realización preferida, la dietilamina y el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico están en una relación molar aproximada de 1:1, es decir, por cada mol

25 de dietilamina presente en la sal hay un mol de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico.

En una realización preferida, la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) está en forma sólida.

En otra realización preferida, la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) de la presente invención está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico endotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 202 °C \pm 0,3 °C, en particular, la sal de dietilamina de fórmula (I) presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En particular, la sal de dietilamina de fórmula (I) de la presente invención está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico entre 170 y 270 °C. En particular, la sal de dietilamina de fórmula (I) de la presente invención está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico con una temperatura de pico entre 220 y 230 °C. El diagrama de calorimetría diferencial de barrido se puede obtener tal como se describe en los ejemplos.

La “temperatura de umbral” o “T onset” hace referencia a la temperatura resultante de extrapolar la línea base antes del inicio de la transición y la línea de base durante la absorción de energía (tangente a la curva de absorción de energía (pico) en el punto de inflexión). Se puede calcular según se define en la norma DIN EN ISO 11357-1:2016(E).

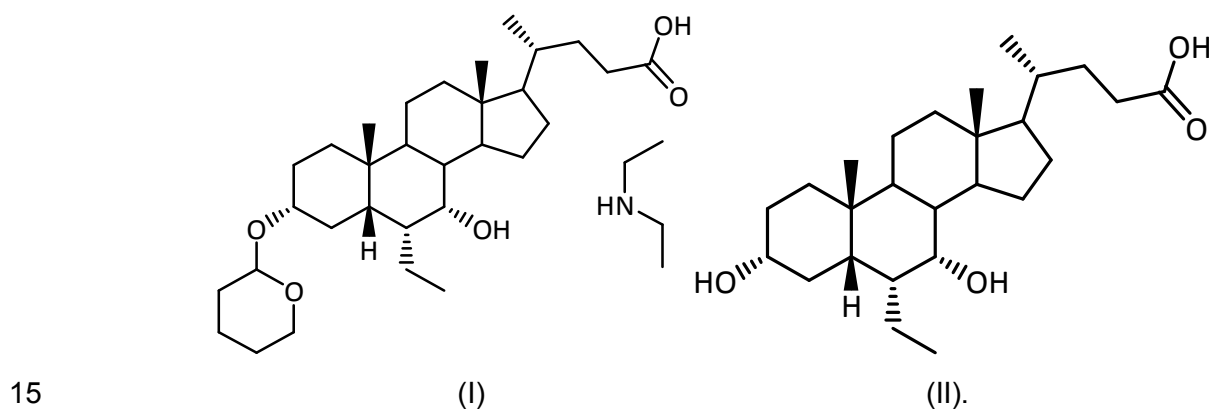
La “temperatura de pico” hace referencia a la temperatura en donde hay una mayor distancia entre la curva del pico al que hace referencia y la línea de base resultante de extrapolar la línea base antes del inicio de la transición.

En otra realización preferida, la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) de la presente invención está caracterizada por estar en una forma cristalina cuyo difractograma de rayos X de polvo presenta picos a 5,5, 7,8, 10,1, 11,1, 12,1, 12,8, 13,2, 14,2, 16,4, 16,7, 17,9, 20,3, 20,5, 22,1 y 23,3 °2 θ \pm 0,2 °2 θ . En particular, la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) de la presente invención presenta un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Los difractogramas de rayos-X se pueden registrar utilizando un sistema de difracción en polvo con un ánodo de cobre que emite radiación CuK α con una longitud de onda de 1,54 Å, en particular, siguiendo el método descrito en los ejemplos.

Uso de la sal de dietilamina de fórmula (I) para la obtención de ácido obeticólico

La presente invención también se relaciona con el uso de las sales de amina del ácido 3 α -
 5 tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico definidas anteriormente en un
 procedimiento de preparación de ácido obeticólico, en particular en donde la sal de amina es
 la sal de dietilamina de fórmula (I).

El segundo aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de la sal de dietilamina
 10 de fórmula (I) en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico, preferiblemente en
 donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico comprende tratar la sal del
 dietilamina de fórmula (I) con un ácido a un pH de 0 a 3 para dar el ácido obeticólico de
 fórmula (II)



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

20 La obtención de ácido obeticólico (compuesto de fórmula (II)) por desprotección de grupo
 tetrahidropirani-oxi en la sal de dietilamina de fórmula (I) comprende tratar la sal de dietilamina
 de fórmula (I) con un ácido a un pH de 0 a 3.

Se puede utilizar cualquier ácido adecuado para la desprotección de grupos hidroxilo
 25 protegidos con un grupo tetrahidropirani-oxi.

Ejemplos de ácidos adecuados son ácido clorhídrico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido
 sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico, entre otros. Preferiblemente el ácido es
 ácido clorhídrico.

En particular, se utiliza entre 2 y 4 moles de ácido por cada mol de sal de dietilamina de fórmula (I), más preferiblemente entre 2 y 3 moles, más preferiblemente entre 2 y 2,5 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 2,25 moles.

5

En una realización preferida, el tratamiento con ácido se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄, cetonas, acetatos de alquilo C₁-C₄, éteres cíclicos o lineales, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. Ejemplos de alcoholes C₁-C₄ son metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol y terc-butanol, preferiblemente metanol. Ejemplos de cetonas son acetona y metil-*iso*-butilcetona. Ejemplos de acetatos de alquilo C₁-C₄ son acetato de etilo, acetato de *n*-butilo y acetato de *terc*-butilo. Ejemplos de éteres cíclicos o lineales son dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano. En una realización más preferida el disolvente es una mezcla de metanol y agua. Preferiblemente, se utilizan entre 5 y 15 ml de metanol por cada gramo de sal de dietilamina de fórmula (I), más preferiblemente entre 8 y 12 ml, aún más preferiblemente aproximadamente 10 ml.

En otra realización preferida, el tratamiento con ácido se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 30 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 25 °C.

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

Tras el tratamiento con ácido se obtiene el ácido obeticólico de fórmula (II), excepto en el caso de haber utilizado un alcohol C₁-C₄ como disolvente (como por ejemplo metanol), en cuyo caso se obtiene el éster correspondiente del ácido obeticólico y el alcohol C₁-C₄ utilizado (por ejemplo el éster metílico del ácido obeticólico). El ácido obeticólico se puede aislar mediante procedimientos habituales conocidos por el experto en la materia.

30

En una realización particular, para aislar el ácido obeticólico obtenido tras el tratamiento con ácido, se basifica la mezcla resultante, preferiblemente hasta un pH de al menos 11, preferiblemente un pH de aproximadamente 12. Esta etapa es esencial en caso de haber utilizado como disolvente en el tratamiento ácido de la sal de dietilamina (I) un alcohol C₁-C₄ (por ejemplo metanol), para hidrolizar el éster correspondiente (por ejemplo el éster metílico del ácido obeticólico). Se puede utilizar cualquier base adecuada para lograr tener la

35

dietilamina en forma de base libre, opcionalmente hidrolizar el éster (en caso de haber utilizado un alcohol C₁-C₄, preferiblemente metanol, como disolvente en el tratamiento de la sal de dietilamina (I) con ácido) y formar una sal entre el catión de la base y el anión del carboxilato. En particular, se puede tratar con una disolución acuosa básica de hidróxido

5 sódico o hidróxido potásico, preferiblemente una disolución acuosa de hidróxido sódico. En particular, este tratamiento con base se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 60 °C, más preferiblemente entre 30 °C y 60 °C, más preferiblemente entre 45 °C y 55 °C. En una realización particular, este tratamiento con base tiene una duración de entre 2 y 8 horas, preferiblemente entre 4 y 6 horas, más preferiblemente aproximadamente 5 horas. Tras este

10 tratamiento básico, se puede eliminar al menos el 70% del volumen del disolvente presente en el medio, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. Este disolvente incluye la dietilamina libre que se ha formado tras la adición de la base, de modo que la eliminación del disolvente implica

15 también la eliminación de la dietilamina libre de la mezcla obtenida. La eliminación del disolvente (incluyendo la dietilamina libre) se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a temperatura inferior a 40 °C, más preferiblemente de aproximadamente 35 °C. En particular, dicha destilación se realiza a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la

20 temperatura inferior de 40 °C o 35 °C. Esta presión la determina fácilmente el experto en la materia. Tras la eliminación del disolvente se acidula la mezcla obtenida, que comprende el ácido obeticólico en forma de sal. Se puede utilizar cualquier ácido adecuado para lograr formar el ácido obeticólico libre, como por ejemplo los ácidos descritos anteriormente, tales como ácido clorhídrico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido

25 metanosulfónico, entre otros, preferiblemente el ácido es ácido clorhídrico. En particular, se puede tratar con un ácido a un pH inferior o igual a 2, más preferiblemente a un pH inferior o igual a 1. En particular, se puede tratar con una disolución acuosa de ácido clorhídrico. El tratamiento se puede realizar a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 30 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 25 °C.

30 Preferiblemente el producto obtenido se aísla mediante filtración.

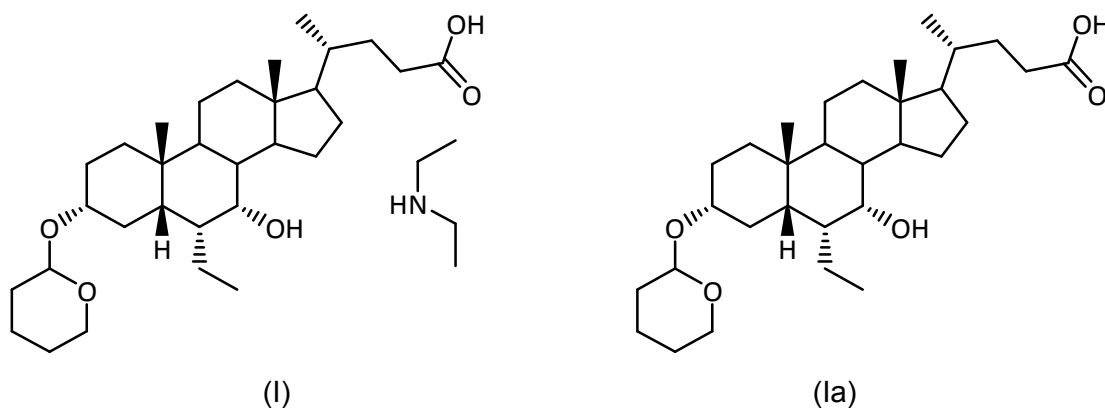
Procedimiento de preparación de la sal de dietilamina de fórmula (I)

La presente invención también se relaciona con un procedimiento de preparación de las

35 sales de amina del ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico definidas

anteriormente, en particular de la sal de dietilamina de fórmula (I), que comprende tratar el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con la amina correspondiente.

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de la sal de dietilamina de fórmula (I) que comprende tratar el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina.



10 En una realización preferida, el tratamiento del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetatos de alquilo C₁-C₄, alcoholes C₁-C₄, cetonas, agua y mezclas de los mismos, preferiblemente acetato de etilo. Ejemplos de dichos disolventes se han definido anteriormente. Forma parte de la práctica habitual del experto en

15 la materia determinar la cantidad de disolvente adecuada para la reacción. En particular, se utiliza un volumen de disolvente en el que el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) esté en disolución. En una realización particular, se utilizan al menos 2 ml de disolvente por cada mmol de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia), preferiblemente entre 2 y 3 ml de disolvente por cada mmol de ácido (Ia).

20

En una realización particular, el tratamiento del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina se realiza a una temperatura entre 15 °C y 80 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 70 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 40 °C, más preferiblemente entre 25 °C y 45 °C.

25

En una realización particular, el tratamiento del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina se mantiene de 0,5 a 20 horas, preferiblemente entre 1 y 10 horas.

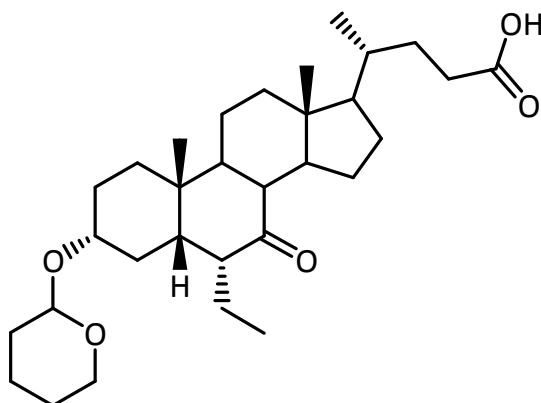
En una realización particular, la sal de dietilamina de fórmula (I) obtenida se somete a una etapa de purificación, preferiblemente recristalización. Un disolvente adecuado para la recristalización sería acetato de etilo, preferiblemente 4 ml de acetato de etilo respecto a cada gramo de sal de dietilamina de fórmula (I).

5

El ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) y su procedimiento de obtención se han descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos CN 107400154 A, CN 106589039 A y CN 107955058 A. En la presente invención, preferiblemente el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) se obtiene mediante un procedimiento que comprende:

10

(a) tratar un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un agente reductor para dar ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) o una sal del mismo



(III); y

15 (b) opcionalmente tratar la sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia);

en donde la sal del compuesto de fórmula (III) y la sal de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) no son sales de dietilamina.

20

Preferiblemente en la etapa (a) se trata una sal del compuesto de fórmula (III). La sal del compuesto de fórmula (III) está formada por el anión del ácido carboxílico (carboxilato) y un catión. En una realización particular, el catión se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺, preferiblemente Na⁺. En este procedimiento, el catión de la sal del compuesto de fórmula (III) no es un catión dietilamonio, es decir, la sal del compuesto de fórmula (III) no es una sal de dietilamina.

25

La sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) está formada por el anión del ácido carboxílico del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) y un catión. En una realización particular, el catión se selecciona del grupo que consiste en Na⁺, K⁺ y NH₄⁺, preferiblemente Na⁺. En este procedimiento, el catión de la sal del ácido (Ia) no es un catión dietilamonio, es decir, la sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico no es una sal de dietilamina.

En la etapa (a) se reduce el grupo cetona en posición C7 a grupo hidroxilo para dar ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) o una sal del mismo. Agentes reductores adecuados para esta etapa son aquellos capaces de reducir una cetona a hidroxilo, como por ejemplo, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, BH₃-(CH₃)₂S y tricloruro de cerio entre otros, preferiblemente borohidruro sódico.

Es particularmente ventajoso y preferido realizar la etapa (a) por tratamiento de una sal del compuesto de fórmula (III) con borohidruro sódico para dar una sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia).

En una realización preferida, la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol C₁-C₃, agua y mezclas de los mismos. Ejemplos de alcoholes C₁-C₃ son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, preferiblemente metanol. En una realización preferida el disolvente es una mezcla de metanol y agua. Preferiblemente, se utiliza entre 2 y 10 ml de metanol por cada mmol de compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo, más preferiblemente entre 3,5 y 6 ml.

En una realización preferida, se utiliza entre 1 y 1,5 moles de agente reductor, preferiblemente borohidruro sódico, con respecto a cada mol de sal de compuesto de fórmula (II), preferiblemente entre 1 y 1,2 moles, más preferiblemente entre 1 y 1,1 moles.

En una realización preferida, la etapa (a) se realiza a una temperatura de entre 20 °C y 60 °C, preferiblemente entre 25 °C y 50 °C, más preferiblemente entre 30 °C y 45°C, aún más preferiblemente entre 35°C y 45 °C, aún más preferiblemente a aproximadamente 40 °C. En una realización particular, se mantiene dicha temperatura entre 2,5 y 4 horas, preferiblemente entre 2,5 y 3,5 horas, más preferiblemente aproximadamente 3 horas.

35

En una realización particular, cuando el agente reductor en la etapa (a) es borohidruro sódico, también se añade una disolución de hidróxido sódico en agua, preferiblemente se añaden entre 4 y 6 moles de hidróxido sódico con respecto a cada mol de borohidruro sódico, preferiblemente entre 4 y 5 moles.

5

Tras la etapa (a) se realiza la etapa (b) opcional de tratamiento de la sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el ácido (libre) 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia). Esta etapa (b) se realiza cuando tras la etapa (a) se ha obtenido una sal del ácido (Ia).

10

Ejemplos de ácidos adecuados para la etapa (b) son ácido fosfórico, ácido clorhídrico ácido acético, ácido sulfuroso y ácido oxálico. Preferiblemente el ácido utilizado en la etapa (b) es ácido fosfórico, más preferiblemente disolución acuosa del ácido, en particular disolución acuosa de ácido fosfórico.

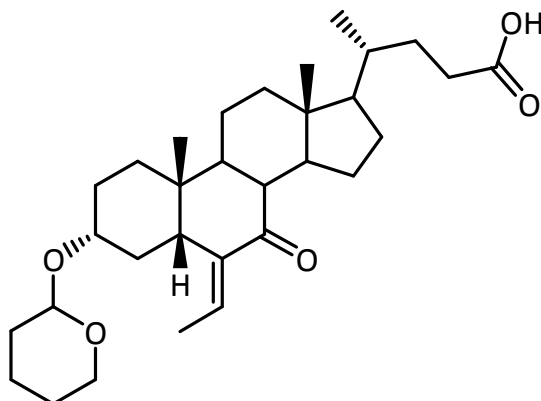
15

En una realización particular, el tratamiento con ácido de la etapa (b) se realiza a un pH de 4,5 a 5,5, más preferiblemente de aproximadamente 5. Forma parte de la rutina habitual del experto en la materia determinar el valor de pH, por ejemplo mediante el uso de un pH-ímetro.

20

El compuesto de fórmula (III) y su procedimiento de obtención se han descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos CN 107400154 A, CN 106589039 A y CN 107955058 A. En la presente invención, preferiblemente el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo se obtiene mediante un procedimiento que comprende:

- 25 (a) tratar compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador para dar una sal del compuesto de fórmula (III)



(IV), y

(b) opcionalmente tratar la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el compuesto de fórmula (III).

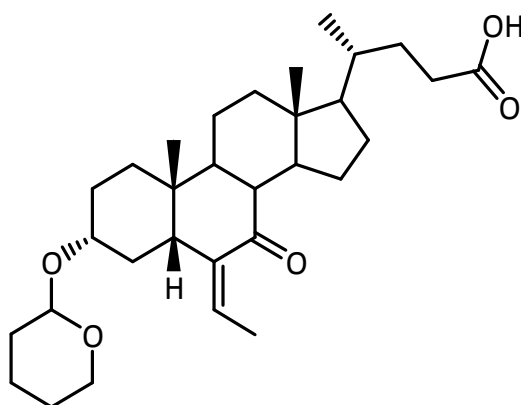
- 5 Preferiblemente se obtiene una sal del compuesto de fórmula (III). En este caso, la etapa (b) no se realiza. Tal como se ha descrito anteriormente, la sal del compuesto de fórmula (III) está formada por el anión del ácido carboxílico (carboxilato) y un catión. En una realización particular, el catión se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , K^+ y NH_4^+ , preferiblemente Na^+ . Dicho catión no es un catión dietilamonio, es decir, la sal del compuesto de fórmula (III)
- 10 no es una sal de dietilamina.

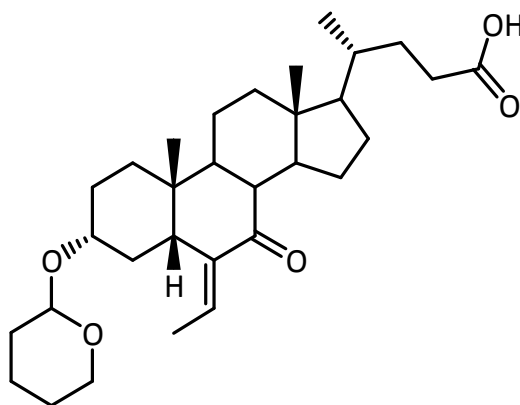
En esta realización preferida, se reduce el doble enlace exocíclico en posición C6 de un compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo y se epimeriza dicho carbono en posición C6 a la forma alfa (α), obteniéndose así una sal del compuesto de fórmula (III).

- 15 Estas transformaciones se logran mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador.

El término "isómero geométrico" hace referencia a esteroisómeros que difieren únicamente

20 en la posición de los sustituyentes ligados a un doble enlace, en el presente caso, el doble enlace exocíclico de los compuestos de fórmula (IV). Los posibles isómeros geométricos son el *cis* (*E*) y el *trans* (*Z*).

(Z)-(IV) o *cis*-(IV)

(E)-(IV) o *trans*-(IV)

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

Ejemplos de bases adecuadas para el tratamiento con hidrógeno son hidróxido sódico,
 hidróxido potásico, amoníaco, entre otras, preferiblemente hidróxido sódico. Preferiblemente
 la base está mezclada con agua, más preferiblemente la base es una disolución acuosa, en
 10 particular una disolución acuosa de hidróxido sódico.

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

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

En una realización preferida, el tratamiento con hidrógeno de la etapa (a) se realiza a una
 temperatura entre 15 °C y 50 °C, más preferiblemente entre 15 °C y 45 °C, más
 preferiblemente entre 20 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 25 °C y 45 °C, más
 25 preferiblemente entre 30 °C y 45 °C, más preferiblemente entre 35 °C y 45 °C,
 preferiblemente entre 38 °C y 42 °C, más preferiblemente aproximadamente 40 °C.

En otra realización preferida, el tratamiento con hidrógeno de la etapa (a) se realiza a una presión de entre 4,5 y 5,5 bares, preferiblemente entre 4,5 y 5,2 bares, más preferiblemente entre 4,8 y 5,2 bares, aún más preferiblemente entre 4,8 y 5,0 bares, lo más preferido aproximadamente 5 bares.

5

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

- 10 En una realización preferida, el tratamiento con hidrógeno de la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de un alcohol C₁-C₃. Dicho disolvente también puede contener mezclas con agua, en particular cuando la base utilizada está en forma de disolución acuosa. Ejemplos de alcoholes C₁-C₃ son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, preferiblemente metanol. En una realización preferida, se utilizan entre 2 y 10
- 15 ml de alcohol C₁-C₃ por cada mmol de compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo, más preferiblemente entre 2 y 5 ml, aún más entre 3 y 4 ml.

- En particular, esta etapa de tratamiento con hidrógeno de la etapa (a) se realiza añadiendo primero la base y el disolvente al compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo, se trata la mezcla resultante con carbón activo y posteriormente se filtra la mezcla resultante mediante cualquier método convencional conocido por el experto en la materia, por ejemplo, mediante un filtro con tierras diatomeas, y después se añade el hidrógeno.
- 20

- En una realización particular, tras la hidrogenación se filtra la mezcla resultante para eliminar el catalizador. Dicho filtrado se puede realizar mediante cualquier método convencional conocido por el experto en la materia, por ejemplo, mediante un filtro con tierras diatomeas. Tras este procedimiento se obtiene el compuesto de fórmula (III) en forma de sal. En caso de necesitar el compuesto de fórmula (III) en forma de ácido libre, se puede tratar la sal obtenida del compuesto de fórmula (III) con un ácido a pH de 4 a 6, es decir, se lleva a cabo
- 30 la etapa (b).

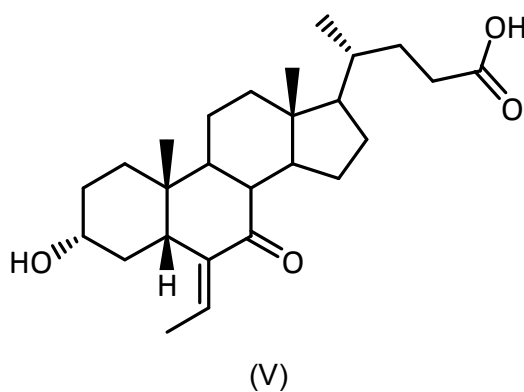
- Ejemplos de ácidos adecuados para este tratamiento de la etapa (b) son ácido fosfórico, ácido clorhídrico ácido acético, ácido sulfuroso y ácido oxálico. Preferiblemente el ácido utilizado en la etapa (b) es ácido fosfórico, más preferiblemente disolución acuosa del ácido,
- 35 en particular disolución acuosa de ácido fosfórico.

En una realización particular, este tratamiento con ácido de la etapa (b) se realiza a un pH de 4,5 a 5,5, más preferiblemente de aproximadamente 5. Forma parte de la rutina habitual del experto en la materia determinar el valor de pH, por ejemplo mediante el uso de un pH-ímetro.

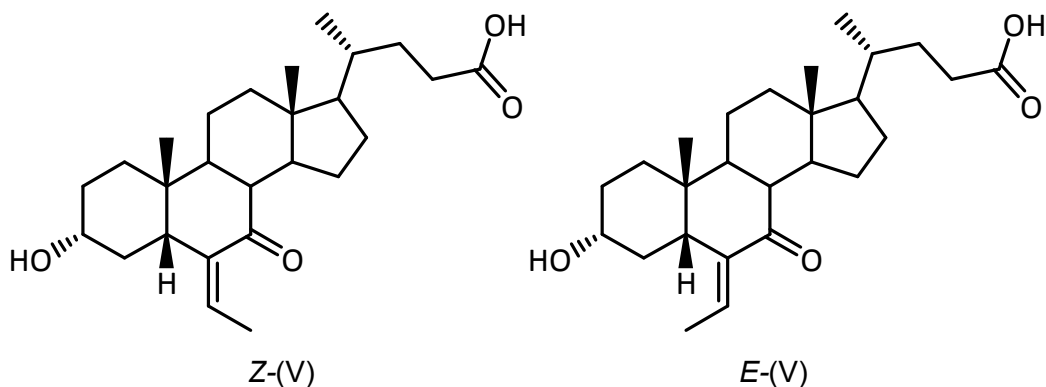
5

El compuesto de fórmula (IV) y su procedimiento de obtención se han descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos CN 107400154 A y CN 107955058 A. En la presente invención, preferiblemente el compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un ácido.

10



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



20

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

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

En una realización preferida, se utilizan entre 0,04 y 0,06 moles de ácido con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 0,05 y 0,06 moles, más preferiblemente aproximadamente 0,05 moles.

En otra realización preferida, se utilizan se utilizan entre 1 y 2 moles de 3,4-dihidro-2H-pirano con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 1 y 2 moles, lo más preferido aproximadamente 1,5 moles.

En otra realización preferida, el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, preferiblemente diclorometano. Preferiblemente, se utiliza entre 5 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo, más preferiblemente aproximadamente 10 ml.

En otra realización preferida, el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C, preferiblemente entre 20 °C y 25 °C.

En una realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano tiene una duración de entre 1,5 y 10 horas, preferiblemente entre 1,5 y 3 horas, más preferiblemente aproximadamente 2 horas.

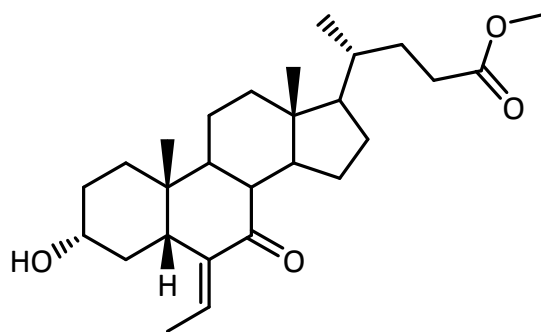
En otra realización particular, dicho tratamiento se realiza en atmósfera inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno o de argón.

En otra realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano se ajusta el pH a aproximadamente 9,5, por ejemplo mediante la adición de una base adecuada, como la trietilamina. Preferiblemente, tras el ajuste del pH se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente

al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina
5 fácilmente el experto en la materia), y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

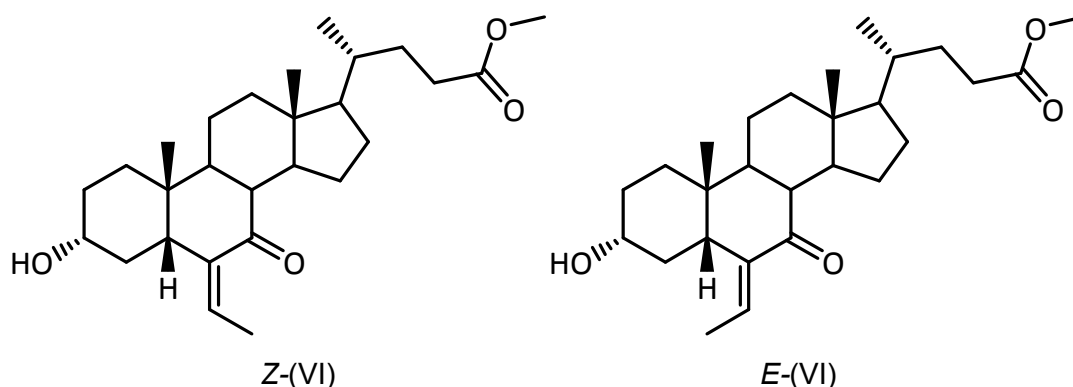
En una realización preferida de la invención, el tratamiento del compuesto de del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo para dar la sal de amina de fórmula (I) se realiza *one pot*, es decir, todas las etapas de reacción (es decir, el tratamiento del
10 compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano para dar el compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo, la hidrogenación de dicho compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo para dar la sal del compuesto de fórmula (III), el tratamiento de dicha sal de fórmula (III) con borohidruro sódico
15 para dar la sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) y su posterior tratamiento con ácido para dar el ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) y, finalmente, el tratamiento de dicho ácido (Ia) con dietilamina para dar la sal de dietilamina de fórmula (I) se realizan en un mismo recipiente de reacción sin necesidad de aislar los productos intermedios obtenidos. Esta realización es particularmente ventajosa
20 para su implementación a escala industrial y además puede reducir el contenido en impurezas de la sal de amina de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (V) se ha descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos CN 107400154 A y CN 107955058 A. En una realización preferida de la
25 presente invención, el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo en presencia de una base y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcohol C₁-C₃ y mezcla de los mismos.



(VI)

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



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

Esta etapa de reacción corresponde a la desprotección del éster metílico (o saponificación) del compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo. Esta reacción es
15 ampliamente conocida por el experto en la materia.

La base utilizada en esta etapa es cualquier base adecuada para llevar a cabo la desprotección del éster metílico, como por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, entre otras, preferiblemente hidróxido sódico. Preferiblemente la base está mezclada con
20 agua, más preferiblemente la base es una disolución acuosa, en particular una disolución acuosa de hidróxido sódico.

En una realización preferida, se utilizan entre 0,5 y 2,5 moles de base (preferiblemente de hidróxido sódico) con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (VI) o un isómero
25 geométrico del mismo, preferiblemente entre 1 y 1,5 moles, más preferiblemente entre 1 y 1,1 moles.

En una realización preferida, el disolvente utilizado en esta desprotección es una mezcla de agua y alcohol C₁-C₃. Ejemplos de alcoholes C₁-C₃ son metanol, etanol, n-propanol e
30 isopropanol, preferiblemente metanol. En una realización preferida, el disolvente utilizado en

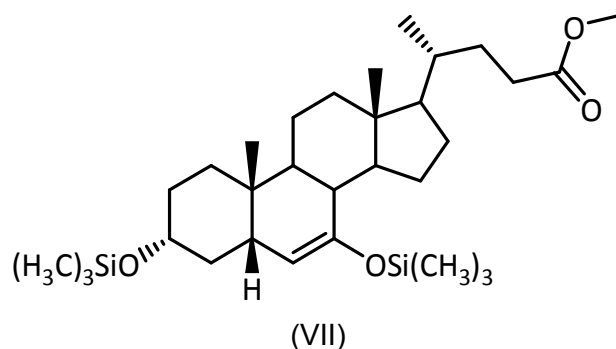
la desprotección es una mezcla de agua y metanol, preferiblemente una mezcla de agua y metanol en una proporción volumétrica de 1:1 a 1:10. Cuando la base utilizada está en forma de disolución acuosa, parte o toda el agua del disolvente descrito aquí puede provenir de dicha disolución acuosa de base.

5

En una realización dicho tratamiento del compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo se realiza a una temperatura entre 40 °C y 60 °C, más preferiblemente entre 45 °C y 55 °C, más preferiblemente aproximadamente 50 °C.

- 10 En una realización particular, tras el tratamiento con base se puede aislar el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo eliminando el disolvente de la mezcla de reacción, en particular eliminando al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a temperatura inferior a 40 °C y a presión reducida (a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura inferior a 40 °C, esta presión la determina fácilmente el experto en la materia). El residuo obtenido se puede tratar con ácido, en particular con ácido clorhídrico
- 15 acuosos, preferiblemente ajustando el pH de la mezcla resultante a aproximadamente 3. En particular, tras el tratamiento ácido se pueden realizar uno o más lavados con un disolvente orgánico, como por ejemplo un éster de alquilo C₁-C₄, preferiblemente acetato de etilo. Preferiblemente, tras los lavados se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una
- 20 temperatura inferior a 40 °C.
- 25
- 30

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



En una realización particular, se utilizan entre 1,5 y 5 moles de acetaldehído con respecto a
 5 cada mol de compuesto de fórmula (VII), preferiblemente entre 2 y 4 moles, más preferiblemente entre 2,5 y 3,5 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 3 moles.

En otra realización particular, se utilizan se utilizan entre 1,5 y 5 moles de trifluoruro de boro-
 dietiléter con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (VII), preferiblemente entre 2 y 4
 10 moles, más preferiblemente entre 2,5 y 3,5 moles, aún más preferiblemente aproximadamente 3 moles.

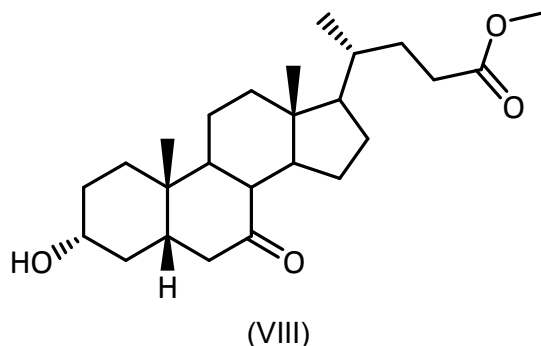
En otra realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (VII) con acetaldehído
 en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realiza en diclorometano. Preferiblemente, se
 15 utiliza entre 2 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (VII), más preferiblemente entre 7 y 15 ml.

En otra realización particular, el tratamiento del compuesto de fórmula (VII) con acetaldehído
 en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realiza a una temperatura de entre -60 °C y -
 20 65 °C, en particular durante 1,5 a 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas, seguido de una temperatura de entre 20 °C y 25 °C, en particular durante 2 a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas.

En otra realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (VII) con
 25 acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter se realizan uno o más lavados con una disolución acuosa de bicarbonato sódico. Preferiblemente, tras los lavados se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación
 30 del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de

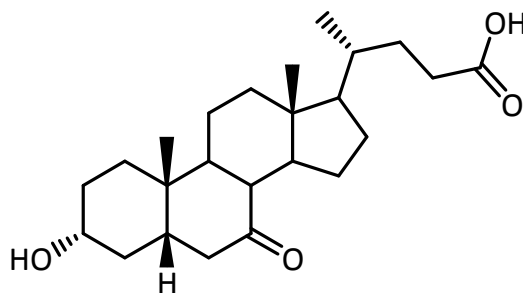
eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

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



10 Bases adecuadas para este tratamiento son por ejemplo diisopropilamido de litio o mezclas de hexil-litio o n-butil-litio con diisopropilamina. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con clorotrimetilsilano y diisopropilamido de litio. Preferiblemente se utilizan entre 4 y 5 moles de clorotrimetilsilano por cada mol de compuesto de fórmula (VIII), más preferiblemente
15 aproximadamente 4,5 moles. En particular, se realiza el tratamiento en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, hexano y mezclas de los mismos, preferiblemente en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano. Preferiblemente se utilizan entre 5 y 25 ml de disolvente por cada gramo de compuesto de fórmula (VIII), más preferiblemente entre 15 y 25 ml. En particular este tratamiento se realiza en atmósfera
20 inerte (por ejemplo, de nitrógeno o de argón) y preferiblemente a una temperatura de entre -70 °C y -80 °C. En una realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (VIII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base y un disolvente se realizan uno o más lavados con disolución acuosa de ácido cítrico. Preferiblemente, se elimina al menos el 70% del volumen del disolvente, preferiblemente al
25 menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 85%, más preferiblemente al menos el 90%, aún más preferiblemente al menos el 95%. La eliminación del disolvente se realiza preferiblemente mediante destilación, en particular mediante destilación a presión reducida, es decir, a una presión inferior a 1 atm y que sea capaz de eliminar el disolvente a la temperatura utilizada (esta presión la determina
30 fácilmente el experto en la materia) y preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C.

En una realización preferida, el compuesto fórmula (VIII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) con metanol en presencia de un ácido.



(IX)

5

Esta etapa corresponde a la protección del grupo ácido carboxílico del compuesto de fórmula (IX) en forma de éster metílico. Esta reacción de protección es ampliamente conocida por el experto en la materia.

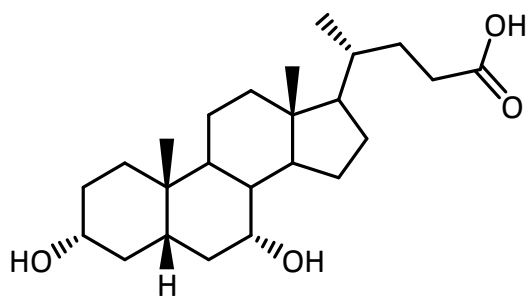
- 10 Ácidos adecuados para este tratamiento son cualquier ácido adecuado para la protección de ácidos carboxílicos por formación del éster metílico correspondiente. Preferiblemente el ácido es ácido clorhídrico. Preferiblemente se utilizan entre 0,5 y 3 moles de ácido (preferiblemente ácido clorhídrico) por cada mol de compuesto de fórmula (IX), más preferiblemente entre 1 y 2,5 moles, aún más preferiblemente entre 2 y 2,5 moles.

15

En una realización particular se utilizan entre 5 y 15 ml de metanol por cada gramo de compuesto de fórmula (IX), más preferiblemente aproximadamente 10 ml.

- En particular este tratamiento se realiza durante 1 a 5 horas, preferiblemente durante 20 aproximadamente 2 horas. En particular, el tratamiento se realiza a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C. En una realización particular, tras el tratamiento del compuesto de fórmula (IX) con metanol en presencia de un ácido, se ajusta el pH a aproximadamente 7, por ejemplo, mediante la adición de una base adecuada, como por ejemplo hidróxido sódico, en particular disolución acuosa de hidróxido sódico. Preferiblemente, el compuesto de 25 fórmula (VIII) se aísla por filtración.

- El compuesto de fórmula (IX) y su procedimiento de obtención se han descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos WO 02/072598 A1, US 83386258 B2 y CN 107955058 A. En la presente invención, preferiblemente el compuesto de fórmula (IX) se 30 obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (X) con bromuro sódico e hipoclorito sódico.



(X)

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

15 El compuesto de fórmula (X) y su procedimiento de obtención se han descrito en el estado de la técnica, como por ejemplo en los documentos Zampella et al. [*J. Med. Chem.*, 2012, 55, 84-93], WO 02/072598 A1, US 83386258 B2 y CN 107955058 A.

En el contexto de la presente invención, los términos “aproximado”, “aproximada” y
 20 “aproximadamente” hace referencia al valor que caracteriza $\pm 5\%$ de dicho valor.

En el contexto de la presente invención, el término “ácido” hace referencia a una sustancia capaz de donar un protón (a una base).

25 En el contexto de la presente invención, el término “base” hace referencia a una sustancia capaz de aceptar un protón (de un ácido).

Con el fin de facilitar la comprensión de las ideas precedentes, se describen a continuación algunos ejemplos de los procedimientos experimentales y ejemplos de realización de la
 30 presente invención. Dichos ejemplos son de carácter meramente ilustrativo.

Ejemplos

Materiales y métodos

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

El análisis de DSC se realizó en un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe
10 SW15.00. Parámetros: rango de calentamiento de 25 a 300 °C, excepto para el ácido obeticólico en donde se aplica un rango de calentamiento de 25 a 200 °C, con una rampa de 5 °C/min y flujo de N₂ de 50 ml/min. La medida se hace con una cápsula cerrada perforada.

- 15 La pureza de los productos obtenidos se ha analizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en un aparato Waters Alliance, provisto de detector de índice de refracción y horno termostatzado para la columna. Las condiciones experimentales para la obtención de un cromatograma fueron: columna Kinetex C18 2,6 μm (150 mm x 4,6 mm); fase móvil solución acuosa 0,1% de ácido fosfórico:metanol:acetonitrilo (30:30:40); flujo: 1,2
20 ml/min en modo isocrático; temperatura de la columna: 40 °C; volumen de inyección 10 μL ; disolvente para las muestras a analizar: agua/metanol/acetonitrilo (12:60:28); concentración: 1 mg/mL. Tiempo de adquisición: 45 min

25 **Ejemplo 1. Obtención de ácido 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colánico (compuesto de fórmula (IX))**

250 g (636,8 mmol) de ácido quenodeoxicólico (CDCA) y 6,55 g (63,7 mmol, 0,1 eq. molares) de NaBr se mezclaron con 1750 mL de metanol bajo agitación fuerte para homogeneizar la mezcla. Posteriormente se adicionaron 34 mL (534,9 mmol, 1,05 eq.
30 molares) de ácido acético 90% y la mezcla resultante se enfrió a la temperatura de entre -5 y 5 °C. Manteniendo dicha temperatura, se adicionaron lentamente 371 mL de una solución de NaClO₄ 15% (de valoración 164,55 g Cl₂/L, 1,35 eq. molares). La mezcla de reacción resultante se mantuvo agitando durante aproximadamente 15 h a la temperatura de entre -5 y 5 °C. Terminado el mantenimiento se calentó la mezcla resultante a la temperatura
35 aproximada de 25 °C y se cargaron lentamente 60 mL de una solución acuosa de bisulfito sódico 5%. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a la temperatura indicada. Se

adicionaron 250 mL de agua a la temperatura indicada y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró y lavó con 125 mL de metanol y dos fracciones de 250 mL cada una de agua y el sólido así obtenido se secó en estufa de aire peso hasta constante rindiendo 191,4 g (Rdto. 76,9%) de ácido 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colánico (IX).

5

Ejemplo 2. Obtención de 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colanato de metilo (compuesto de fórmula (VIII))

80 g (0.205 mmoles) de ácido 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colánico (IX) se mezclaron con 800 mL de metanol. Se adicionaron posteriormente a la mezcla resultante 38 mL (0.471 moles, 2.33 eq molares) de una solución acuosa de HCl al 37% manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. Se mantuvo la mezcla de reacción durante 2 horas a la temperatura citada.

Terminado el mantenimiento se adicionó lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico 2N hasta un valor de pH de aproximadamente 7. Se adicionaron 1000 mL de agua a la temperatura de entre 10 y 15 °C, se mantuvo la mezcla obtenida durante 30 minutos a la temperatura citada y posteriormente se filtra el sólido precipitado para obtener 83,2 g (Rdto. 99.7%) de un sólido blanco correspondiente a 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colanato de metilo (VIII). La pureza del producto obtenida analizada mediante HPLC es de 99,0 %.

20

Ejemplo 3. Obtención de 3 α ,7-trimetilsililoxi-5 β -colan-6-enato de metilo (compuesto de fórmula (VII))

600 mL de tetrahidrofurano se enfriaron a aproximadamente -65 °C bajo atmosfera de nitrógeno y se adicionaron lentamente 556 mL de una solución en hexano 2 M de isopropilamido de litio (1,112 mol, 6 eq molares) manteniendo la temperatura indicada. Se enfrió la mezcla obtenida a la temperatura de aproximadamente -72 °C y se adicionaron lentamente 106 mL (0,834 mol, 4,5 eq molares) de TMSCl (clorotrimetilsilano). Sobre la mezcla obtenida, se adicionó posteriormente una solución previamente preparada de 75 g (0,185 mol) de 3 α -hidroxi-7-ceto-5 β -colanato de metilo (VIII) en 375 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de aproximadamente -72 °C. Finalizado el mantenimiento se adicionó lentamente 100 mL de una solución previamente preparada de 42,739 g (390 mmol) de ácido cítrico en 375 mL de agua sin que la temperatura sobrepasara los 5 °C. Terminada la adición, se dejó que la temperatura de la mezcla alcanzara los 20 °C y se separó la fase orgánica. Se destiló el disolvente mediante vacío hasta la obtención de un residuo aceite correspondiente a 3 α ,7-

35

trimetilsililoxi-5 β -colan-6-enato de metilo (VII), el cual se utilizó en el siguiente paso de síntesis sin más purificación.

Ejemplo 4. Obtención de 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colanato de metilo (compuesto de fórmula (VI))

101,5 g (185 mmol) de 3 α ,7-trimetilsililoxi-5 β -colan-6-enato de metilo (VII) se disolvieron en 914 mL de diclorometano y la solución resultante se enfrió a la temperatura de entre -60 y -65 °C. Se adicionaron 24,45 g (555 mmol, 3 eq molares) de acetaldehído y posteriormente
10 78,77 g (555 mmol, 3 eq molares) de trifluoruro de boro-dietiléter. Se mantuvo bajo agitación la mezcla de reacción durante 2 horas a la temperatura de entre -60 y -65 °C y posteriormente durante 3 horas a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Finalizado el mantenimiento se adicionó la mezcla de reacción resultante sobre 1320 mL de una solución acuosa al 8% en peso de NaHCO₃ y se mantuvo bajo agitación la mezcla resultante durante
15 30 minutos a una temperatura de entre 25 y 30 °C. Se separó la fase orgánica y se destiló mediante vacío el disolvente para obtener un aceite denso conteniendo 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colanato de metilo (VI), el cual se utilizó en el siguiente paso de síntesis sin más purificación.

Ejemplo 5. Obtención de ácido 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (compuesto de fórmula (V))

37,5 g (87 mmol) de 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colanato de metilo (VI) se disolvieron en 53 mL de MeOH y 7,5 mL de H₂O y se adicionaron posteriormente 7,5 mL de hidróxido
25 sódico 50%. La mezcla así obtenida se calentó a la temperatura de aproximadamente 50°C y se mantuvo bajo agitación a dicha temperatura durante 2h.

Una vez terminado el mantenimiento se destiló mediante vacío el disolvente de la reacción y se adicionaron 150 mL de agua sobre el residuo resultante. La solución así obtenida se lavó
30 3 veces con 50 mL de t-Butilmetiléter descartándose las fases orgánicas obtenidas en cada lavado. Se adicionó una solución acuosa 2N de HCl hasta pH aproximadamente 3. Se lavó la fase acuosa 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas de lavado así obtenidas se juntaron y el disolvente se destiló mediante vacío. Se hicieron dos series sucesivas de carga de 100 mL de acetato de etilo y destilación mediante vacío. Finalmente
35 se adicionaron 35 ml de acetato de etilo sobre el residuo obtenido y la suspensión obtenida

se filtra para rendir después de ser secados en estufa de aire 16,53 g de ácido 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (V) con una pureza analizada mediante HPLC de 95,52%.

Ejemplo 6. Obtención de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (compuesto de fórmula (IV))

16,0 g (38,4 mmol) de ácido 3 α -hidroxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (V) y 0,45 g (1,9 mmol, 0,05 eq molares) de ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico se mezclaron con 160 mL de diclorometano bajo atmosfera de nitrógeno para obtener una solución a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Manteniendo dicha temperatura, se adicionaron 5,3 mL (57,6 mmol, 1,5 eq molares) de 3,4-dihidro-2H-pirano y la mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo agitación a la misma temperatura 2 horas. Terminado el mantenimiento, se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta un valor aproximado de 9,5 mediante la adición de trietilamina a la temperatura de entre 20 y 25 °C. Se concentró la mezcla de reacción resultante destilando el disolvente con vacío y se obtuvo un aceite muy denso prácticamente incoloro correspondiente a ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (IV). La pureza del producto obtenida analizada HPLC es del 98,76 %.

Ejemplo 7. Obtención de la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (compuesto de fórmula (I))

El aceite obtenido en el ejemplo anterior correspondiente a ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6-etiliden-7-ceto-5 β -colánico (IV) (38,4 mmol) se disolvió en 100 mL de metanol y 10,5 mL de una solución acuosa al 30% (p/v) de hidróxido sódico (78,75 mmol, 2 eq molares). Se cargaron 0,95 g de carbón activo tipo 4S y se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura de aproximadamente 40 °C, manteniendo la agitación de la mezcla durante 30 minutos a dicha temperatura. Posteriormente se enfrió la mezcla a la temperatura de aproximadamente 25 °C. Se filtró la mezcla a través de un filtro de tierras diatomeas y el filtró se lavó con dos fracciones de 15 mL de metanol cada una. El conjunto de filtrado y lavado se introdujo en un reactor a presión y se adicionaron 1,73 mg de Pd/C 5%. Se presurizó el reactor con hidrógeno hasta una presión interna de 5 bares y se mantuvo la mezcla de reacción resultante a la temperatura de aproximadamente 40 °C durante 5 horas. Terminado dicho mantenimiento, la masa de reacción se enfrió a la temperatura de aproximadamente 20°C y se filtró el Pd/C mediante un filtro con tierras diatomeas, lavándose el filtro con dos fracciones de 25 mL de metanol cada una de ellas. Se destiló mediante

presión reducida la masa de reacción sin sobrepasar la temperatura de 40 °C hasta obtener un volumen de destilado de aproximadamente 35 mL.

Se adicionaron lentamente sobre la masa de reacción obtenida 13,3 mL de una disolución básica 14 M de hidróxido sódico y 12% de NaBH₄ (42,2 mmol de NaBH₄, 1,1 eq molares) a una temperatura de aproximadamente 40 °C. La mezcla de reacción resultante se mantuvo bajo agitación a la temperatura de reflujo durante 3 horas (el control mediante HPLC de la masa de reacción desvela la conversión total del producto ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7-ceto- 5 β -colánico).

10

Terminado el mantenimiento, se destiló mediante vacío y sin sobrepasar la temperatura de 45 °C el disolvente de la reacción. Se adicionaron 40 mL de agua y 40 mL de n-heptano sobre la masa obtenida y la mezcla resultante se calentó bajo agitación a la temperatura de aproximadamente 45 °C. Se detuvo la agitación, se mantuvo en reposo la mezcla obtenida y se separaron las fases resultantes. Se adicionaron 40 mL de acetato de etilo sobre la fase acuosa obtenida y se adicionó una solución acuosa al 85% de ácido fosfórico hasta un pH final de la mezcla de aproximadamente 5. Se dejó reposar la mezcla y se separaron las fases así obtenidas. Se adicionaron 40 mL de acetato de etilo sobre la fase acuosa y se separaron las fases resultantes. Las dos fases orgánicas así obtenidas se reunieron y se mezclaron con un volumen de dietilamina hasta conseguir un pH final de la mezcla de aproximadamente 8.5. Se destiló mediante vacío y sin sobrepasar la temperatura de 45 °C un volumen de aproximadamente 75 mL de acetato de etilo y se hicieron dos series sucesivas de carga de 15 mL de acetato de etilo y destilación mediante vacío de aproximadamente 15 mL de acetato de etilo. Finalmente se adicionaron 15 mL de acetato de etilo y la mezcla resultante se enfrió lentamente hasta la temperatura de aproximadamente 0 °C. La mezcla resultante se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas y el sólido presente se filtró y lavó 2 veces con 10 mL de acetato de etilo. El sólido blanco así obtenido rindió tras ser secado 17,8 g (80,2 %) correspondientes a la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (I). La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 99,77 %. La Figura 1 muestra el XRPD del producto obtenido y la Figura 2 muestra su DSC.

20

25

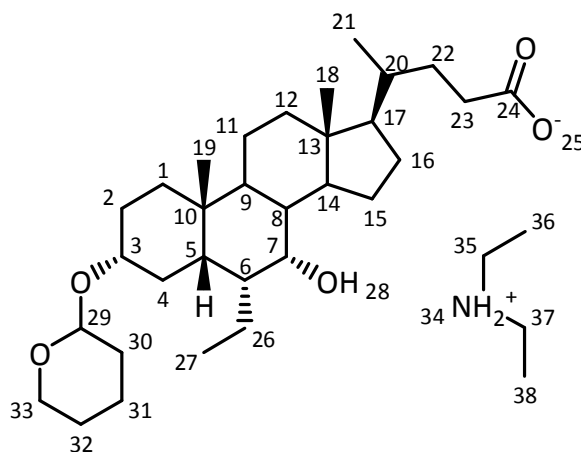
30

35

Si se desea, la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (I) puede ser recristalizada en acetato de etilo (4 volúmenes de disolvente respecto a la masa total de sal a recristalizar). Un ejemplo típico de purificación mediante

recristalización permite obtener el producto con un rendimiento de recristalización de aproximadamente 95% y una pureza del producto analizada mediante HPLC del 99,97%.

La tabla 1 muestra los datos relacionados con la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (I) obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) y de ^{13}C -RMN (DMSO-d₆, 400 MHz). Los desplazamientos químicos fueron referenciados a la señal de DMSO-d₆ (2,49 ppm para protón y 39,5 ppm para carbono).



10

Tabla 1

Átomo	$\delta(\text{ppm})$	Nº protones	Multiplicidad	$\delta(\text{ppm})$	Comentarios
1	1,72-0,89	2H	m	35,35	CH ₂
2	1,60-1,27	2H	m	28,46	CH ₂
3	3,26	1H	m	76,35	CH
4	1,80-1,60	2H	m	29,7	CH ₂
5	1,16	1H	m	45,26	CH
6	1,43	1H	m	41,26	CH
7	3,49	1H	m	68,26	CH
8	1,29	1H	m	39,62	CH
9	1,67	1H	m	32,56	CH
10	-	-	-	35,31	Cq
11	1,9-1,15	2H	m	20,36	CH ₂
12	1,89-1,10	2H	m	39,29	CH ₂
13	-	-	-	42,87	Cq
14	1,40	1H	m	50,04	CH
15	1,71-0,97	2H	m	23,1	CH ₂
16	1,76-1,22	2H	m	27,84	CH ₂
17	1,06	1H	m	55,65	CH
18	0,59	3H	m	11,70	CH ₃
19	0,83	3H	m	18,25	CH ₃
20	1,33	1H	m	35,04	CH
21	0,86	3H	m	23,0	CH ₃

Átomo	δ (ppm)	Nº protones	Multiplicidad	δ (ppm)	Comentarios
22	1,66-1,15	2H	m	31,1	CH ₂
23	2,14-2,02	2H	m	31,81	CH ₂
24	-	-	-	175,43	Cq
25	-	-	-	-	O ⁻
26	1,43-1,22	2H	m	22,1	CH ₂
27	0,81	3H	m	11,7	CH ₃
28	-	-	-	-	OH
29	4,65	1H	m	96,2	CH
30	1,57-1,38	2H	m	30,90	CH ₂
31	1,69-1,43	2H	m	19,37	CH ₂
32	1,41	2H	m	25,14	CH ₂
33	3,74-3,37	2H	m	61,39	CH ₂
34	8,30	NH ₂ ⁺	s	-	NH
35 y 37	2,55	4H	q	42,87	CH ₂
36 y 38	1,0	6H	t	14,40	CH ₃

Ejemplo 8. Obtención de forma amorfa de ácido obeticólico (compuesto de fórmula (II)) a partir de la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (compuesto de fórmula (I))

5

46,2 g (79,9 mmol) de la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropiraniloxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (I) se mezclaron con 462 mL de metanol. Se adicionaron 90 mL (180 mmoles, 2,25 eq molares) de una solución acuosa 2N de HCl manteniendo la temperatura de entre 20 y 25 °C y la mezcla así obtenida se mantuvo en agitación a una temperatura de entre 20 y 25 °C durante 8 horas.

10

Terminado el mantenimiento, se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta un valor aproximado de 12 mediante la adición de 100 mL de una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico. La mezcla obtenida se calentó a la temperatura de aproximadamente 50 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 5 horas.

15

Terminado el mantenimiento, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se adicionó agua hasta un volumen total aproximado de 1 L. Se filtró la mezcla obtenida y la solución filtrada obtenida se adicionó lentamente sobre una disolución acuosa 12 N de HCl manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. El pH final resultante de la mezcla fue de aproximadamente 1.

20

La mezcla obtenida se dejó agitando a temperatura de entre 20 y 25 °C durante 15 minutos una vez finalizada la adición. El sólido resultante se filtró y secó en estufa de aire a la

temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta forma 28,64 g (Rdto. 85,2%) de un sólido de color blanco correspondientes a ácido obeticólico (II). La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 99,86%. La Figura 3 muestra el XRPD del producto obtenido y la Figura 4 muestra su DSC.

5

Ejemplo 9. Obtención de la sal de aminas diferentes de ácido 3 α -tetrahidropirani- 6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

El ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) utilizado en los
10 experimentos descritos a continuación puede obtenerse siguiendo la metodología descrita
en el ejemplo 7 hasta el punto del proceso en el que se obtiene una solución de ácido 3 α -
tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) en acetato de etilo. Sobre la solución
resultante, se adiciona n-heptano y se enfría lentamente hasta la temperatura de
aproximadamente 20 °C, observándose la presencia de un sólido blanco. El sólido puede ser
15 filtrado para aislar de esta manera el producto deseado con una pureza analizada mediante
HPLC de 95,48%.

La recristalización del producto realizada en 4 volúmenes de acetato de etilo permite obtener
un producto con una pureza analizada mediante HPLC de 97,04% y un rendimiento de
20 63,0%.

Ejemplo 9.1. Obtención de la sal de dietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani- 6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (compuesto de fórmula (I))

25 5 g de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) (9,9 mmol) y 1,2 ml de
dietilamina (11,88 mmol) se mezclaron con 25 ml de acetato de etilo a la temperatura de
entre 20 y 25 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30
minutos a dicha temperatura.

30 La solución resultante se enfrió lentamente a la temperatura de 20 y 25 °C y la mezcla
obtenida se mantuvo durante 16 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y
secó en estufa de aire a la temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta forma 4,82 g (Rdto.
84,2%) de un sólido de color blanco correspondientes a la sal de dietilamina de ácido 3 α -
tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (I). La pureza del producto fue analizada
35 mediante HPLC para obtenerse un 98,98%.

La sal de dietilamina (I) está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico endotérmico a temperatura de umbral (“ T_{onset} ”) de aproximadamente 202 °C, tal como se muestra en la Figura 2.

5 Ejemplo comparativo 9.2. Obtención de la sal de trometamol de ácido 3 α -tetrahidropirani-
6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

5 g de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) (9,9 mmol) y 1,2 g de trometamol (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol) (9,9 mmol) se mezclaron con 25 ml de metanol a la temperatura de entre 20-25 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos a dicha temperatura.

Se destiló mediante vacío el disolvente y se adicionaron 25 ml de acetato de etilo sobre el residuo resultante. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos a dicha temperatura. Se enfrió lentamente a la temperatura de 20 y 25 °C y la mezcla obtenida se mantuvo durante 16 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y secó en estufa de aire a la temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta forma 3,8 g (Rdto. 61,3%) de un sólido de color blanco correspondientes a la sal de trometamol de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 96,95%.

La sal de trometamol está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico endotérmico a temperatura de umbral (“ T_{onset} ”) de aproximadamente 174 °C, tal como se muestra en la Figura 5.

25

Ejemplo comparativo 9.3. Obtención de la sal de glicina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

5 g de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) (9,9 mmol) y 0,743 g de glicina (9,9 mmol) se mezclaron con 25 ml de metanol y 25 ml de agua a la temperatura de entre 20 y 25 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos a dicha temperatura.

La solución ligeramente turbia resultante se enfrió lentamente a la temperatura de 20 y 25 °C y la mezcla obtenida se mantuvo durante 16 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y secó en estufa de aire a la temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta

forma 4.4 g (Rdto. 76,7%) de un sólido de color blanco correspondientes a la sal de glicina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 98,97%.

- 5 La sal de glicina está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico endotérmico a temperatura de umbral (“*T onset*”) de aproximadamente 158 °C, tal como se muestra en la Figura 6.

10 Ejemplo comparativo 9.4. Obtención de la sal de taurina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

5 g de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) (9,9 mmol) y 1,24 g de taurina (9,9 mmol) se mezclaron con 25 ml de metanol y 25 ml de agua a la temperatura de entre 20 y 25 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos a dicha temperatura.

La solución ligeramente turbia resultante se enfrió lentamente a la temperatura de 20 y 25 °C y la mezcla obtenida se mantuvo durante 16 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y secó en estufa de aire a la temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta forma 5,2 g (Rdto. 83,9%) de un sólido de color blanco correspondientes a la sal de taurina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 97,54%.

La sal de taurina está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico endotérmico a temperatura de umbral (“*T onset*”) de aproximadamente 159 °C, tal como se muestra en la Figura 7.

30 Ejemplo comparativo 9.5. Obtención de la sal de trietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico

5 g de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) (9,9 mmol) y 1,7 g de trietilamina (11,88 mmol) se mezclaron con 25 ml de acetona y 25 ml de agua a la temperatura de entre 20 y 25 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 30 minutos a dicha temperatura.

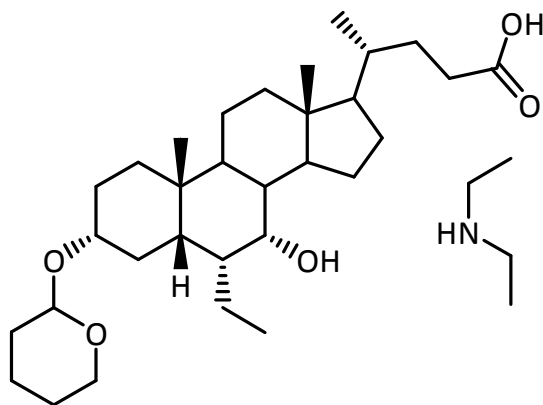
35

La solución ligeramente turbia resultante se enfrió lentamente a la temperatura de 20 y 25 °C y la mezcla obtenida se mantuvo durante 16 horas a dicha temperatura. El sólido resultante se filtró y secó en estufa de aire a la temperatura de 50 °C. Se obtuvieron de esta forma 4,2 g (Rdto. 70,0%) de un sólido de color blanco correspondientes a la sal de trietilamina de ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico. La pureza del producto fue analizada mediante HPLC para obtenerse un 99,36%.

La sal de trietilamina está caracterizada por presentar un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con pico endotérmico a temperatura de umbral (" T_{onset} ") de aproximadamente 179 °C, tal como se muestra en la Figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I)



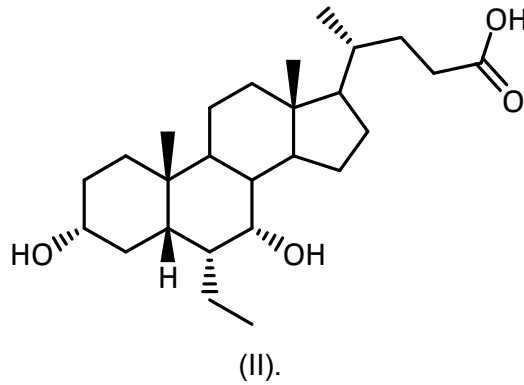
5

(I).

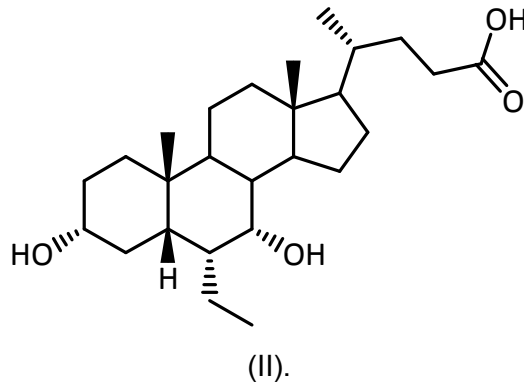
2. Sal de dietilamina de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada porque la dietilamina y el ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico están en una relación molar aproximada de 1:1.
3. Sal de dietilamina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está en forma sólida.
4. Sal de dietilamina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico endotérmico que presenta una temperatura de umbral de aproximadamente 202 °C \pm 0,3 °C.
5. Sal de dietilamina del ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque presenta un diagrama de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
6. Sal de dietilamina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque presenta un difractograma de rayos X de polvo que presenta picos a 5,5, 7,8, 10,1, 11,1, 12,1, 12,8, 13,2, 14,2, 16,4, 16,7, 17,9, 20,3, 20,5, 22,1 y 23,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2 ^{\circ}2\theta$.

7. Sal de dietilamina de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque presenta un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

5 8. Uso de la sal de dietilamina de fórmula (I) en un procedimiento de preparación de ácido obeticólico de fórmula (II)



10 9. Uso según la reivindicación 8, en donde el procedimiento de preparación de ácido obeticólico de fórmula (II) comprende tratar la sal del dietilamina de fórmula (I) con un ácido a un pH de 0 a 3



15

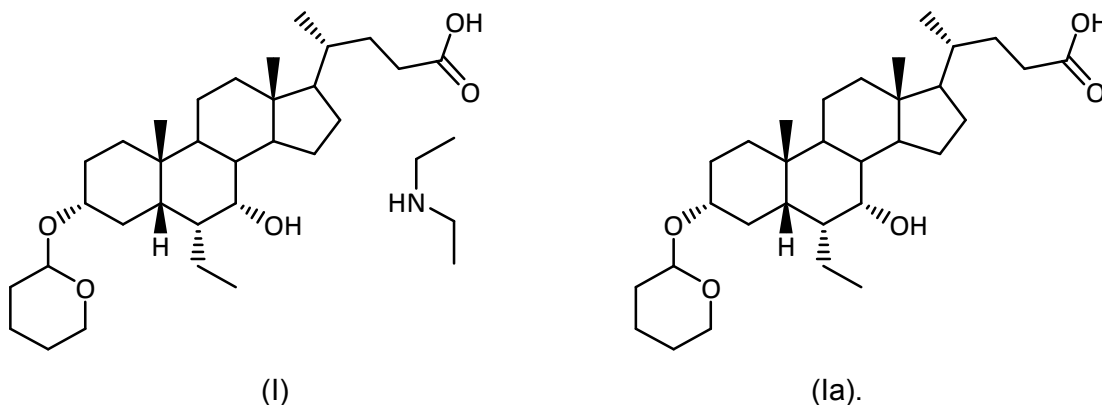
10. Uso según la reivindicación 9, en donde el ácido es ácido clorhídrico.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, que se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₄, cetonas, acetatos de alquilo C₁-C₄, éteres cíclicos o lineales, acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos,

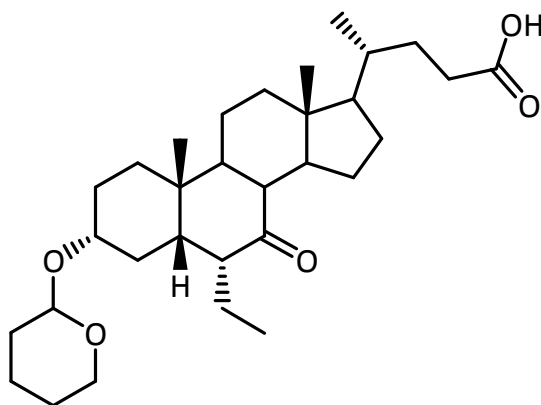
20 preferiblemente una mezcla de metanol y agua

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C.

13. Procedimiento de preparación de la sal de dietilamina de fórmula (I) que comprende tratar el ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina



14. Procedimiento según la reivindicación 13, en donde el tratamiento del ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) con dietilamina se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetatos de alquilo C₁-C₄, alcoholes C₁-C₄, cetonas, agua y mezclas de los mismos, preferiblemente acetato de etilo.
- 10
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14 en donde la sal de dietilamina de fórmula (I) obtenida se somete a recristalización.
- 15
16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) se obtiene mediante un procedimiento que comprende:
- (a) tratar un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo con un agente reductor para dar ácido 3 α -tetrahidropirani-oxi-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) o una sal del mismo
- 20



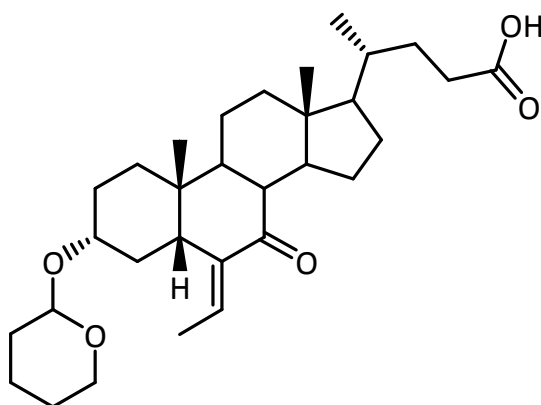
(III); y

- (b) opcionalmente tratar la sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-
 colánico (Ia) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el ácido 3 α -tetrahidropirani-
 5 6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia);
 en donde la sal del compuesto de fórmula (III) y la sal de ácido 3 α -tetrahidropirani-
 6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia) no son sales de dietilamina.
17. Procedimiento según la reivindicación 16 en el que la etapa (a) comprende tratar una sal
 10 de un compuesto de fórmula (III) con borohidruro sódico como agente reductor para dar
 una sal del ácido 3 α -tetrahidropirani-6 α -etil-7 α -hidroxi-5 β -colánico (Ia), y en el que se
 realiza la etapa (b).
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en donde la etapa (a)
 15 se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol
 C₁-C₃, agua y mezclas de los mismos, preferiblemente una mezcla de metanol y agua.
19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde en la etapa
 20 (a) se utiliza entre 1 y 1,5 moles de agente reductor con respecto a cada mol de
 compuesto de fórmula (III) o la sal del mismo.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la etapa (a)
 se realiza a una temperatura de entre 20 °C y 60 °C.
- 25 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en donde el ácido
 utilizado en la etapa (b) es ácido fosfórico.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, en donde la sal del compuesto de fórmula (III) es la sal sódica del compuesto de fórmula (III).

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en donde el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo se obtiene mediante un procedimiento que comprende:

(a) tratar un compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo con una base e hidrógeno y en presencia de un catalizador para dar una sal del compuesto de fórmula (III)



(IV), y

(b) opcionalmente tratar la sal del compuesto de fórmula (III) con un ácido a un pH de 4 a 6 para dar el compuesto de fórmula (III).

24. Procedimiento según la reivindicación 23 en donde el compuesto de fórmula (III) está en forma de sal y la etapa (b) no se realiza.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en donde se utilizan entre 1,5 y 2,5 moles de base con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo, preferiblemente entre 1,9 y 2,1 moles de base con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 o 25, en donde la base es hidróxido sódico.

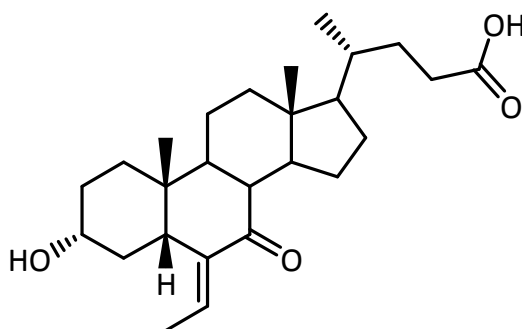
27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste en paladio sobre carbono, paladio en carbonato cálcico y óxido de platino, preferiblemente paladio sobre carbono.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en donde el tratamiento de la etapa (a) se realiza a una temperatura de entre 35 °C y 45 °C.

5 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en donde el tratamiento de la etapa (a) se realiza a una presión de entre 4,5 y 5,5 bares.

30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en donde el tratamiento de la etapa (a) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de un alcohol C₁-C₃, preferiblemente metanol.
10

31. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, en donde el compuesto de fórmula (IV) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un ácido
15



(V).

32. Procedimiento según la reivindicación 31, en donde el ácido es ácido camforsulfónico, preferiblemente ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico.
20

33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 o 32, en donde se utilizan entre 0,04 y 0,06 moles de ácido con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.
25

34. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde se utilizan entre 1 y 2 moles de 3,4-dihidro-2H-pirano con respecto a cada mol de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.

35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en diclorometano, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, preferiblemente diclorometano.

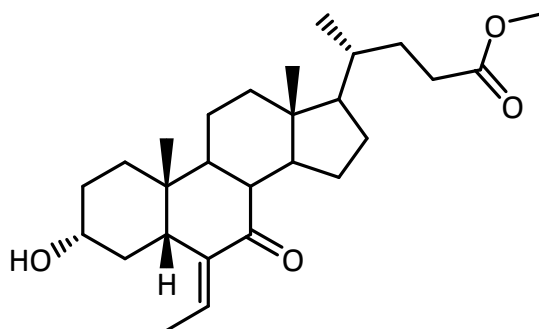
5

36. Procedimiento según la reivindicación 35, en donde se utiliza entre 5 y 15 ml de disolvente con respecto a cada gramo de compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo.

10 37. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se realiza a una temperatura de entre 15 °C y 35 °C.

15 38. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37 en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo para dar la sal de dietilamina de fórmula (I) se realiza sin aislar los compuestos intermedios obtenidos (*one pot*).

20 39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 38, en donde el compuesto de fórmula (V) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo en presencia de una base y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcohol C₁-C₃ y mezcla de los mismos



25

(VI).

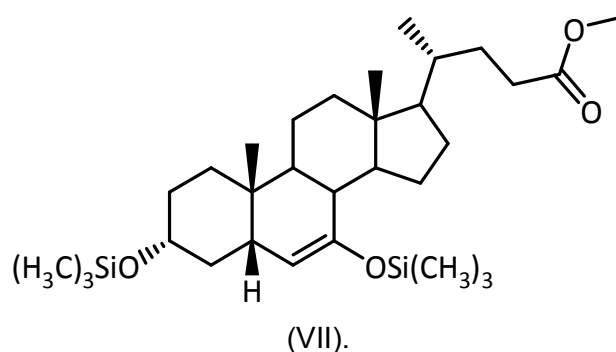
40. Procedimiento según la reivindicación 39, en donde la base es hidróxido sódico.

30 41. Procedimiento según la reivindicación 39 o 40 en donde el disolvente es una mezcla de agua y alcohol C₁-C₃, preferiblemente una mezcla de agua y metanol.

42. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde el tratamiento del compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo se realiza a una temperatura de entre 40 °C y 60 °C.

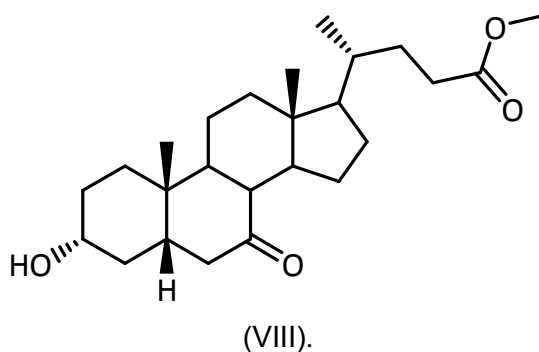
5

43. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42, en donde el compuesto de fórmula (VI) o un isómero geométrico del mismo se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) con acetaldehído en presencia de trifluoruro de boro-dietiléter



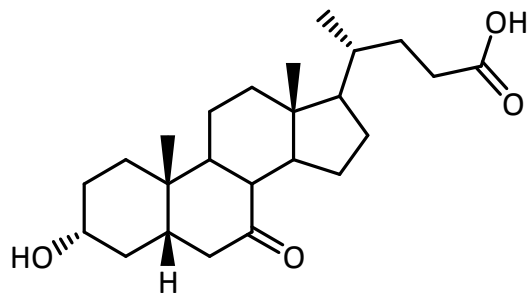
44. Procedimiento según la reivindicación 43, en donde el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con clorotrimetilsilano o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en presencia de una base

15



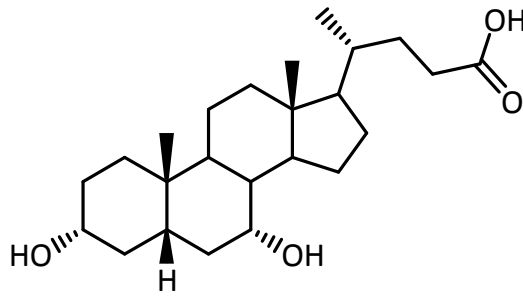
45. Procedimiento según la reivindicación 44, en donde el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) con metanol en presencia de un ácido

20



(IX).

46. Procedimiento según la reivindicación 45, en donde el compuesto de fórmula (IX) se
 5 obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (X) con bromuro sódico e hipoclorito sódico



(X).

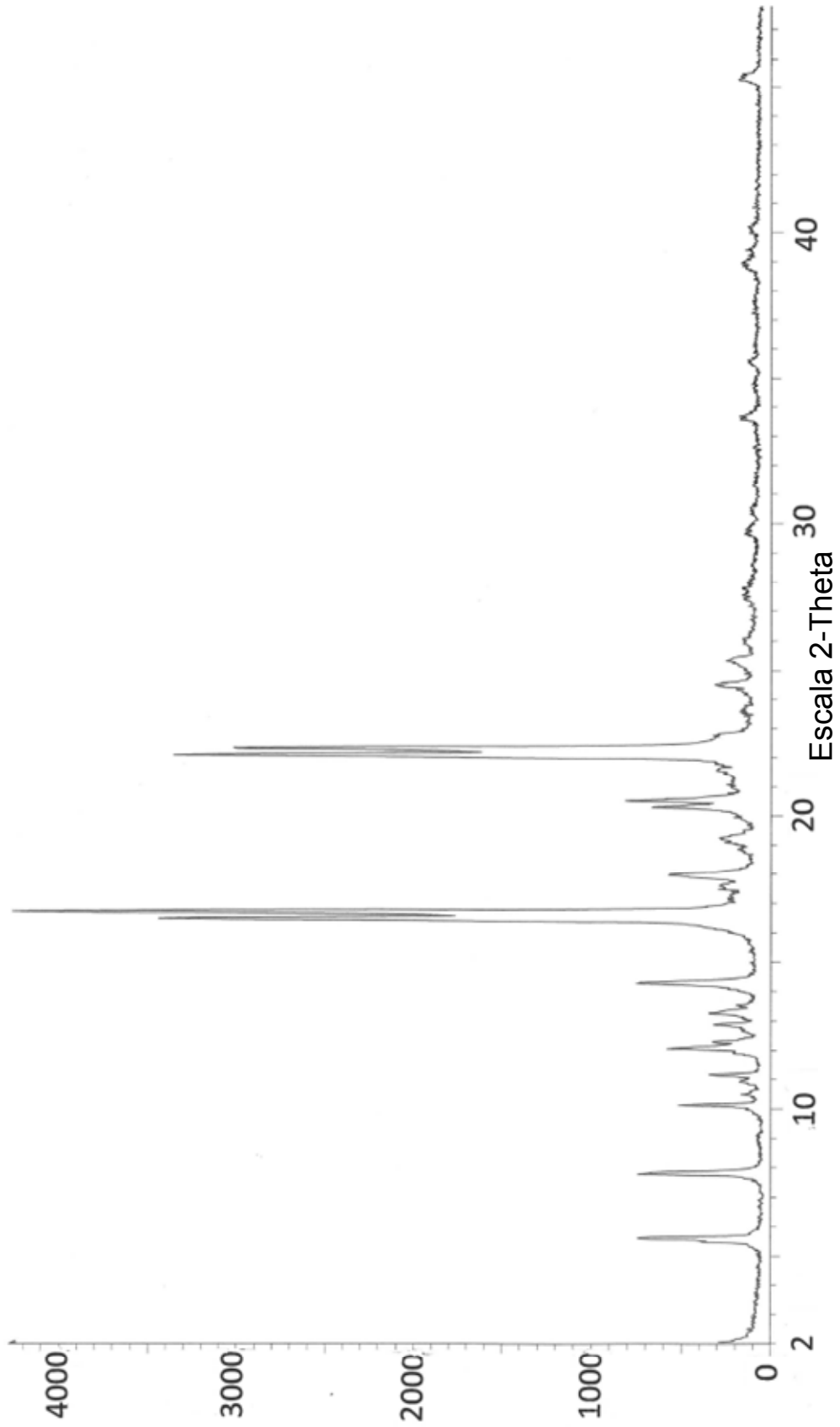


FIG. 1

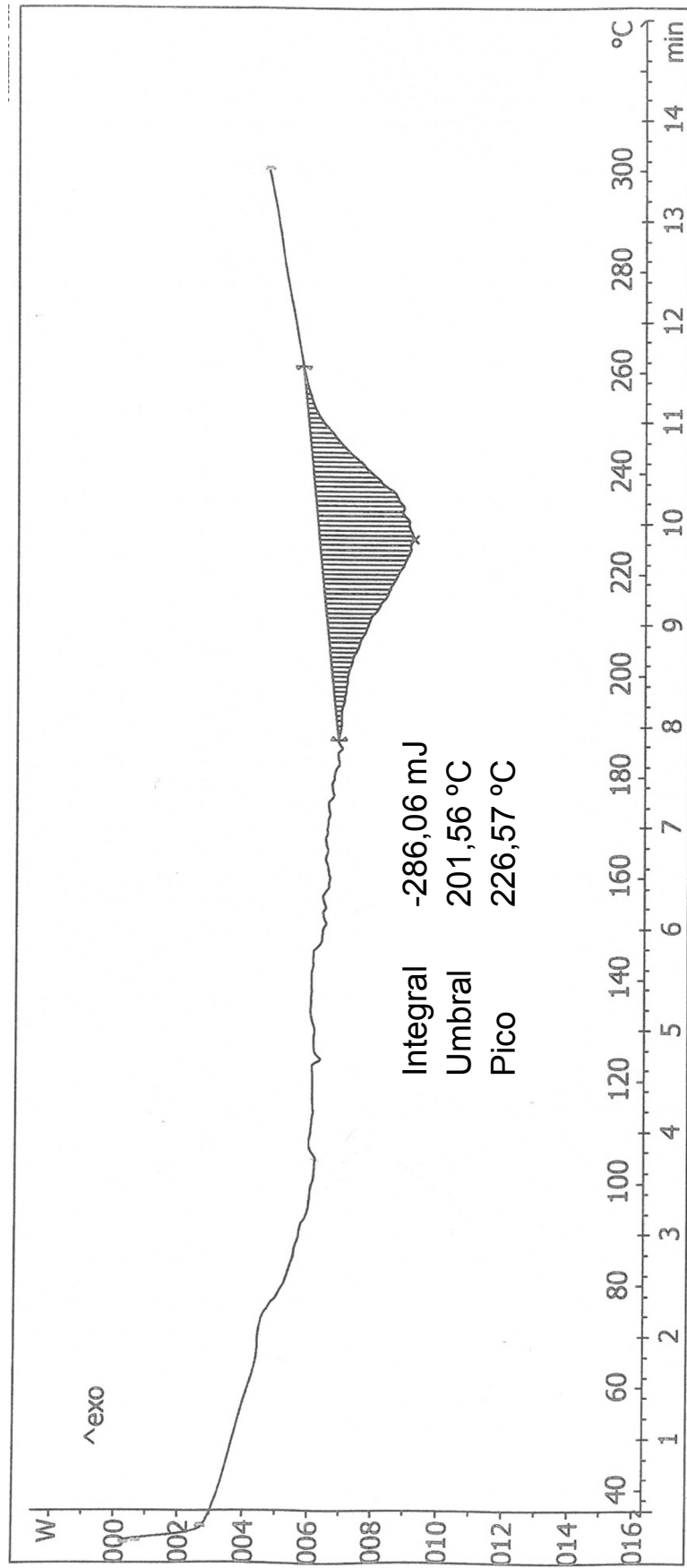


FIG. 2

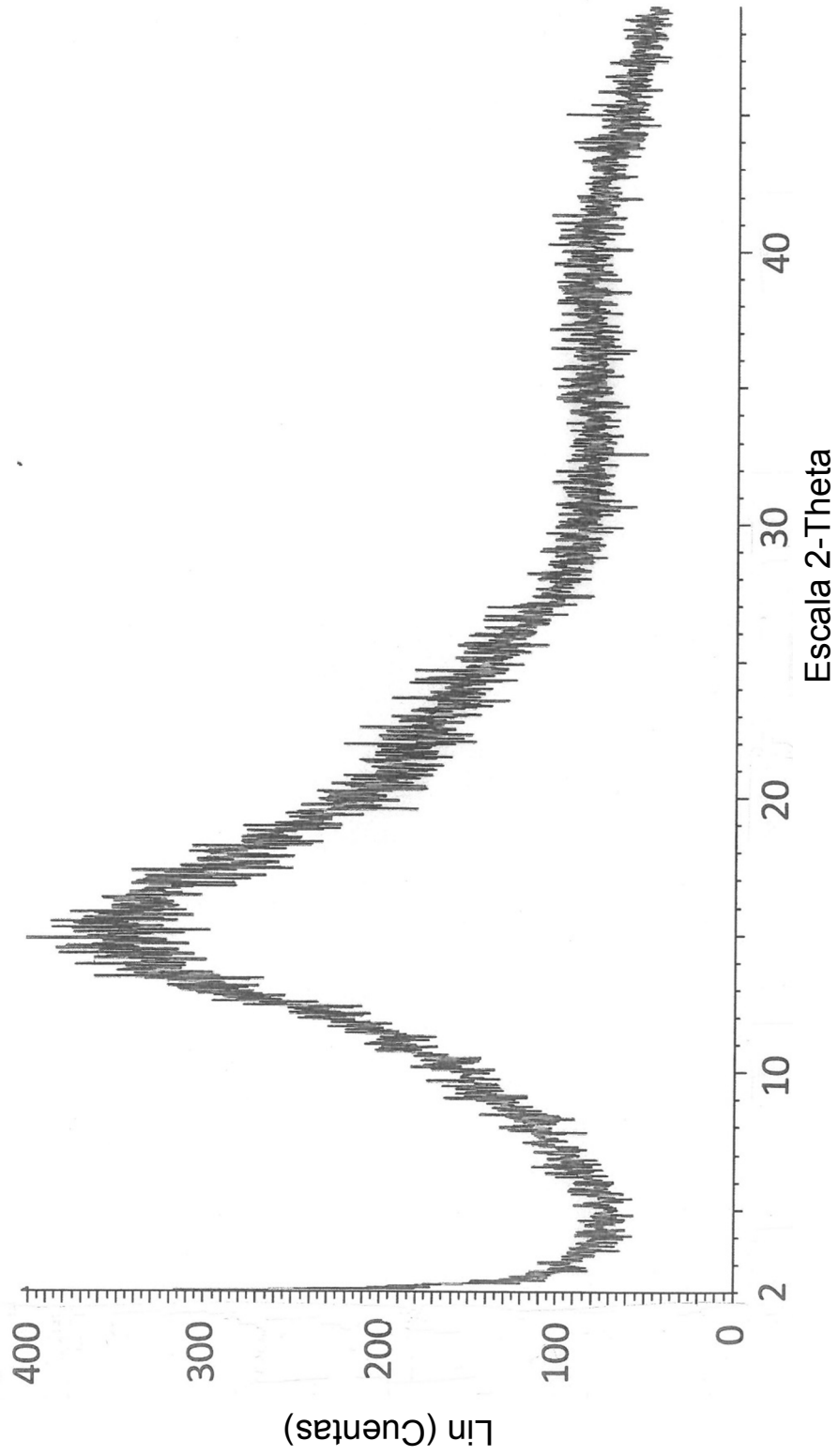


FIG. 3

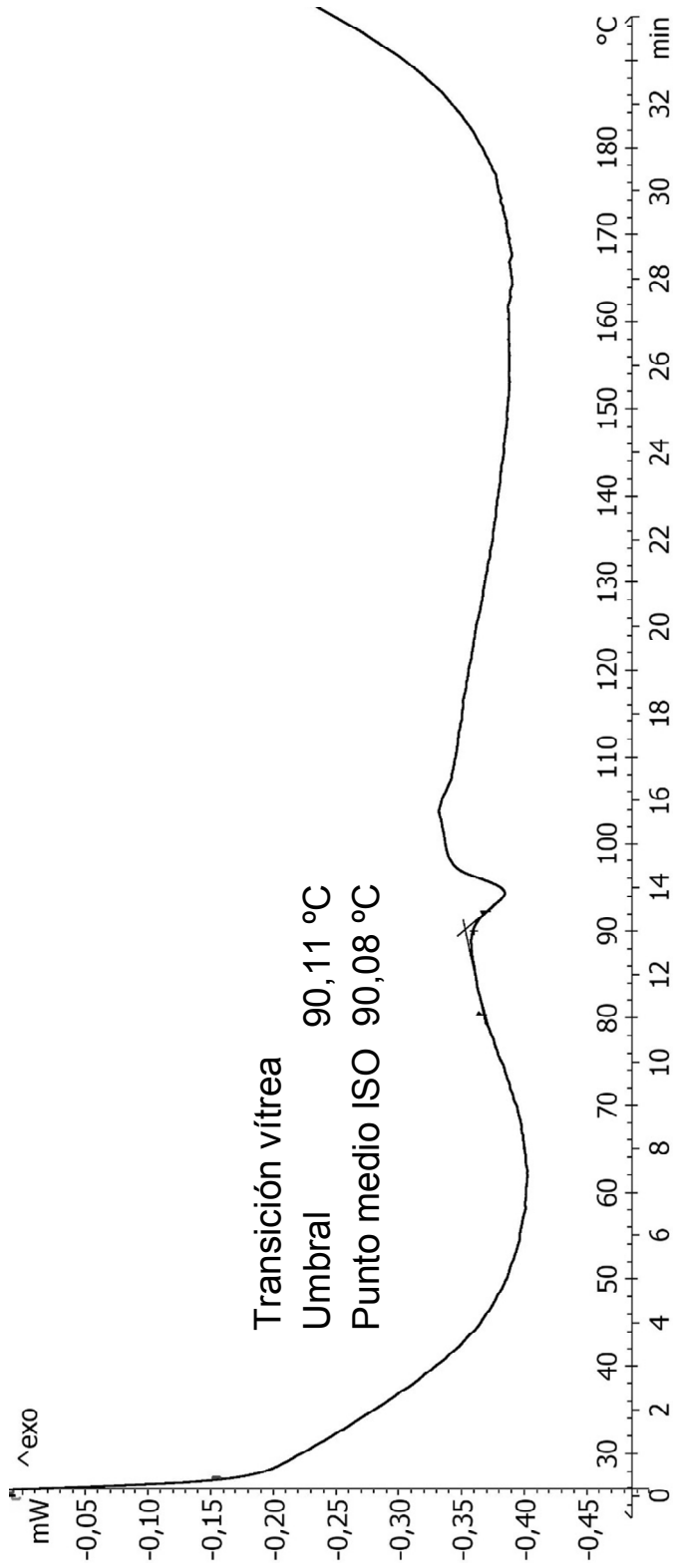


FIG. 4

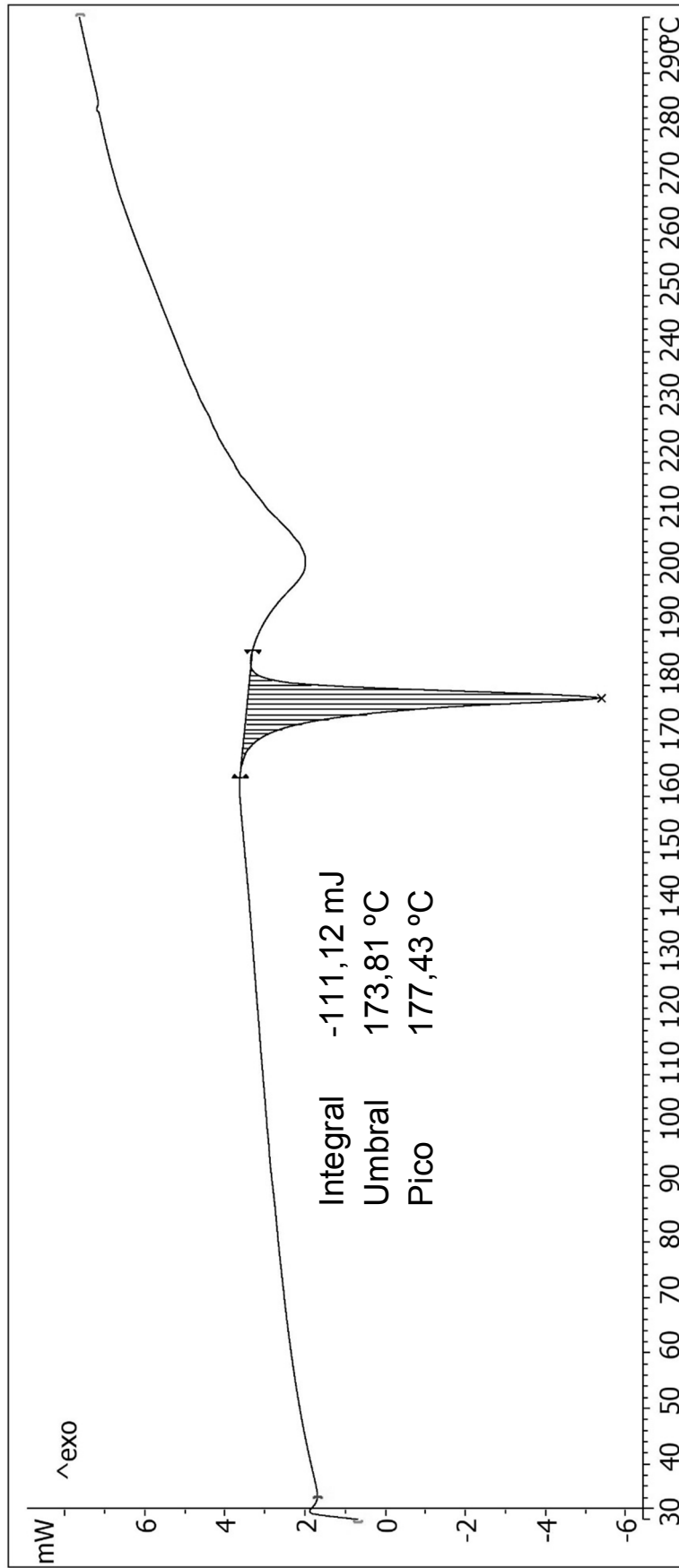


FIG. 5

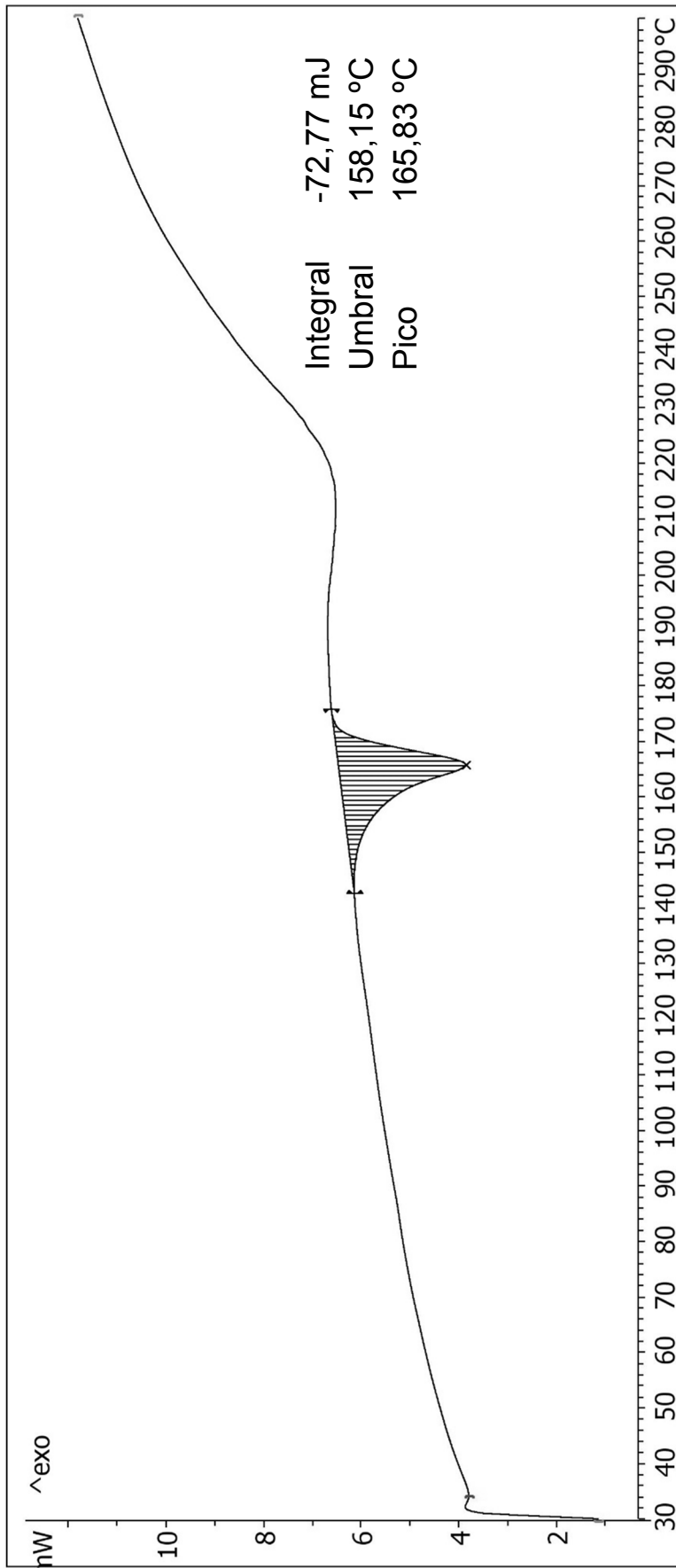


FIG. 6



FIG. 7

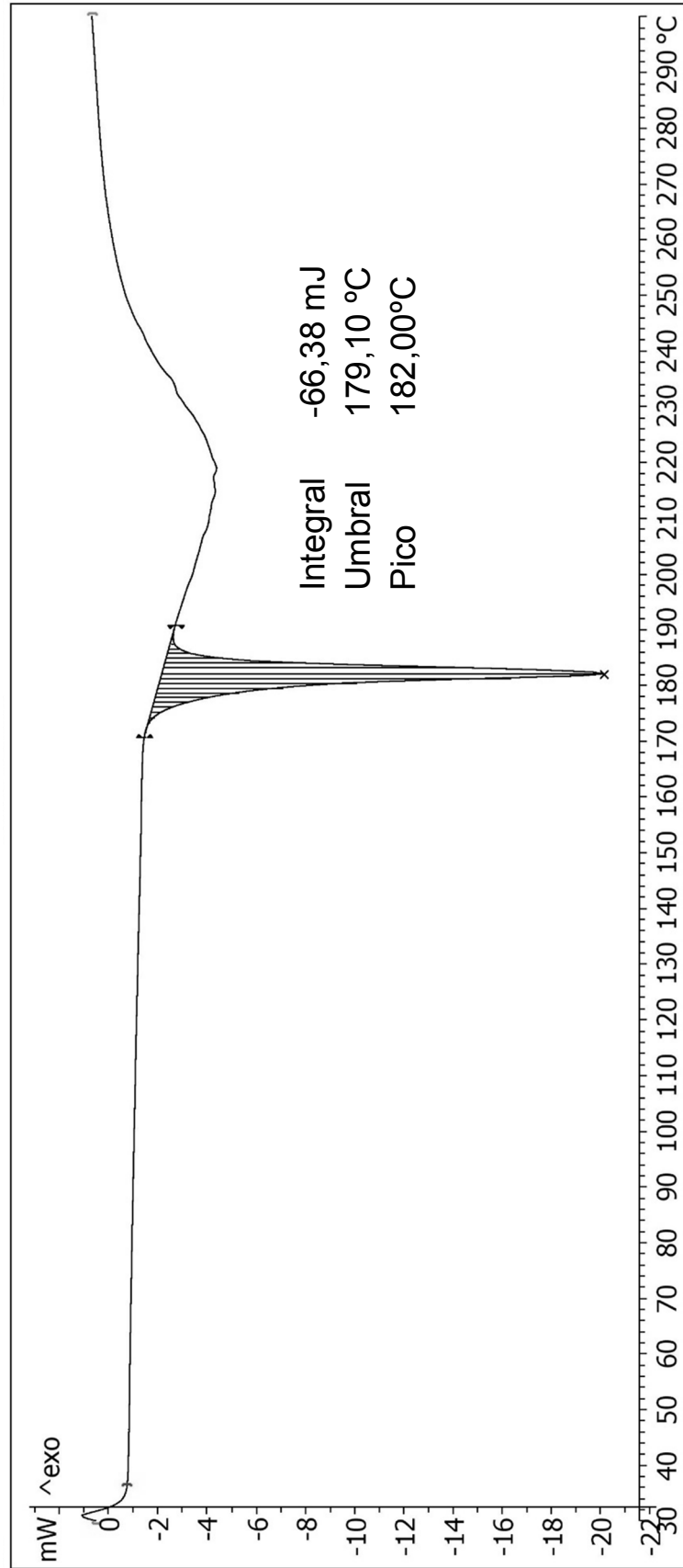


FIG. 8