

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 869**

51 Int. Cl.:

<b>C07J 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 41/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 71/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 13/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 21/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 17/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 43/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 51/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2017 PCT/GB2017/051393**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17199039**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2017 E 17725744 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3458468**

54 Título: **6,7-beta-epóxidos de esteroides como compuestos intermedios químicos**

30 Prioridad:

**18.05.2016 GB 201608779**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.09.2021**

73 Titular/es:

**NZP UK LIMITED (100.0%)  
One, Glass Wharf  
Bristol, BS2 0ZX, GB**

72 Inventor/es:

**WEYMOUTH-WILSON, ALEXANDER CHARLES;  
KOMSTA, ZOFIA;  
WALLIS, LAURA;  
DAVIES, IEUAN y  
WANG, JINGJING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 857 869 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

6,7-beta-epóxidos de esteroides como compuestos intermedios químicos

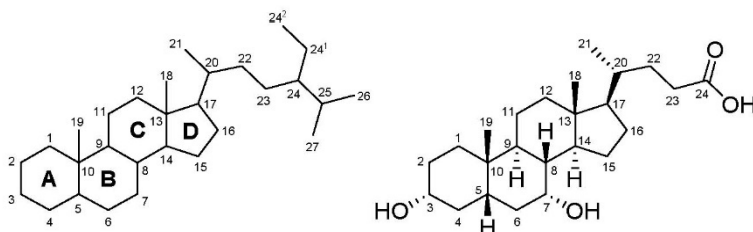
**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a métodos para preparar compuestos que son compuestos intermedios en la síntesis de derivados de ácidos biliares con actividad farmacológica. En particular, la invención se refiere a métodos para preparar compuestos intermedios en la síntesis de ácido obeticólico y sus análogos. La invención se refiere además a nuevos compuestos intermedios propiamente dichos.

**Antecedentes de la invención**

10 Los ácidos biliares son ácidos esteroideos que se encuentran en la bilis de los mamíferos e incluyen compuestos tales como ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico y ácido desoxicólico, todos encontrándose en los seres humanos. Muchos ácidos biliares son ligandos naturales del receptor X farnesoide (FXR, por sus siglas en inglés) que se expresa en el hígado y el intestino de los mamíferos, incluidos los seres humanos.

15 Los ácidos biliares son derivados de los esteroides y se numeran de la misma manera. A continuación se muestra el sistema de numeración general de los esteroides y la numeración de los átomos de carbono en el ácido quenodesoxicólico (AQDC).



Numeración general de los esteroides

Numeración del AQDC

Se ha descubierto que los agonistas de FXR son útiles en el tratamiento de trastornos hepáticos colestáticos, incluida la colangitis biliar primaria y la esteatohepatitis no alcohólica (ver la revisión de Jonker et al., en *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2012, 130, 147-158).

20 El ácido ursodesoxicólico (AUDC), un ácido biliar originalmente aislado de la vesícula biliar de los osos, se usa actualmente en el tratamiento de trastornos hepáticos colestáticos, aunque parece estar inactivo en el FXR.

Además de su acción en el FXR, los ácidos biliares y sus derivados también son moduladores del receptor TGR5 acoplado a proteína G. Este es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G similares a la rodopsina y tiene una función importante en la red de señalización de ácidos biliares, que complementa la función del FXR.

25 Debido a la importancia de los agonistas de FXR y TGR5 en el tratamiento de trastornos hepáticos colestáticos, se han realizado esfuerzos para desarrollar nuevos compuestos que tengan actividad agonista en estos receptores. Un compuesto particularmente activo es el ácido obeticólico, que es un potente agonista tanto de FXR como de TGR5. El ácido obeticólico se describe en los documentos WO02/072598 y EP1568706, en los cuales se describe un procedimiento para la preparación de ácido obeticólico a partir del ácido 7-ceto-litocólico, que se deriva del ácido cólico. Otros procedimientos para la producción de ácido obeticólico y sus derivados se describen en los documentos  
30 WO2006/122977, US2009/0062256 y WO2013/192097 y todos estos procedimientos también parten del ácido 7-ceto-litocólico.

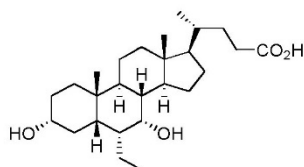
A partir del número de publicaciones de patentes dirigidas a procedimientos para la producción de ácido obeticólico se desprende que sintetizar este compuesto no es nada sencillo y, de hecho, el procedimiento que se usa actualmente  
35 parte del ácido cólico, tiene 12 etapas y un rendimiento global bajo.

Además de la ineficiencia y el alto coste de este procedimiento, también existen problemas con el coste y la disponibilidad de las materias primas. El ácido cólico, la actual materia prima para la producción de ácido obeticólico, es un ácido biliar natural que normalmente se obtiene del sacrificio de vacas y otros animales. Esto significa que la disponibilidad de ácido cólico y otros ácidos biliares está limitada por la cantidad de ganado disponible para el sacrificio.  
40 Dado que la incidencia de enfermedad hepática colestática está aumentando en todo el mundo, también es probable que aumente la demanda de ácidos biliares sintéticos como el ácido obeticólico y es dudoso que el suministro de ácidos biliares de origen natural siga siendo suficiente para satisfacer la demanda.

Además, el uso de una materia prima derivada de animales significa que existe la posibilidad de contaminación del material con agentes infecciosos como virus o priones, que no solo pueden ser peligrosos para los trabajadores, sino  
45 que podrían contaminar potencialmente los productos finales si no se toman las medidas necesarias para evitar esto.

Aunque algunos pacientes con enfermedad hepática colestásica pueden tratarse con ácido ursodesoxicólico, este también es un ácido biliar natural y hay que enfrentarse a los mismos problemas de disponibilidad limitada y alto coste.

5 En un intento de resolver los problemas asociados con el uso de ácidos biliares como materias primas, los presentes autores han ideado un procedimiento para la síntesis de derivados sintéticos de ácidos biliares, como el ácido obeticólico (AOC), denominado en la presente memoria compuesto (XA)), en que se usan esteroides vegetales como materias primas.



ácido obeticólico (XA)

10 Los autores han desarrollado un procedimiento para la producción de ácidos biliares sintéticos que transcurre vía compuestos intermedios novedosos y que proporciona el producto final con un rendimiento significativamente mayor que los procedimientos actuales. El procedimiento es flexible y se pueden usar diversas materias primas diferentes, incluidos esteroides animales, fúngicos y vegetales.

Los esteroides animales adecuados que se pueden usar como materias primas incluyen ácido desoxicólico, ácido cólico, mientras que los esteroides fúngicos incluyen ergosterol.

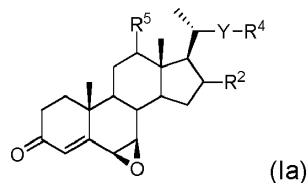
15 Los esteroides vegetales están ampliamente disponibles a un coste significativamente menor que los ácidos biliares y, de hecho, a menudo son productos de desecho de otros procedimientos. Los derivados de esteroides vegetales y esteroides vegetales adecuados que pueden usarse como materias primas incluyen bis-norcolecenol (también conocido como 20-hidroximetilpregn-4-en-3-ona), androstendiona, androstadiendiona, dehidroepiandrosterona, estigmasterol, brassicasterol, campesterol y  $\beta$ -sitosterol.

20 Nuestras solicitudes de patente números PCT/GB2015/053516 (WO2016/079517), PCT/GB2015/053517 (WO2016/079518), PCT/GB2015/053518 (WO2016/079519) y PCT/GB2015/053519 (WO2016/079520) se relacionan con compuestos intermedios en el procedimiento de síntesis de ácido obeticólico (y análogos), así como con procedimientos para preparar los compuestos intermedios y procedimientos para convertirlos en los productos deseados.

La presente solicitud se refiere a otros compuestos que son compuestos intermedios en la síntesis de ácido obeticólico y análogos del mismo.

## 25 Sumario de la invención

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (Ia):



en donde:

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

30 Y es un enlace o un grupo ligante alquileo  $C_{1-20}$ , alquilenilo  $C_{2-20}$  o alquinileno  $C_{2-20}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^3$ ;

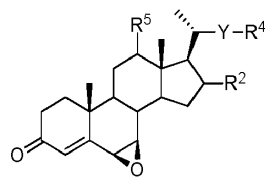
en donde cada  $R^3$  es independientemente H, halo, OH un grupo OH protegido o  $NR^8R^9$ ; en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)Ph$ , bencilo, ftalimida, terc-butiloxycarbonilo o carboxibencilo;

35  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)CH_2N_2$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(BR^{10}R^{11})_2$ , azida,  $NO_2$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH(R^{10})(XR^{11})$ , ftalimida o un grupo mimético de ácido carboxílico como tetrazol;

en donde cada X es independientemente O, S o  $NR^8$ ;

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

- a) hidrógeno;
- o
- b) alquilo C<sub>1-20</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alqueno C<sub>2-20</sub> o alquino C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- 5 alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)O<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)O<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;
- o
- 10 c) un arilo de 6 a 14 miembros un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, metilendioxi y etilendioxi;
- 15 o
- d) un resto polietilenglicol;
- o
- e) cuando R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH(XR<sup>10</sup>)(XR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub> o CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico
- 20 de 3 a 10 miembros;
- en donde cada R<sup>19</sup> es independientemente:
- H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;
- 25 y en donde cada R<sup>13</sup> es independientemente:
- a) alquilo C<sub>1-20</sub>, alqueno C<sub>2-20</sub> o alquino C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;
- 30 o
- b) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;
- 35 en donde cada R<sup>19</sup> es independientemente:
- H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>; o
- Y y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>; y
- R<sup>5</sup> es H, OH o un grupo OH protegido;
- o una sal o variante isotópica del mismo.
- 40 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (I):



en donde:

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

Y es un enlace o un grupo ligante alquileo C<sub>1-20</sub>, alquenileno C<sub>2-20</sub> o alquinileno C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>;

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

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

R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, OSi(R<sup>13</sup>)<sub>3</sub>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, halo, CN, CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(R<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(SR<sup>10</sup>)(SR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub>, CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, azida o un grupo mimético de ácido carboxílico tal como tetrazol;

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

a) hidrógeno;

o

b) alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub> o alquinilo C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

15 halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

o

20 c) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

o

d) un resto polietilenglicol;

25 o

e) cuando R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(SR<sup>10</sup>)(SR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub> o CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros;

en donde cada R<sup>19</sup> es independientemente:

30 H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

y en donde cada R<sup>13</sup> es independientemente:

35 a) alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub> o alquinilo C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

o

40 b) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

en donde cada R<sup>19</sup> es independientemente:

H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>; o

Y y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>; y

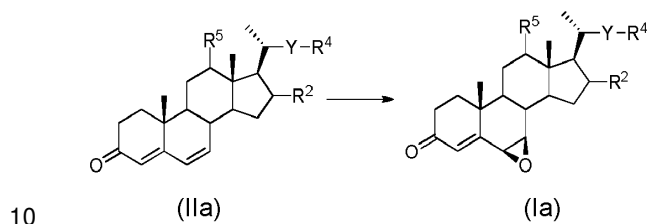
R<sup>5</sup> es H, OH o un grupo OH protegido;

o una sal o variante isotópica del mismo.

5 Los compuestos de fórmula general (Ia) y (I) son útiles como compuestos intermedios en la síntesis de ácido obeticólico y análogos del mismo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) que comprende:

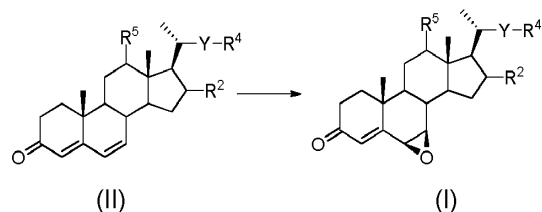
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante seguido de reacción con una base para dar un compuesto de fórmula general (Ia):



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) que comprende:

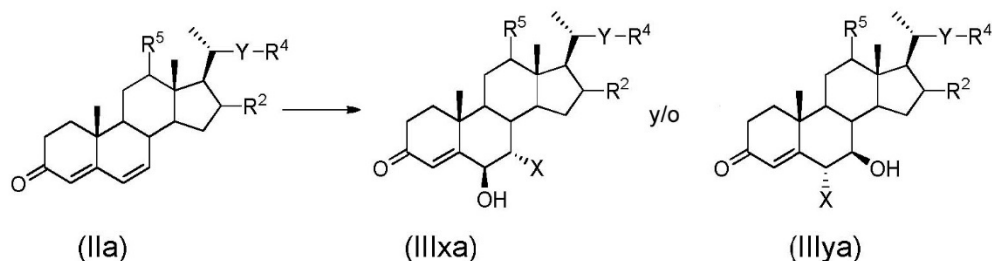
15 reacción de un compuesto de fórmula general (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH) seguido de reacción con una base para dar un compuesto de fórmula general (I):



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

20 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) que comprende las etapas:

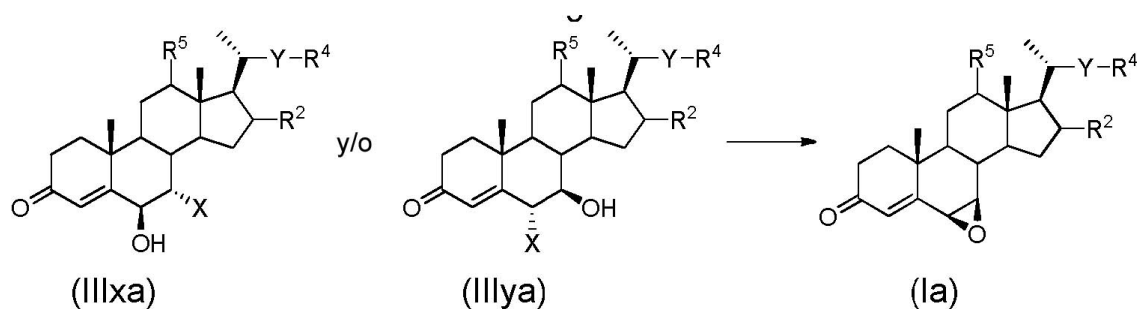
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya)



25 en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia) y

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya) con una base para formar un compuesto de fórmula general (Ia):

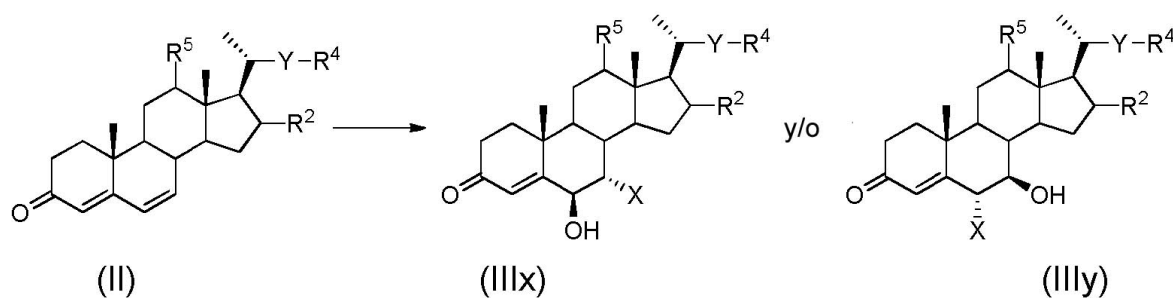


en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

5 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) que comprende las etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH) para dar un compuesto de fórmula general (IIIx) y/o un compuesto de fórmula general (IIIy)

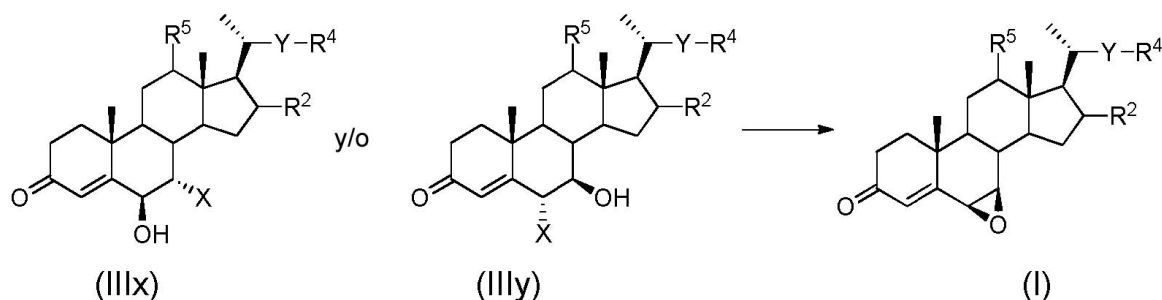


10

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (I) y

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIIx) y/o un compuesto de fórmula general (IIIy) con una base para formar un compuesto de fórmula general (I):



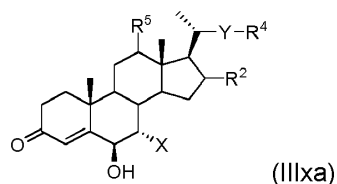
15

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

20 Como tales, los compuestos de fórmula general (IIIxa) y fórmula general (IIIya) y los compuestos de fórmula general (IIIx) y fórmula general (IIIy) propiamente dichos, son útiles como compuestos intermedios en la síntesis de un compuesto de fórmula general (Ia) o un compuesto de fórmula general (I), respectivamente.

Por tanto, se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIxa):

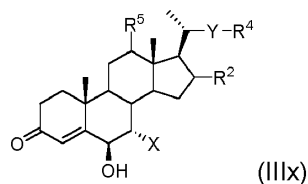


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

- 5 También se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIx):

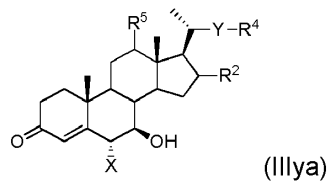


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

- 10 Además, se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIya):

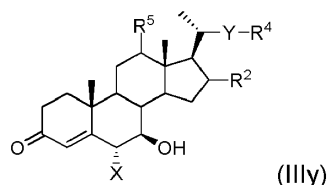


o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

- 15 También se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIy):



o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

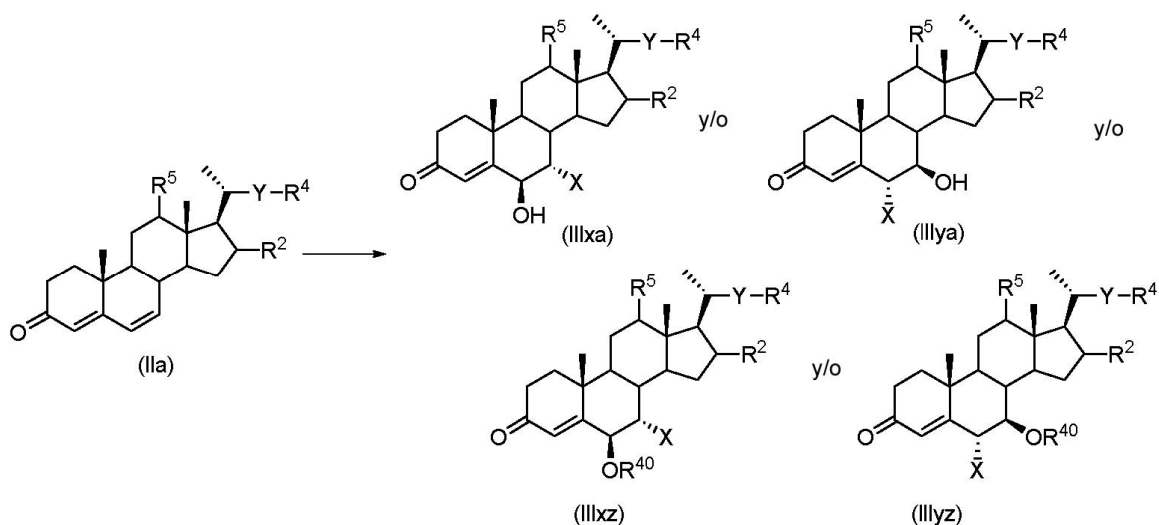
en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

- 20 También se proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIxa) y un compuesto de fórmula general (IIIya). En una realización se proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIx) y un compuesto de fórmula general (IIIy).

Se proporciona además una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IIIxa) y un compuesto de fórmula general (IIIya). En una realización se proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IIIx) y un compuesto de fórmula general (IIIy).

- 25 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) que comprende las etapas:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya) y/o un compuesto de fórmula general (IIIxz) y/o un compuesto de fórmula general (IIIyz):

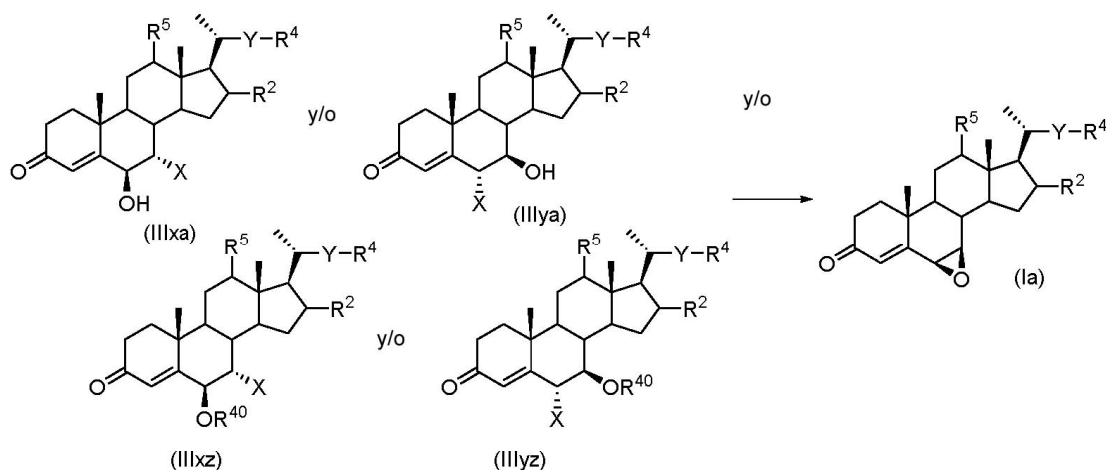


5 en donde X es Cl, Br o I;

R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia) y

10 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya) y/o un compuesto de fórmula general (IIIxz) y/o un compuesto de fórmula general (IIIyz) con una base para formar un compuesto de fórmula general (Ia):



en donde X es Cl, Br o I;

15 R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

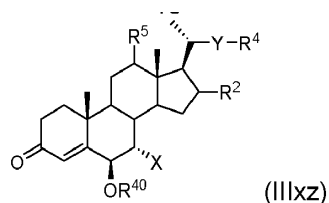
20 En esta realización, la etapa (A) se lleva a cabo adecuadamente en presencia de HOC(O)R<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup>; en donde R<sup>X</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o etilo), fenilo o bencilo; R<sup>Y</sup> es fenilo, bencilo o alqueno C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, alilo); y R<sup>Z</sup> es CF<sub>3</sub>, en donde fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>. HOR<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup> pueden estar presentes como un aditivo en la reacción (adecuadamente en ausencia de agua y en presencia de un

disolvente aprótico) o como el propio disolvente de reacción.

En este aspecto de la invención, se forman mezclas de compuestos de fórmula general (IIIxa) y/o compuestos de fórmula general (IIIya) y/o compuestos de fórmula general (IIIxz) y/o compuestos de fórmula general (IIIyz) en la etapa A y luego reaccionan en la etapa B.

- 5 En una realización, el procedimiento incluye además la etapa de eliminación del grupo R<sup>40</sup> antes del tratamiento con base. En una realización, el procedimiento incluye además la etapa de eliminación del grupo R<sup>40</sup> antes de realizar la etapa (B).

Se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIxz):

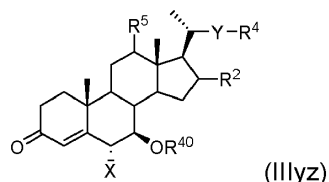


- 10 o una sal una variante isotópica del mismo,  
en donde X es Cl, Br o I;

R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O) alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

- 15 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

También se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIyz):



o una sal o una variante isotópica del mismo,  
en donde X es Cl, Br o I;

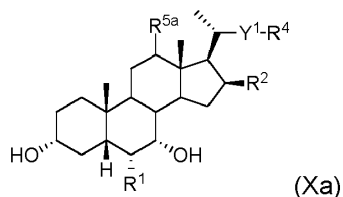
- 20 R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub>, o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

- 25 Se proporciona además una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IIIxz) y un compuesto de fórmula general (IIIyz).

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia) y (I) son útiles en la síntesis de ácido obeticólico y análogos del mismo.

Los compuestos de fórmula general (Ia) son útiles en la preparación de compuestos de fórmula general (Xa):



o una sal o una variante isotópica del mismo,

- 30 en donde,

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub> o alquinilo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

entre halo, OR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

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

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

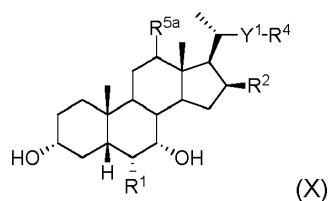
Y<sup>1</sup> es un enlace, o un grupo ligante alquileno C<sub>1-20</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>; o

5 Y<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>; y

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

en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se describieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles en la preparación de compuestos de fórmula general (X):



10 o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde

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

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

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

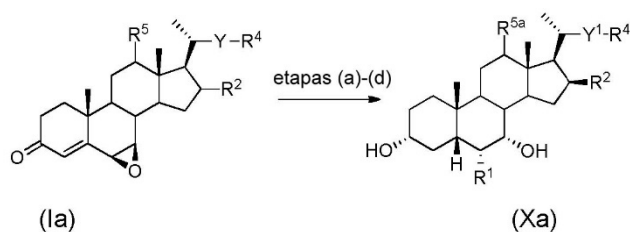
15 Y<sup>1</sup> es un enlace, o un grupo ligante alquileno C<sub>1-20</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>; o

Y<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>; y

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

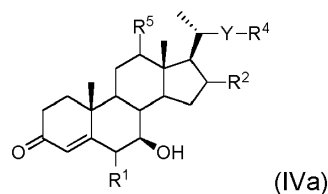
en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se describieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

20 En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Xa) a partir de un compuesto de fórmula (Ia):



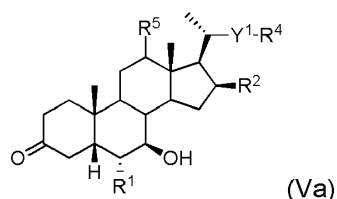
comprendiendo el procedimiento las etapas:

a) alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (Ia) con un reactivo organometálico para dar un compuesto de fórmula general (IVa):



25 en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa);  
e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

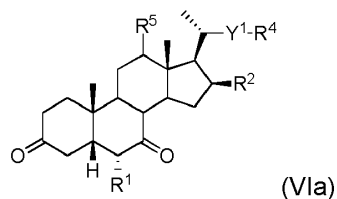
b) reducir el compuesto de fórmula general (IVa) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (Va):



en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

5 y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

c) oxidar el compuesto de fórmula general (Va) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (VIa):

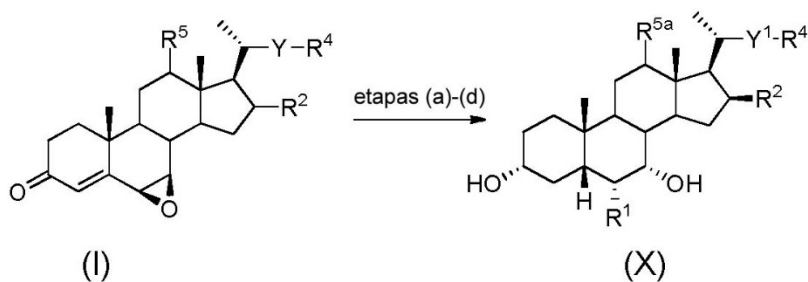


en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

10 y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

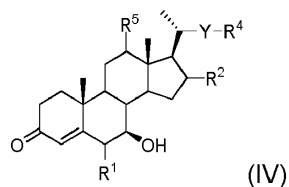
d) reducción del compuesto de fórmula general (VIa) usando un agente reductor adecuado y, donde R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> es un OH protegido, eliminación del grupo o de los grupos protectores, para dar un compuesto de fórmula general (Xa) como se definió anteriormente, en donde la eliminación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción.

15 En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (X) a partir de un compuesto de fórmula (I):



comprendiendo el procedimiento las etapas:

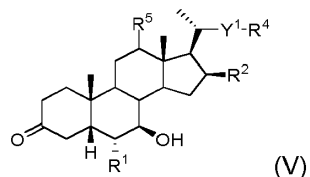
a) alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (I) con un reactivo organometálico para dar un compuesto de fórmula general (IV):



20 en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (X);

e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

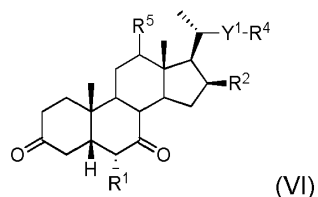
b) reducir el compuesto de fórmula general (IV) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (V):



en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (X);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

- 5 c) oxidar el compuesto de fórmula general (V) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (VI):



en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (X);

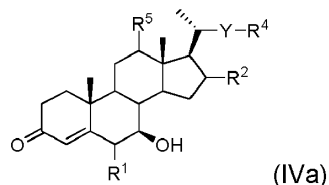
y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

- 10 d) reducción del compuesto de fórmula general (VI) usando un agente reductor adecuado y, donde R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> es un OH protegido, eliminación del grupo o de los grupos protectores para dar un compuesto de fórmula general (X) como se definió anteriormente, en donde la eliminación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción.

En la presente memoria se proporciona un compuesto de fórmula general (IVa) y un compuesto de fórmula general (Va). propiamente dichos, y un compuesto de fórmula general (IV) y un compuesto de fórmula general (V) propiamente dichos siendo dichos compuestos útiles como compuestos intermedios en la síntesis de un compuesto de fórmula general (Xa) y un compuesto de fórmula general (X), respectivamente.

- 15

Por tanto, aquí se proporciona un compuesto de fórmula general (IVa):

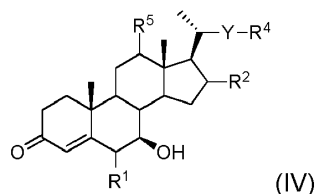


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula general (Xa); y

- 20 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (Ia).

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula general (IV):

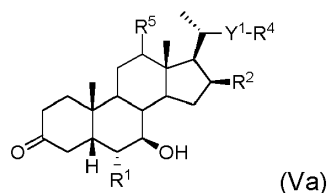


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula general (X); y

- 25 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (I).

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (Va):

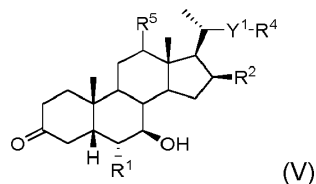


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

5 En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (V):



o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (X);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

## 10 Figuras

En la figura 1 se muestran conversiones representativas de un compuesto de fórmula general (IIa) o fórmula general (II) en la que la cadena lateral es -CH<sub>2</sub>OH en otros compuestos de fórmula general (IIa) o fórmula general (II), respectivamente, con diferentes cadenas laterales.

15 En la figura 2 se muestra el espectro RMN de <sup>1</sup>H del éster etílico del ácido (6β, 7α, 22E)-6-acetoxi-7-cloro-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (véase el ejemplo 2).

En la figura 3 se muestra el espectro RMN de <sup>13</sup>C del éster etílico del ácido (6β, 7α, 22E)-6-acetoxi-7-cloro-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (véase el ejemplo 2).

En la figura 4 se muestran los protones C4 característicos en el RMN de <sup>1</sup>H de una mezcla 2:1 de isómeros (6β, 7β) y (6α, 7α) del éster etílico del ácido (22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (véase el ejemplo 4).

20 En la figura 5 se muestra una comparación de la RMN de <sup>1</sup>H del ácido (5β, 6α)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico preparado a partir de éster etílico del ácido (6α, 7α, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (alfa) y éster etílico del ácido (6β, 7β, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (beta).

25 En la figura 6 se muestra una comparación de la RMN de <sup>13</sup>C del ácido (5β, 6α)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico preparado a partir del éster etílico del ácido (6α, 7α, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (alfa) y éster etílico del ácido (6β, 7β, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (beta).

## Descripción detallada de la invención

30 En la presente memoria descriptiva, excepto cuando el contexto requiera lo contrario debido a un lenguaje expreso o una implicación necesaria, la palabra «comprende» o variaciones tales como «comprende» o «que comprende» se usan en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas, pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en varias realizaciones de la invención.

35 En la presente solicitud, el término alquilo « C<sub>1-20</sub> » se refiere a un grupo hidrocarbonado completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El término abarca metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo. Otros grupos alquilo, por ejemplo alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub> son como se definieron anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

Los términos «heterocíclico» y «heterocíclico» se refieren a un grupo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos en el anillo y al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, S y B y opcionalmente sustituido con uno o más restos =O. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tetrahidrofurano, dioxolano (por ejemplo, 1,3-dioxolano), dioxano (por ejemplo, 1,3-dioxano) y tioéteres cíclicos. El

término también incluye grupos bicíclicos y con puentes tales como 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN).

El término «halógeno» se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y el término «halo» a grupos flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término «haloalquilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado como se definió anteriormente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con uno o más haloátomos, hasta la sustitución perhalo. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, cloroetilo y 1,1-difluoroetilo. Otros grupos haloalquilo, por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-5</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> o haloalquilo C<sub>1-2</sub> son como se definieron anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

10 El término «alqueno C<sub>2-20</sub>» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), hex-2-enilo, etc. Otros grupos alqueno, por ejemplo alqueno C<sub>2-12</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub> son como se definieron anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

15 El término «alquino C<sub>2-20</sub>» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, prop-1-inilo, hex-2-inilo, etc. Otros grupos alquino, por ejemplo alquino C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-5</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-3</sub> son como se definieron anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

20 El término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada completamente saturada lineal o ramificada. Adecuadamente, el alqueno es alqueno C<sub>1-20</sub>, alqueno C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>1-3</sub> o alqueno C<sub>1-2</sub>. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

25 El término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Adecuadamente, el alqueno es alqueno C<sub>2-20</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub>. Ejemplos de grupos alqueno incluyen -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

El término «alquino C<sub>2-20</sub>» se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, prop-1-inilo, hex-2-inilo, etc. Otros grupos alquino, por ejemplo alquino C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-5</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-3</sub> son como se definieron anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

30 El término «alquilo» se refiere a una cadena hidrocarbonada completamente saturada lineal o ramificada. Adecuadamente, el alquilo es alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

35 El término «alqueno» se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Adecuadamente, el alqueno es alqueno C<sub>2-20</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub>. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

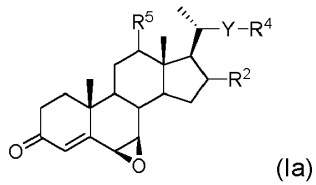
40 El término «alquino» se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Adecuadamente, el alquino es alquino C<sub>2-20</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-5</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-3</sub>. Los ejemplos de grupos alquino incluyen -C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>C≡C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

45 Los términos «arilo» y «aromático» se refieren a un grupo cíclico con carácter aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo (a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo) y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo arilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser de carácter aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo y antraceno, así como sistemas parcialmente saturados como tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Otro ejemplo de grupo arilo es el 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

50 Los términos «heteroarilo» y «heteroaromático» se refieren a un grupo cíclico con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo (a menos que se especifique lo contrario, por ejemplo, de 5 a 10 átomos en el anillo), al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo heteroarilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser de carácter aromático. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, indol, benzofurano, bencimidazol e indoleno. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen quinolina e isoquinolina.

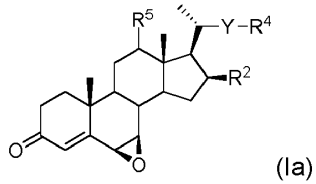
55 El término «variante isotópica» se refiere a compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la fórmula (Ia) o la fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que

- tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra más comúnmente en la naturaleza, o en el que se ha aumentado la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o un número másico que se encuentra con menos frecuencia en la naturaleza (este último concepto se denomina «enriquecimiento isotópico»). Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ ), que pueden ser isótopos naturales o no naturales.
- El polietilenglicol (PEG) es un compuesto de poliéter que en forma lineal tiene la fórmula general  $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$ . Un resto polietilenglicol es un PEG en el que el H terminal se reemplaza por un enlace que lo liga al resto de la molécula.
- También se contemplan las versiones ramificadas, incluidas las versiones hiperramificadas y dendríticas, y son generalmente conocidas en la técnica. Normalmente un polímero ramificado tiene un resto de núcleo de ramificación central y una pluralidad de cadenas de polímero lineales ligadas al núcleo de ramificación central. El PEG se usa comúnmente en formas ramificadas que se pueden preparar mediante la adición de óxido de etileno a varios polioles, tales como glicerol, oligómeros de glicerol, pentaeritritol y sorbitol. El resto de la rama central también puede derivarse de varios aminoácidos, como la lisina. El poli(etilenglicol) ramificado se puede representar en forma general como  $\text{R}(\text{-PEG-OH})_m$  en el que R se deriva de un resto central, como glicerol, oligómeros de glicerol o pentaeritritol, y m representa el número de brazos. También se pueden usar moléculas de PEG de múltiples brazos, como las descritas en los documentos US5,932,462; US5,643,575; US5,229,490; US4,289,872; US2003/0143596; WO96/21469 y WO93/21259.
- Los polímeros de PEG pueden tener un peso molecular promedio de, por ejemplo, 600 Da - 2 000 000 Da; 60 000 Da - 2 000 000 Da; 40 000 Da - 2 000 000 Da; 400 000 Da - 1 600 000 Da; 800 Da - 1 200 000 Da; 600 Da - 40 000 Da; 600 Da - 20 000 Da; 4 000 Da - 16 000 Da u 8 000 Da - 12 000 Da.
- El término «OH protegido» se refiere a un grupo OH protegido con cualquier grupo protector adecuado. Por ejemplo, el OH protegido puede ser un grupo  $\text{R}^4$  como se definió anteriormente.
- Los grupos protectores adecuados incluyen ésteres tales que, por ejemplo, cuando  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  y/o  $\text{R}^3$  es un grupo OH protegido,  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  y/o  $\text{R}^3$  pueden ser independientemente un grupo  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ , donde  $\text{R}^{14}$  es un grupo  $\text{R}^{10}$  como se define arriba. Los éteres de sililo también son adecuados y, en este caso,  $\text{R}^2$  y/o  $\text{R}^5$  y/o  $\text{R}^3$  pueden ser independientemente un grupo  $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$ , donde cada  $\text{R}^{16}$  es independientemente un grupo  $\text{R}^{13}$  como se definió anteriormente.
- Otros grupos protectores adecuados para OH son bien conocidos por los expertos en la técnica (ver Wuts, PGM y Greene, TW (2006) «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J., EE.UU.
- Las sales de los compuestos de fórmula general (XVIIIa) y (XVIII) son sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de forma adecuada. Las sales que no son farmacéutica o veterinariamente aceptables aún pueden ser valiosas como compuestos intermedios.
- Las referencias a un grupo protector que es estable en condiciones básicas significan que el grupo protector no se puede eliminar mediante tratamiento con una base.
- Las sales apropiadas de los compuestos descritos en la presente memoria incluyen sales de adición básicas tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, zinc, magnesio y otras sales metálicas, así como colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina y otras sales de adición básicas bien conocidas como está resumido en Paulekuhn y otros, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6665-6672 y/o conocidos por los expertos en la técnica.
- El término «grupo mimético de ácido carboxílico» se refiere a isómeros de ácido carboxílico conocidos que incluyen tetrazol, tetrazol sustituido,  $-\text{SO}_2\text{-NHR}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{10}$  y  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{10}$ ;
- en donde  $\text{R}^{10}$  es como se definió anteriormente para un compuesto de las fórmulas generales (Ia) o (I) y es adecuadamente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  o arilo de 6 a 14 miembros (por ejemplo, fenilo).
- Los grupos tetrazol incluyen tetrazol-5-ilo y tetrazol-1-ilo. El tetrazol sustituido incluye tetrazol sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , halo, OH, O(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ) o  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$  (por ejemplo,  $\text{SO}_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ),  $\text{SO}_2$ -fenilo o  $\text{SO}_2$ -tolilo).
- Dichos grupos miméticos de ácido carboxílico son bien conocidos en la técnica y se tratan, por ejemplo, en «On Medicinal Chemistry»; M. Stocks, L. Alcaraz, E. Griffen; Pub: Sci-ink Ltd., (abril de 2007).
- Los grupos miméticos de ácido carboxílico particularmente adecuados incluyen tetrazol,  $\text{C}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{10}$  y  $\text{NC}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{10}$ , siendo el tetrazol particularmente adecuado.
- En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (Ia):



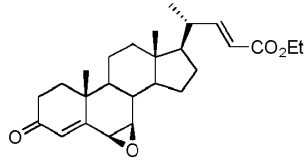
en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (Ia) es:

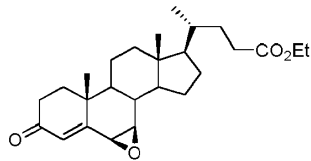


5 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

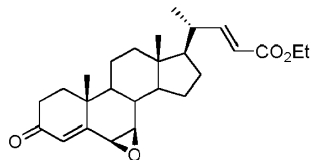
En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) es:



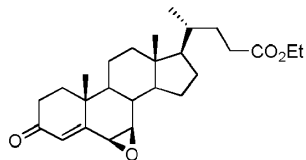
En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) es:



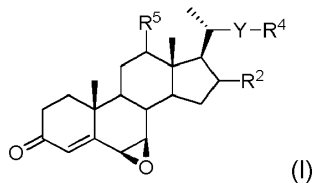
10 En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) no es:



En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) no es:



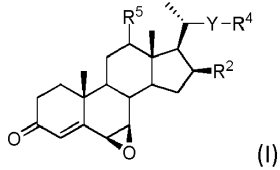
En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (I):



15

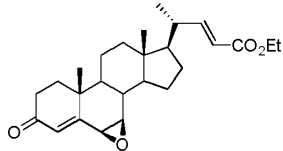
en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (I) es:

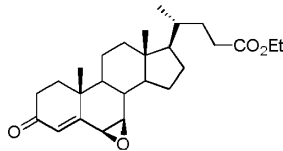


en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente.

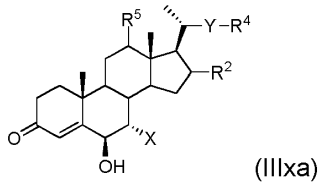
En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es:



5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es:



En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIxa):

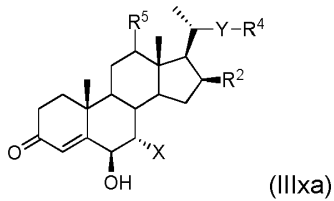


o una sal una variante isotópica del mismo,

10 en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIxa) es:

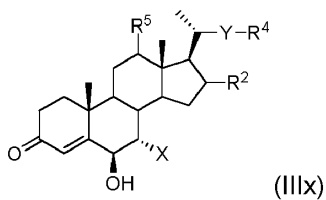


o una sal una variante isotópica del mismo,

15 en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIx):

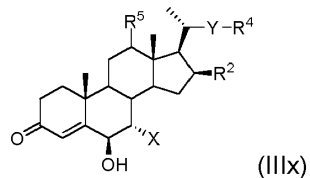


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIx) es:

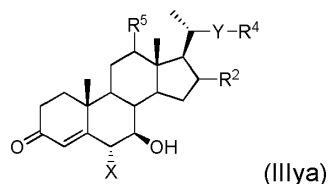


5 o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIya):

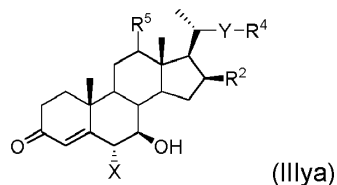


10 o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIya) es:

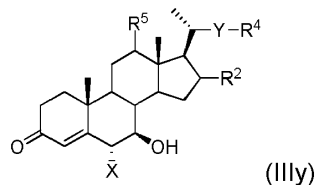


15 o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIy):

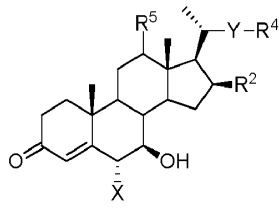


20 o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIy) es:



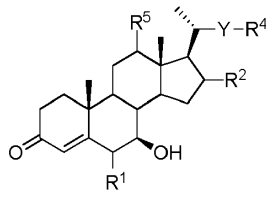
(IIIy)

o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I; y

en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I).

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula general (IVa):



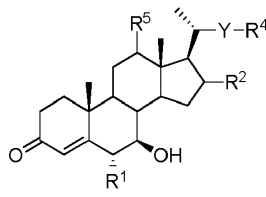
(IVa)

o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

- 10 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IVa) es:



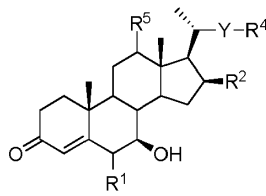
(IVa)

o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

- 15 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IVa) es:



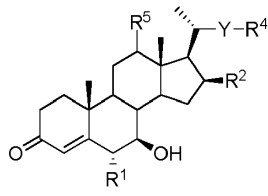
(IVa)

o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

- 20 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IVa) es:

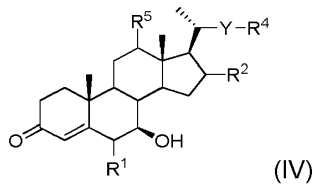


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula general (IV):

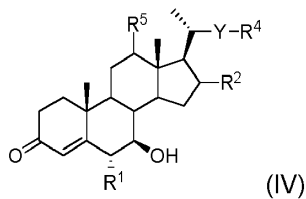


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (X); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

- 10 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IV) es:

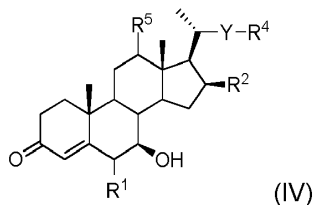


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (X); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

- 15 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IV) es:

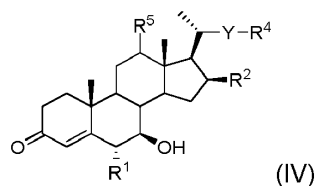


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (X); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

- 20 De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (IV) es:

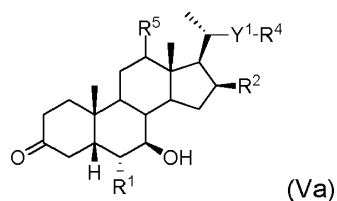


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa); e

Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula general (Va):

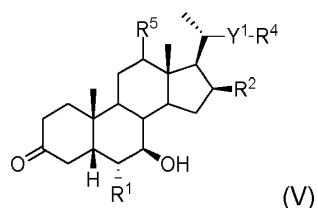


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde Y<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (Xa);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para compuestos de fórmula general (Ia).

- 10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula general (V):

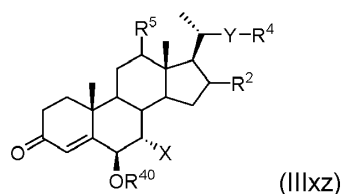


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde Y<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (X);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para los compuestos de fórmula general (I).

- 15 En un aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIxz):

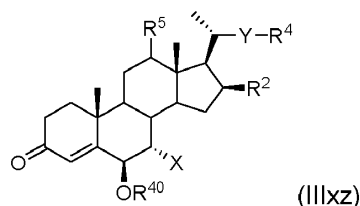


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I;

- 20 en donde R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alqueno C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

De manera adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIxz) es:

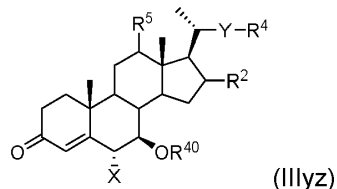


o una sal una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I;

- 5 en donde R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIyz):

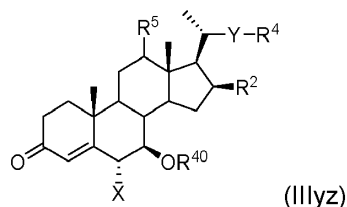


- 10 o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I;

- 15 en donde R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

De manera adecuada, el compuesto de fórmula general (IIIyz) es:



o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde X es Cl, Br o I;

- 20 en donde R<sup>40</sup> es C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo, bencilo, alquenilo C<sub>2-4</sub> o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde C(O)fenilo, C(O)bencilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia).

- 25 En una realización descrita en la presente memoria se proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula general (IIIxz) y un compuesto de fórmula general (IIIyz). En una realización se proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula general (IIIxz) y un compuesto de fórmula general (IIIyz).

- 30 Las siguientes realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa), (IV), (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) y (X) cuando corresponda, y a los métodos y los compuestos intermedios para su preparación como se describe en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario.

Se prevé que las realizaciones relacionadas con grupos R individuales, grupos Y y grupos X sean completamente combinables con otro u otros grupos R más para formar realizaciones adicionales de la invención.

En una realización, R<sup>2</sup> es H. En una realización, R<sup>2</sup> es halo. En una realización, R<sup>2</sup> es OH. En una realización, R<sup>2</sup> es

un grupo OH protegido. En una realización, R<sup>2</sup> es un grupo OH protegido que no es estable en un entorno básico de modo que el tratamiento con una base convierte el grupo OH protegido en OH. Los ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen un grupo OC(O)R<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> es un grupo R<sup>10</sup> como se definió anteriormente para la fórmula general (I), y es adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo, o alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. En otra realización, R<sup>2</sup> es un grupo OH protegido que es estable en un entorno básico. Ejemplos de tales grupos incluyen OSi(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, donde cada R<sup>16</sup> es independientemente un grupo R<sup>13</sup> como se definió anteriormente para la fórmula general (I) y la fórmula general (Ia), y es adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. En una realización, Si(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trifenilsililo (TFS), triisopropilsililo (TIPS), texildimetilsililo (TDS), *terc*-butildifenilsililo (TBDFS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), di-*terc*-butilmetilsililo (DTBMS), dietilisopropilsililo (DEIPS) y dimetilisopropilsililo (DMIPS)(todos por sus siglas en inglés), en particular TMS, TES, TIPS, TBDMS y TBDFS.

En una realización, R<sup>2</sup> está en la posición «arriba», es decir, en la configuración beta.

En una realización, Y es un enlace.

En una realización, para los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) y (IV) Y es un alquileo C<sub>1-20</sub>, C<sub>1-12</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub> o C<sub>1-2</sub> o un grupo ligante alquenileno C<sub>2-12</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub> o C<sub>2</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se definió anteriormente.

En una realización, para los compuestos de las fórmulas generales (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) y (X) Y es un grupo ligante alquileo C<sub>1-20</sub>, C<sub>1-12</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub> o C<sub>1-2</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se definió anteriormente.

En una realización, para los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) y (IV) Y es un enlace, o un grupo ligante alquileo C<sub>1-3</sub> o alquenileno C<sub>2-3</sub> estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se define arriba. Adecuadamente, Y es un grupo ligante alquileo C<sub>1-3</sub> o alquenileno C<sub>2-3</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se definió anteriormente.

En una realización, para compuestos de las fórmulas generales (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) y (X) Y es un enlace, o un grupo ligante alquileo C<sub>1-3</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se define arriba. Adecuadamente, Y es un grupo ligante alquileo C<sub>1-3</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>3</sup> como se definió anteriormente.

En una realización, para compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) y (IV) Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-; convenientemente -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, en particular -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-.

En una realización, para compuestos de las fórmulas generales (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) y (X) Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; convenientemente -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, en particular -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En una realización, para compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) y (IV) Y es un enlace un grupo alquileo C<sub>1-3</sub> no sustituido o un grupo alquileo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH, o un grupo alquenileno C<sub>1-3</sub>. Por ejemplo, Y puede ser un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, en particular un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, especialmente -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o -CH=C(CH<sub>3</sub>)-.

En una realización, para los compuestos de las fórmulas generales (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) y (X) Y es un enlace un grupo alquileo C<sub>1-3</sub> no sustituido o un grupo alquileo C<sub>1-3</sub> sustituido con OH. Por ejemplo, Y puede ser un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-.

En una realización, Y es un ligador de alquileo C<sub>1-15</sub>, más adecuadamente ligador de alquileo C<sub>1-12</sub>, C<sub>1-10</sub> o C<sub>1-8</sub> y está sustituido con un grupo OH. En este caso, el grupo OH puede separarse del resto R<sup>4</sup> por un solo grupo CH<sub>2</sub> tal que el ligador Y es un grupo Y<sup>4</sup>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>, donde Y<sup>4</sup> es como se define para Y, pero es más corto en dos átomos de carbono. Por ejemplo, Y puede ser -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-.

Este ligador Y es particularmente adecuado cuando R<sup>4</sup> es CN o R<sup>4</sup> es CH(XR<sup>10</sup>)(XR<sup>11</sup>), p. ej. CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>) donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se definieron anteriormente, pero particularmente en donde el XR<sup>10</sup> y XR<sup>11</sup>, p. ej. los grupos OR<sup>10</sup> y OR<sup>11</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cíclico, p. ej. un grupo acetal cíclico tal como un anillo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano.

En una realización, R<sup>3</sup> es H. En una realización, R<sup>3</sup> es halo. En una realización, R<sup>3</sup> es OH. En una realización, R<sup>3</sup> es NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan adecuadamente de forma independiente de H, metilo, etilo, bencilo y *terc*-butiloxicarbonilo. En una realización, R<sup>3</sup> es un grupo OH protegido. En una realización, R<sup>3</sup> es un grupo OH protegido que no es estable en un entorno básico de modo que el tratamiento con una base convierte el grupo OH protegido en OH. Los ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen un grupo OC(O)R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es un grupo R<sup>10</sup> como se definió anteriormente para la fórmula general (Ia) o (I), y es adecuadamente alquilo

- C<sub>1-6</sub> o bencilo, o alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. En otra realización, R<sup>3</sup> es un grupo OH protegido que es estable en un entorno básico. Ejemplos de tales grupos incluyen OSi(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, donde cada R<sup>16</sup> es independientemente un grupo R<sup>13</sup> como se definió anteriormente para la fórmula general (Ia) o (I), y es adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. En una realización, Si(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trifenilsililo (TFS), triisopropilsililo (TIPS), texildimetilsililo (TDS), *terc*-butildifenilsililo (TBDIFS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), di-*terc*-butilmetilsililo (DTBMS), dietilisopropilsililo (DEIPS) y dimetilisopropilsililo (DMIPS)(todos por sus siglas en inglés), en particular TMS, TES, TIPS, TBDMS y TBDIFS.
- 5 En una realización R<sup>3</sup> es H, halo, OH, OC(O)R<sup>14</sup>, OSi(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;  
en donde R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;
- 10 cada R<sup>16</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo; y  
cada R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H, metilo, etilo o *terc*-butoxicarbonilo.
- En una realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; donde cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 15 En una realización, cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, OR<sup>8</sup> o NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; donde cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo, especialmente H o metilo.
- En una realización, Y y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>.
- En una realización, cuando está presente en el resto R<sub>4</sub>, cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente:
- a) hidrógeno o
- 20 b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- c) un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- d) un resto polietilenglicol o
- 25 e) cuando R<sup>4</sup> es CH(XR<sup>10</sup>)(XR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub> o CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, más adecuadamente un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.
- En una realización, cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente:
- a) hidrógeno o
- 30 b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- c) un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- d) un resto polietilenglicol o
- 35 e) cuando R<sup>4</sup> es CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(SR<sup>10</sup>)(SR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub> o CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros.
- Adecuadamente, cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente
- a) hidrógeno o
- 40 b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- c) un grupo arilo de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- 45 e) cuando R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de pirrolidina o piperidina o cuando R<sup>4</sup> es CH(XR<sup>10</sup>)(XR<sup>11</sup>), por ejemplo CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), el grupo XR<sup>10</sup> y XR<sup>11</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo; convenientemente X es O y el anillo es un anillo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano o cuando R<sup>4</sup> es BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, los

grupos R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de boro al que están unidos, se combinan para formar un anillo con puente que contiene boro, como el 9-BBN.

Adecuadamente, cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente:

- a) hidrógeno o
- 5 b) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- c) un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- 10 e) cuando R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de pirrolidina o piperidina o cuando R<sup>4</sup> es CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), el grupo OR<sup>10</sup> y el OR<sup>11</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano; o cuando R<sup>4</sup> es BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, los grupos R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de boro al que están unidos, se combinan para formar un anillo con puente que contiene boro, como el 9-BBN.

15 En una realización, cuando R<sup>4</sup> es NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>11</sup> es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros tal como tetrazol.

Otros ejemplos de los grupos R<sup>4</sup> incluyen azida y tetrazol.

Cuando R<sup>4</sup> es OSi(R<sup>13</sup>)<sub>3</sub>, convenientemente cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de:

- a) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- 20 b) un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente.

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

- a) alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub> o alquino C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente o
- 25 b) un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describió anteriormente.

Aún más adecuadamente, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-10</sub> o fenilo, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

30 En una realización, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> (en particular metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, hexilo) y fenilo.

En una realización, Si(R<sup>13</sup>)<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trifenilsililo (TFS), triisopropilsililo (TIPS), texildimetilsililo (TDS), *tert*-butildifenilsililo (TBDFS), *tert*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), di-*tert*-butilmethylsililo (DTBMS), dietilisopropilsililo (DEIPS) y dimetilisopropilsililo (DMIPS), en particular TMS, TES, TIPS, TBDMS y TBDFS.

35 Sustituyentes adecuados para los grupos R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> de alquilo, alqueno y alquino incluyen halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; donde R<sup>19</sup> es como se definió anteriormente.

40 De manera similar, los sustituyentes adecuados para los grupos R<sup>13</sup> de alquilo, alqueno y alquino incluyen halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>; donde R<sup>19</sup> es como se definió anteriormente.

45 Sustituyentes más adecuados para estos grupos R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> incluyen halo, OR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, y sustituyentes más adecuados para estos grupos R<sup>13</sup> incluyen halo, OR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> o un grupo arilo de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

Sustituyentes más adecuados para estos grupos R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> incluyen halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, C(O)OH, SO<sub>2</sub>OH, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; por ejemplo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, C(O)OH, SO<sub>2</sub>OH, amino, metilamino y dimetilamino.

Sustituyentes más adecuados para estos grupos  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  incluyen halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $C(O)OH$ ,  $SO_2OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$  o  $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ; por ejemplo flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,  $C(O)OH$ ,  $SO_2OH$ , amino, metilamino y dimetilamino.

5 Sustituyentes adecuados para los grupos  $R^{10}$  y  $R^{11}$  de arilo y heteroarilo incluyen alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ .

De manera similar, sustituyentes adecuados para los grupos  $R^{13}$  de arilo y heteroarilo incluyen alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ .

10 Sustituyentes más adecuados para los grupos  $R^{10}$  y  $R^{11}$  de arilo y heteroarilo incluyen alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo,  $OR^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ ; y de manera similar, sustituyentes más adecuados para los grupos  $R^{13}$  de arilo y heteroarilo incluyen alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo,  $OR^{19}$  o  $N(R^{19})_2$ .

Sustituyentes particularmente adecuados para los grupos  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  de arilo y heteroarilo incluyen halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$  o  $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ .

Ejemplos específicos de sustituyentes para los grupos  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{13}$  de arilo y heteroarilo incluyen flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino y dimetilamino.

15 Como se indicó anteriormente, con respecto a los grupos  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , cada  $R^{19}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .

20 Adecuadamente,  $R^{19}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ .

Más adecuadamente,  $R^{19}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, alquilo  $C_{1-4}$  o haloalquilo  $C_{1-4}$ .

Ejemplos específicos de  $R^{19}$  incluyen H, metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, metilo, etilo y trifluorometilo.

25 Como se indicó anteriormente, con respecto al grupo  $R^{13}$ , cada  $R^{19}$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ . En una realización,  $R^{19}$  es H o alquilo  $C_{1-6}$  como alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo, metilo o etilo. Ejemplos específicos de  $R^{19}$  incluyen H, metilo, etilo o trifluorometilo.

30 En algunos compuestos particularmente adecuados de fórmula general (Ia),  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$  halo,  $CN$ , azida,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $BR^{10}R^{11}$  o ftalimida.

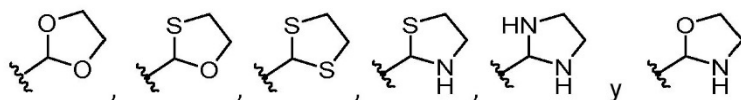
En algunos compuestos particularmente adecuados de fórmula general (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz), (IVa), (Va), (VIa) y (Xa)  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$  halo,  $CN$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $BR^{10}R^{11}$ ; y cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo; o

35 cuando  $R^4$  es  $CH(XR^{10})(XR^{11})$  o  $BR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros o  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$  en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  está independientemente sustituido con  $C(O)OR^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  u  $OSO_3R^{19}$  y  $R^{19}$  es H.

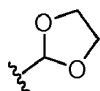
En algunos compuestos particularmente adecuados de fórmula general (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IV), (V), (VI) y (X)  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , halo,  $CN$ ,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $BR^{10}R^{11}$ ; y cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo; o

40 cuando  $R^4$  es  $CH(OR^{10})(OR^{11})$  o  $BR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros o  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$  en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  está independientemente sustituido con  $C(O)OR^{19}$ ,  $OR^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  u  $OSO_3R^{19}$  y  $R^{19}$  es H.

45 Cuando  $R^4$  es  $CH(XR^{10})(XR^{11})$  y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo o los átomos a los que están unidos se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, adecuadamente  $R^4$  es un anillo heterocíclico de 3-5 miembros, en particular un anillo heterocíclico de 5 miembros, p. ej.,  $R^4$  se selecciona de:



y en particular es



Alternativamente, el compuesto puede estar en forma de sal tal que:

$R^4$  sea  $C(O)O^-$ ,  $O^-$ ,  $SO_3^-$  u  $OSO_3^-$ ; o

$R^4$  sea  $C(O)NR^{10}R^{11}$  donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están independientemente sustituidos con  $C(O)O^-$ ,  $O^-$ ,  $SO_3^-$  u  $OSO_3^-$ ;

5 y está presente un contraión como se describió anteriormente para las sales de adición básicas.

En una realización,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ .

En una realización,  $R^4$  es  $OSi(R^{13})_3$ .

En una realización,  $R^4$  es halo, CN,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $CH(BR^{10}R^{11})_2$  o Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ .

10 En una realización,  $R^4$  es halo, CN,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,

$BR^{10}R^{11}$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $CH(BR^{10}R^{11})_2$  o Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ .

En una realización,  $R^4$  es halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)CH_2N_2$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(BR^{10}R^{11})_2$ , azida,  $NO_2$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH(R^{10})(XR^{11})$  en donde cada X es independientemente O, S o  $NR^8$ .

15 Cuando  $R^4$  es  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ , X es adecuadamente O o S, p. ej. O. En tales compuestos, cuando  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se combinan para formar un anillo, es convenientemente un anillo de 5 o 6 miembros. Más adecuadamente, ambos restos X son O y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman un anillo de 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano.

Cuando  $R^4$  es  $CH(R^{10})(XR^{11})$ , X es adecuadamente O o S, p. ej. O.

En una realización,  $R^4$  es un grupo mimético de ácido carboxílico.

20 En una realización,  $R^4$  es un grupo mimético de ácido carboxílico seleccionado de tetrazol, tetrazol sustituido,  $-SO_2-NHR^{10}$ ,  $C(O)NH-SO_2R^{10}$  y  $NHC(O)NH-SO_2R^{10}$ ;

en donde  $R^{10}$  es como se definió anteriormente para un compuesto de las fórmulas generales (Ia) o (I) y es adecuadamente H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o arilo de 6 a 14 miembros (por ejemplo, fenilo). De manera adecuada, el tetrazol sustituido es tetrazol sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , halo, OH, O(alquilo  $C_{1-4}$ ) o  $SO_2R^{10}$  (por ejemplo,  $SO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $SO_2$ -fenilo o  $SO_2$ -tolilo).

25 Cuando  $R^4$  es un grupo mimético de ácido carboxílico, es convenientemente un grupo tetrazolilo, por ejemplo tetrazol-1-ilo o tetrazol-5-ilo.

Cuando  $R^4$  es un grupo mimético de ácido carboxílico, es convenientemente un grupo tetrazolilo, por ejemplo tetrazol-1-ilo o tetrazol-5-ilo.

En una realización,  $R^4$  es halo, CN,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $BR^{10}R^{11}$  o Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ .

30 En una realización,  $R^4$  es halo, CN,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $BR^{10}R^{11}$  o Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ .

Adecuadamente,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ .

Más adecuadamente,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$  y  $R^{10}$  es H; o

$R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$  sustituido con  $C(O)OR^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  u  $OSO_3R^{19}$  y  $R^{19}$  es H.

35 En otros compuestos particularmente adecuados  $R^4$  es halo, CN,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o azida;

donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son como se describieron anteriormente, pero adecuadamente cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$  o alquinilo  $C_{2-10}$  opcionalmente sustituido como se describió anteriormente o, cuando  $R^4$  es  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{11}$  también puede ser convenientemente un grupo heteroarilo tal como tetrazol o cuando  $R^4$  es  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ , los grupos  $OR^{10}$  y  $OR^{11}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo acetal cíclico, particularmente un grupo 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano.

40 En aún otros compuestos particularmente adecuados  $R^4$  es  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$  o  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ , donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son como se describieron anteriormente, pero adecuadamente cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$  o alquinilo  $C_{2-10}$  opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

En una realización,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)CH_2N_2$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ , azida,  $NO_2$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH(R^{10})(XR^{11})$  o un grupo mimético de ácido carboxílico como tetrazol.

5 En otra realización,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , halo, CN,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $CH(R^{10})(OR^{11})$ ,  $CH(SR^{10})(SR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)CH_2N_2$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ , azida o un grupo mimético de ácido carboxílico como tetrazol.

En una realización,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , CN, azida,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$  y  $NR^{10}SO_2R^{11}$  y tetrazol.

10 En una realización,  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $OSO_2R^{10}$ , halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $CH[(C(O)OR^{10})]_2$ , azida,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ; ftalimida, tetrazol o tetrazol sustituido.

Otros ejemplos de grupos  $R^4$  incluyen azida y tetrazol.

15 En una realización,  $R^5$  es H. En una realización,  $R^5$  es OH. En una realización,  $R^5$  es un grupo OH protegido. En una realización,  $R^5$  es un grupo OH protegido que no es estable en un entorno básico de modo que el tratamiento con una base convierte el grupo OH protegido en OH. Los ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen un grupo  $OC(O)R^{14}$  como se definió anteriormente en el que  $R^{14}$  es un grupo  $R^{10}$  como se definió anteriormente para la fórmula general (Ia) o fórmula (I). Los grupos  $R^{14}$  particularmente adecuados son los definidos para  $R^{10}$  arriba e incluyen alquilo  $C_{1-6}$ , como metilo o bencilo o alquilo  $C_{1-6}$ , como metilo o fenilo. En otra realización,  $R^5$  es un grupo OH protegido que es estable en un entorno básico. Los ejemplos de tales grupos son bien conocidos en la técnica e incluyen  $OSi(R^{16})_3$ , donde cada  $R^{16}$  es independientemente un grupo  $R^{13}$  como se define anteriormente para las fórmulas generales (Ia) y (I), y es adecuadamente alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo. En una realización,  $Si(R^{16})_3$  se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trifenilsililo (TFS), triisopropilsililo (TIPS), texildimetilsililo (TDS), *terc*-butildifenilsililo (TBDFS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), di-*terc*-butilmetilsililo (DTBMS), dietilisopropilsililo (DEIPS) y dimetilisopropilsililo (DMIPS), en particular TMS, TES, TIPS, TBDMS y TBDFS.

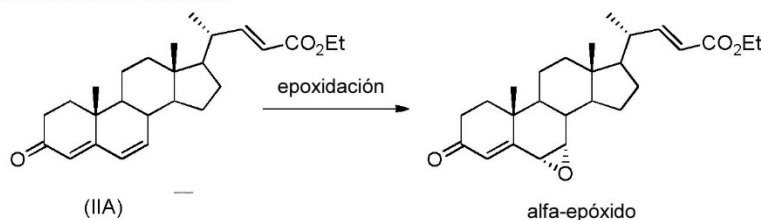
En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula general (Ia) o (I) seleccionado de:

25 éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (ejemplo 1);  
 éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (ejemplo 5);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-hidroximetil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 41);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-bromometil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 42);  
 (20S)-metanosulfoniloximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-4-pregnen-3-ona (ejemplo 43);  
 30 (20R)-cianometil-6,7- $\beta$ -epoxi-4-pregnen-3-ona (ejemplo 44);  
 (20S)-20-acetoximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 45);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-*terc*-butildifenilsiloximetil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 46);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-azidometil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 47);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(*N*-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (ejemplo 48);  
 35 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-formil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 49);  
 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(etilendioximetil)-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 50) y  
 éster dimetílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico (ejemplo 51);  
 o una sal o variante isotópica del mismo.

Preparación de compuestos de fórmula general (Ia) y (I)

40 La epoxidación de dienona (IIA) usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) o monoperoxifalato de magnesio (MMPP) se describe por Uekawa y otros en *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004, 68, 1332-1337 y se dice que produce el alfa-epóxido, como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1: Condiciones Uekawa

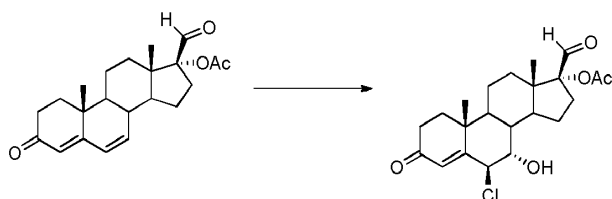


A partir de este alfa-époxido, los presentes autores han desarrollado procedimientos y compuestos intermedios para sintetizar ácido obeticólico y análogos del mismo como se describe en las solicitudes de patente números PCT/GB2015/053516 (WO2016/079517), PCT/GB2015/053517 (WO2016/079518), PCT/GB2015/053518 (WO2016/079519) y PCT/GB2015/053519 (WO2016/079520).

Los presentes autores han ideado ahora una ruta alternativa al ácido obeticólico y sus análogos utilizando el correspondiente beta-époxido.

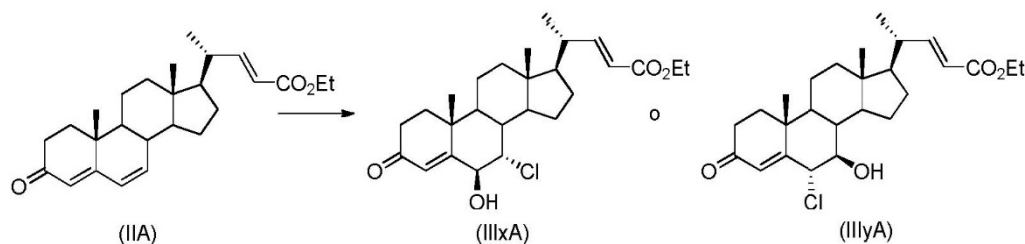
Los autores investigaron condiciones adicionales para la epoxidación del compuesto (IIA) con el fin de formar el beta-époxido, pero encontraron que los peróxidos (como mCPBA o MMPP, variando las condiciones descritas en Uekawa *et al.*), dimetildioxirano (DMDO) y otros dioxiranos sustituidos, así como reacciones promovidas por varios catalizadores tales como MTO o sales de Mn (II), produjeron todos el alfa-époxido como un diastereoisómero principal. Se observó el beta-époxido, pero típicamente solo con un rendimiento menor que el 15 %.

Se sabe que los epóxidos pueden formarse mediante la reacción de un alqueno para formar una halohidrina, que luego experimenta una reacción de cierre de anillo intramolecular tras el tratamiento con una base para formar un epóxido. Tal reacción es descrita por Draper, R. W. en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1983, 2781-2786, en donde una molécula de esteroide 4,6-dieno-3-ona se hizo reaccionar con cloruro de cromilo para formar (como único producto) la 6β-cloro, 7α-hidrina:



Sin embargo, cuando se trata con una base, este compuesto formaría el epóxido alfa (abajo).

Por lo tanto, los presentes autores se sorprendieron al descubrir que al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC) económico y fácilmente disponible (literatura que describe el uso de ATCC: *J. Braz. Chem. Soc.* 2002, 13 (5), 700-703; *Org. Proc. Res. Dev.* 2002, 6 (4), 384-393) se podía acceder al beta-époxido con un rendimiento del 40 % mediante la formación del compuesto 6,7-halohidrina (IIIxA) o (IIIyA).



Esta reacción se describe en el ejemplo 1.

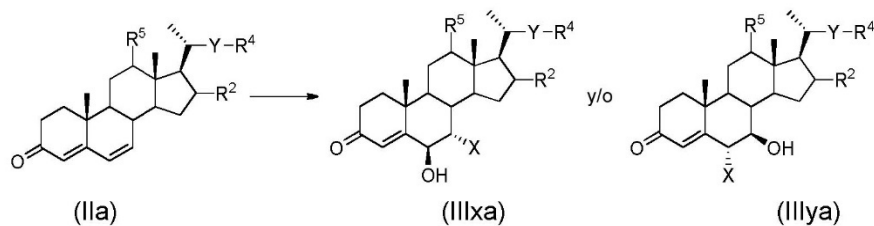
El compuesto de halohidrina (IIIxA) o (IIIyA) se cicló luego para formar el beta-époxido (IA) deseado usando una base, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) con un rendimiento del 50 %. Esta reacción se describe en el ejemplo 2.

Cabe señalar que para que con la reacción de ciclación se forme el compuesto (IA) no es necesario identificar si se formó (IIIxA) o (IIIyA), ya que ambos compuestos se ciclarán en condiciones básicas para formar el mismo compuesto (IA).

Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) que comprende las etapas:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante para dar un compuesto de

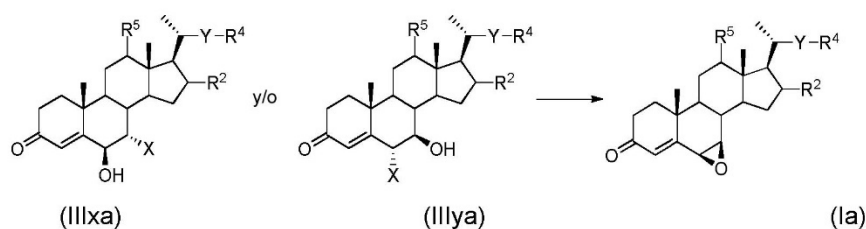
fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya):



en donde X es Cl, Br o I;

y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia); y

- 5 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIIxa) y/o un compuesto de fórmula general (IIIya) con una base para formar un compuesto de fórmula general (Ia):



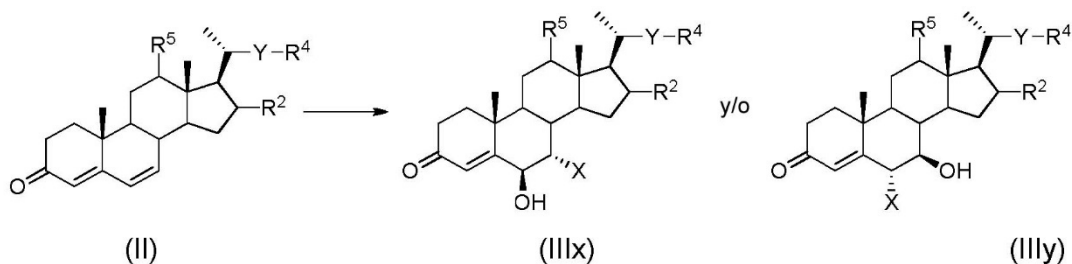
en donde X es Cl, Br o I;

y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (Ia).

- 10 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) que comprende las etapas:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH) para dar un compuesto de fórmula general (IIIx) y/o un compuesto de fórmula general (IIIy):

- 15

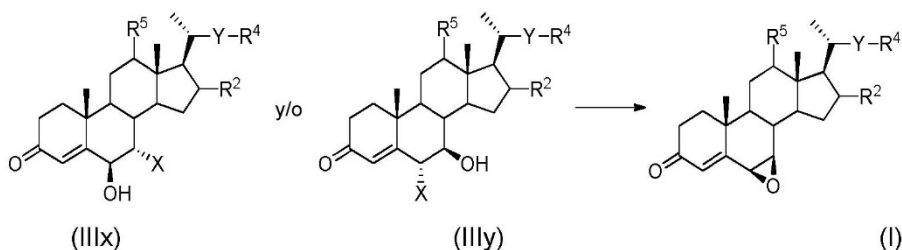


en donde X es Cl, Br o I;

y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

y

- 20 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIIx) y/o un compuesto de fórmula general (IIIy) con una base para formar un compuesto de fórmula general (I):



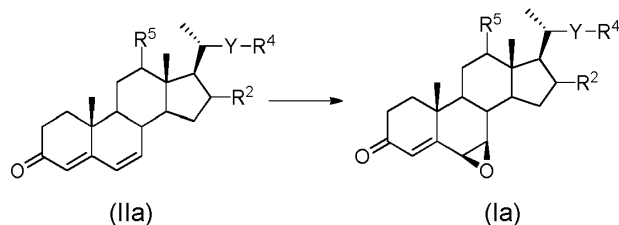
en donde X es Cl, Br o I;

y en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (I).

5 De forma adecuada, la etapa (B) se lleva a cabo usando compuestos intermedios de halohidrina brutos obtenidos de la etapa (A) sin purificación adicional.

Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) que comprende:

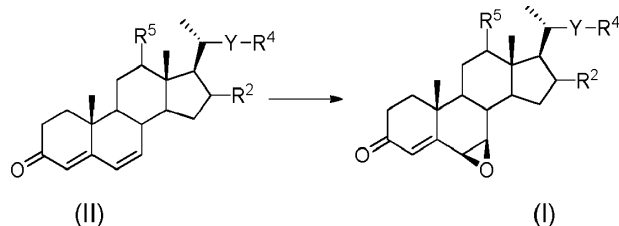
hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante seguido de reacción con una base para dar un compuesto de fórmula general (Ia):



10 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia) y el agente halogenante es como se definió anteriormente.

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) que comprende:

15 reacción de un compuesto de fórmula general (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH) seguido de reacción con una base para dar un compuesto de fórmula general (I):



20 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (I).

Las referencias a la etapa (A) y a la etapa (B) siguientes se aplican tanto si los compuestos intermedios de halohidrina se aíslan y purifican como si no.

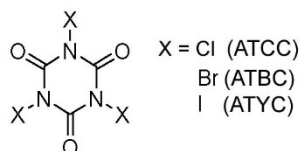
25 Los agentes halogenantes adecuados son aquellos capaces de formar «halógeno positivo» e incluyen, entre otros: Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida (NYS), cloramina-T (tosilcloramida), hipoclorito de *terc*-butilo, ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH).

Los agentes halogenantes adecuados también incluyen reactivos donde Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub> o I<sub>2</sub> se generan *in situ*, por ejemplo peróxido de di-*terc*-butilo con TiCl<sub>4</sub>; Ca(OCl)<sub>2</sub> con NaCl en AcOH o TMSCl con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

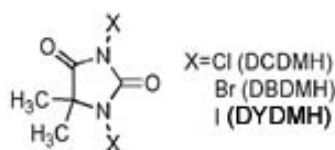
30 Por tanto, en una realización, el agente halogenante se selecciona de Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, NBS, NCS, NYS, cloramina-T, hipoclorito de *terc*-butilo, ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH, DYDMH, peróxido de di-*terc*-butilo con TiCl<sub>4</sub>,

Ca(OCl)<sub>2</sub> con NaCl en AcOH o TMSCl con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En particular, el agente halogenante se selecciona de NBS, NCS, NYS, cloramina-T, ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH y DYDMH, por ejemplo, el agente halogenante se selecciona de ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH y DYDMH por ejemplo se selecciona de ATCC e hipoclorito de *tert*-butilo, en particular ATCC.

- 5 El ácido tribromoisocianúrico (ATBC) y el ácido triyodoisocianúrico (ATYC) son equivalentes del ácido tricloroisocianúrico (ATCC) y tienen la siguiente estructura:



La 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) y la 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH) tienen la siguiente estructura:



- 10 En la etapa (A), de forma adecuada, el compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con ATCC, ATBC o ATYC, especialmente ATCC.

En una realización, en la etapa (A) el compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con ATCC, ATBC, ATYC o hipoclorito de *tert*-butilo, especialmente ATCC o hipoclorito de *tert*-butilo, en particular ATCC.

- 15 De forma adecuada, se usan 0,1-2,2 equivalentes de agente halogenante, por ejemplo 0,2-1,5; 0,2-0,9; 0,2-0,6 o aproximadamente 0,4 equivalentes. Por tanto, en una realización, en la etapa (A), se usan 0,1-2,2 equivalentes de agente halogenante, por ejemplo 0,2-1,5; 0,2-0,9; 0,2-0,6 o aproximadamente 0,4 equivalentes.

En la etapa (A), se usan típicamente 0,1-2,2 equivalentes de agente halogenante, p. ej., ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH o DYDMH, por ejemplo 0,1-0,9; 0,2-0,6 o aproximadamente 0,4 equivalentes.

- 20 La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un disolvente orgánico como acetona, DMF, MeCN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que opcionalmente se puede mezclar con un codisolvente como agua y/o un aditivo como MeSO<sub>3</sub>H o ácido benzoico. Otros disolventes orgánicos adecuados incluyen THF, alcohol *t*-butílico, ácido acético, dioxano, DMSO y ácido fórmico. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre acetona, DMF, MeCN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, alcohol *t*-butílico, ácido acético, dioxano, DMSO, ácido fórmico y agua y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente de reacción es una mezcla de acetona y agua. En una realización, el disolvente de reacción es ácido fórmico neto. En una realización, el disolvente de reacción es ácido acético neto. En una realización, el disolvente de reacción comprende ácido fórmico o ácido acético.

- 25 En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de HOC(O)R<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup>; en donde R<sup>X</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o etilo), fenilo o bencilo; R<sup>Y</sup> es fenilo, bencilo o alqueno C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, alilo); y R<sup>Z</sup> es CF<sub>3</sub> en donde fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización, HOR<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup> pueden estar presentes como aditivo en la reacción (convenientemente en ausencia de agua y en presencia de un disolvente aprótico). En otra realización, HOR<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup> está presente como el propio disolvente de reacción.

- 30 En realizaciones donde la reacción se lleva a cabo en presencia de HOC(O)R<sup>X</sup>, HOR<sup>Y</sup> o HSO<sub>3</sub>R<sup>Z</sup> como se definió anteriormente, en ausencia de agua o un disolvente prótico, se formarán compuestos intermedios de fórmula (IIIxz) y/o compuestos intermedios de fórmula (IIIyz) (como se definió anteriormente) después del tratamiento del compuesto de fórmula (IIa) o (II) con agente halogenante. En circunstancias donde el grupo R<sup>40</sup> no es lábil a las bases, el procedimiento para formar el compuesto de fórmula (Ia) o (I) incluye además una etapa adicional de eliminación del grupo R<sup>40</sup> antes del tratamiento con base. Por ejemplo, donde OR<sup>40</sup> es Oalilo (formado por reacción de HOR<sup>Y</sup> en donde R<sup>Y</sup> es alilo) el grupo alilo puede eliminarse mediante tratamiento con PdCl<sub>2</sub>. Tales etapas para eliminar el grupo R<sup>40</sup> son, en efecto, etapas de desprotección y están bien para los expertos en la técnica (ver Wuts, PGM y Greene, TW (2006) «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J., EE. UU.). Otro ejemplo de esta etapa de desprotección es donde OR<sup>40</sup> es OPMB (PMB=parametoxibencilo, formado por reacción de HOR<sup>Y</sup> en donde R<sup>Y</sup> es parametoxibencilo) y el grupo PMB se puede eliminar usando DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona).

De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -40 °C y 50 °C, p. ej., entre 0 °C y

temperatura ambiente (por ejemplo, 18 °C), o a 0 °C, o a temperatura ambiente (por ejemplo, a 18 °C).

En una realización, la etapa (A) es la reacción de un compuesto de fórmula general (IIa) o un compuesto de fórmula general (II) con un agente halogenante, p. ej., ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH o DYDMH para dar un compuesto de fórmula general (IIIxa) o un compuesto de fórmula (IIIx), respectivamente. En una realización, la etapa (A) es la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) o un compuesto de fórmula (II) con un agente halogenante, p. ej., ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH o DYDMH para dar un compuesto de fórmula general (IIIyx) o un compuesto de fórmula (IIIy), respectivamente. En una realización, la etapa (A) es la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) un compuesto de fórmula (II) con un agente halogenante, p. ej. ATCC, ATBC, ATYC, DCDMH, DBDMH o DYDMH para dar una mezcla de un compuesto de fórmula general (IIIxa) y un compuesto de fórmula general (IIIya) o una mezcla de un compuesto de fórmula general (IIIx) y un compuesto de fórmula general (IIIy), respectivamente.

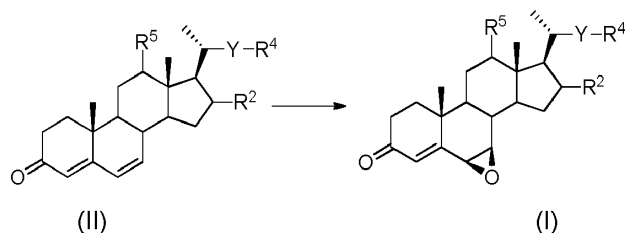
En la etapa (B), las bases adecuadas incluyen, entre otros, KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, NaCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y bases no nucleofílicas tales como *N*, *N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina. Adecuadamente, DBU está en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaOEt está en THF y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> está en EtOH o MeOH. Las bases adecuadas serán bien conocidas por los expertos. En una realización, la base es DBU. De manera adecuada, se usan en la reacción 1-2 equivalentes, tal como aproximadamente 1,5 equivalentes de base.

En una realización, la etapa (B) es la reacción de un compuesto de fórmula general (IIIxa) o un compuesto de fórmula (IIIx) con una base para dar un compuesto de fórmula general (Ia) o un compuesto de fórmula general (I), respectivamente. En una realización, la etapa (B) es la reacción de un compuesto de fórmula (IIIya) o un compuesto de fórmula (IIIy) con una base para dar un compuesto de fórmula general (Ia) o un compuesto de fórmula (I), respectivamente. En una realización, la etapa (B) es la reacción de una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIxa) y un compuesto de fórmula (IIIya) o una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIx) y un compuesto de fórmula (IIIy), con una base para dar un compuesto de fórmula general (Ia) o un compuesto de fórmula (I), respectivamente.

La reacción se lleva a cabo de manera adecuada en un disolvente orgánico como acetona, DMF, MeCN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que opcionalmente se puede mezclar con un codisolvente como agua y/o un aditivo como MeSO<sub>3</sub>H o ácido benzoico. Otros disolventes orgánicos adecuados incluyen THF, alcohol *t*-butílico, ácido acético, dioxano, DMSO, ácido fórmico. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre acetona, DMF, MeCN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, alcohol *t*-butílico, ácido acético, dioxano, DMSO, ácido fórmico y agua y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente de reacción es una mezcla de acetona y agua. En una realización, el disolvente de reacción es ácido fórmico neto. En una realización, el disolvente de reacción es ácido acético neto. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -40 °C y 50 °C, p. ej., entre 0 °C y la temperatura ambiente (por ejemplo, 18 °C), o a 0 °C, o a temperatura ambiente (por ejemplo, a 18 °C).

En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con ácido tricloroisocianúrico (ATCC) o hipoclorito de *tert*-butilo o DBDMH (en particular, ácido tricloroisocianúrico (ATCC) o hipoclorito de *tert*-butilo) seguido de reacción con una base para dar un compuesto de fórmula general (I):



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (I),

en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre acetona, agua, ácido fórmico, ácido acético y mezclas de los mismos, en particular una mezcla de acetona y agua, ácido fórmico neto o ácido acético neto.

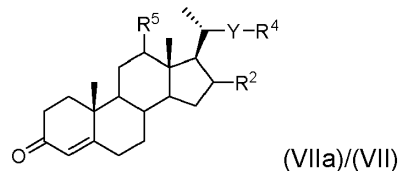
En esta realización, antes de la reacción con la base, el compuesto intermedio o los compuestos intermedios de halohidrina se aíslan, pero no se purifican.

Se espera que este procedimiento para formar el beta-epóxido, en al menos algunas realizaciones, tenga una o más de las siguientes ventajas:

- buena regio- y estereoselectividad;
- procedimiento simplificado;
- bajo coste.

Preparación de compuestos de fórmula general (IIa) y (II)

Los compuestos de fórmula general (IIa) o los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIIa) o de compuestos de fórmula general (VII), respectivamente:

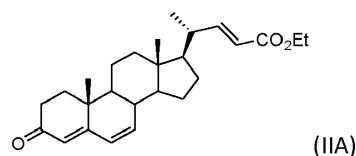


- 5 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y son como se definieron anteriormente para la fórmula general (Ia) (para la fórmula (VIIa)) o son como se definieron anteriormente para la fórmula general (I) (para la fórmula (VII));

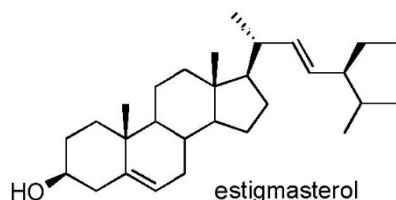
por reacción con un agente oxidante como cloranilo.

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

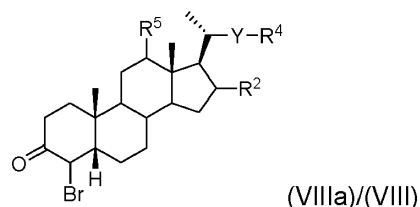
- 10 Se conocen algunos compuestos de las fórmulas generales (IIa), (II), (VIIa) y (VII). Por ejemplo, Uekawa *et al.* en *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, 68, 1332-1337 describen la síntesis del éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (compuesto (VIIa)) de estigmasterol seguido de su conversión en éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4, 6, 22-colatrien-24-oico (denominado en la presente memoria compuesto (IIA)), que tiene la fórmula:



- 15 Otros compuestos de las fórmulas generales (IIa), (II), (VIIa) y (VII) pueden prepararse mediante métodos análogos a partir de fitoesteres similares al estigmasterol. El estigmasterol y otros fitoesteres son esteroides vegetales y están fácilmente disponibles o pueden prepararse por rutas conocidas.



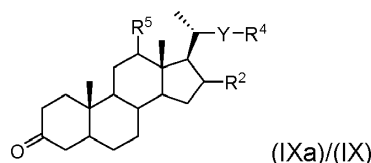
- 20 Los compuestos de fórmula general (VIIa) o compuestos de fórmula general (VII) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIIIa) o de compuestos de fórmula general (VIII), respectivamente:



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula general (Ia) (para la fórmula (VIIIa)) o son como se definen en la fórmula general (I) (para la fórmula (VIII));

- 25 por reacción con bromuro de litio y una base tal como carbonato de litio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente como *N, N*-dimetilformamida (DMF) y a una temperatura de aproximadamente 120 °C a 180 °C. Tal reacción se describe en el ejemplo 10 de la Solicitud de Patente número WO2016/079517.

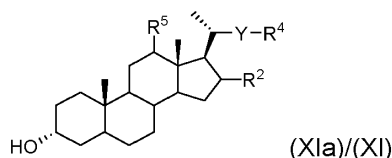
Los compuestos de fórmula general (VIIIa) o los compuestos de fórmula general (VIII) pueden obtenerse por bromación de un compuesto de fórmula general (IXa) o por bromación de un compuesto de fórmula general (IX), respectivamente:



en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula general (I) (para la fórmula (IXa)) o son como se definen en la fórmula general (Ia) (para la fórmula (IX));

5 usando, por ejemplo, bromo en ácido acético. Tal reacción se describe en el ejemplo 9 de la Solicitud de Patente número WO2016/079517.

Los compuestos de fórmula general (IXa) o los compuestos de fórmula general (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (XIa) o de compuestos de fórmula general (XI), respectivamente:

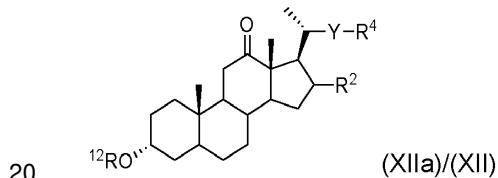


10 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula general (Ia) (para la fórmula (XIa)) o son como se definen en la fórmula general (I) (para la fórmula (XI));

por oxidación, típicamente con un agente oxidante a base de cromo o con hipoclorito de sodio. Tal reacción se describe en el ejemplo 8 de la Solicitud de Patente número WO2016/079517.

15 Compuestos de fórmula general (IXa) y compuestos de fórmula general (IX) en los que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo o alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (IXa) y de compuestos de fórmula general (IX), respectivamente, en los que R<sup>4</sup> es C(O)OH por esterificación, típicamente por reacción con un alcohol apropiado en condiciones ácidas.

Los compuestos de fórmula general (XIa) y los compuestos de fórmula general (XI) en los que R<sup>4</sup> es C(O)OH y R<sup>5</sup> es H se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (XIIa) y de compuestos de fórmula general (XII), respectivamente:



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

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

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

25 por reacción con un agente reductor, típicamente hidrazina, en condiciones básicas y en un disolvente alcohólico o glicólico, por ejemplo dietilenglicol.

Donde OR<sup>12</sup> es un grupo OH protegido que es estable en condiciones básicas, la reacción puede ir seguida de una reacción para eliminar el grupo protector R<sup>12</sup> para dejar un grupo OH.

30 Los grupos protectores para OH se analizaron anteriormente y, por ejemplo, R<sup>12</sup> puede ser un grupo C(O)R<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> es como se definió anteriormente, en particular, alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo o alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. Los éteres de sililo también son adecuados y, en este caso, R<sup>12</sup> puede ser un grupo Si(R<sup>16</sup>)<sub>3</sub>, donde cada R<sup>16</sup> es independientemente un grupo R<sup>13</sup> como se definió anteriormente, pero es especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. Otros grupos protectores adecuados para OH son bien conocidos por los expertos en la técnica (ver Wuts, PGM y Greene, TW (2006) «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J., EE. UU.

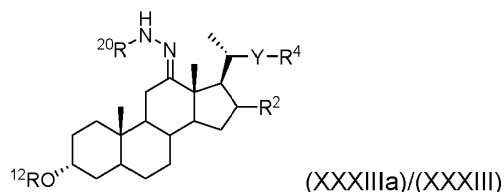
35 Los grupos R<sup>12</sup> particularmente adecuados incluyen grupos que no son estables en presencia de una base, ya que esto elimina la necesidad de la etapa adicional de eliminar el grupo protector. Un ejemplo de un grupo R<sup>12</sup> que no es estable en condiciones básicas es un grupo C(O)R<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> es como se definió anteriormente, y es particularmente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo, o alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo.

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en 2 etapas de manera que el compuesto de fórmula general (XIIa) o un compuesto de fórmula (XII) reaccione con un compuesto de fórmula general (XXXII):



en donde  $R^{20}$  es un grupo saliente tal como toluenosulfonilo o metanosulfonilo;

5 para dar un compuesto de fórmula general (XXXIIIa) o un compuesto de fórmula general (XXXIII), respectivamente:



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

$R^4$  y  $R^{12}$  son los definidos para la fórmula general (XIIa); y

$R^{20}$  es como se define para la fórmula general (XXXII); (todo para la fórmula (XXXIIIa)); o

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

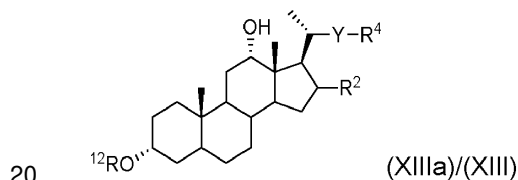
$R^4$  y  $R^{12}$  son los definidos para la fórmula general (VII); y

$R^{20}$  es como se define para la fórmula general (XXXII)(todo para la fórmula (XXXIII));

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

15 En la fórmula general (XXXIIIa) y en la fórmula general (XXXIII)  $R^{20}$  es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (XXXII) e Y,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^{12}$  son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (XIIa) y para compuestos de fórmula general (XII), respectivamente.

Los compuestos de fórmula general (XIIa) o los compuestos de fórmula general (XII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (XIIIa) o de compuestos de fórmula general (XIII), respectivamente:



20 en donde  $R^2$  e Y son como se definen en la fórmula general (Ia) (para la fórmula (XIIIa)) o son como se definen en la fórmula general (I) (para la fórmula (XIII));

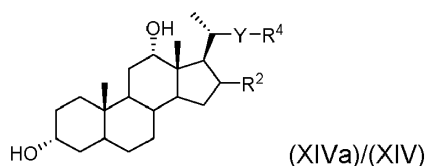
$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ , donde  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo; y

25  $R^{12}$  es como se definió anteriormente para la fórmula general (XIIa) (para la fórmula (XIIIa)) o es como se definió anteriormente para la fórmula general (XXII) (para la fórmula (XIII)); y es adecuadamente  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-6}$ ;

por reacción con un agente oxidante, por ejemplo hipoclorito de sodio. Tal reacción se describe en el ejemplo 5 de la Solicitud de Patente número WO2016/079517.

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

30 Los compuestos de fórmula general (XIIIa) o los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (XIVa) o de compuestos de fórmula general (XIV), respectivamente:



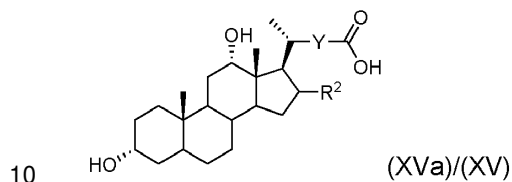
en donde  $R^2$  e Y son como se definen en la fórmula general (Ia) (para la fórmula (XIVa)) o son como se definen en la

fórmula general (I) (para la fórmula (XIV));

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

5 por reacción con un agente adecuado para introducir el grupo protector  $R^{12}$ . Por ejemplo, cuando  $R^{12}$  es  $C(O)R^{14}$ , el compuesto de fórmula general (XIXa) o el compuesto de fórmula general (XIX) se puede hacer reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico o un cloruro de ácido en presencia de una base débil como piridina, adecuadamente catalizada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción puede realizarse en un disolvente como acetato de etilo. Tal reacción se describe en el ejemplo 5 de la Solicitud de Patente número WO2016/079517.

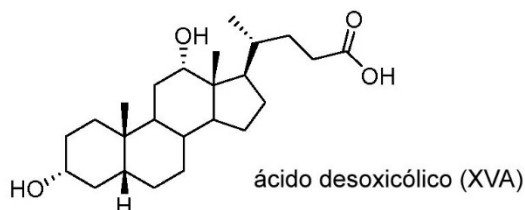
Los compuestos de fórmula general (XIVa) o los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse mediante la esterificación de compuestos de fórmula general (XVa) o de compuestos de fórmula general (XV), respectivamente:



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

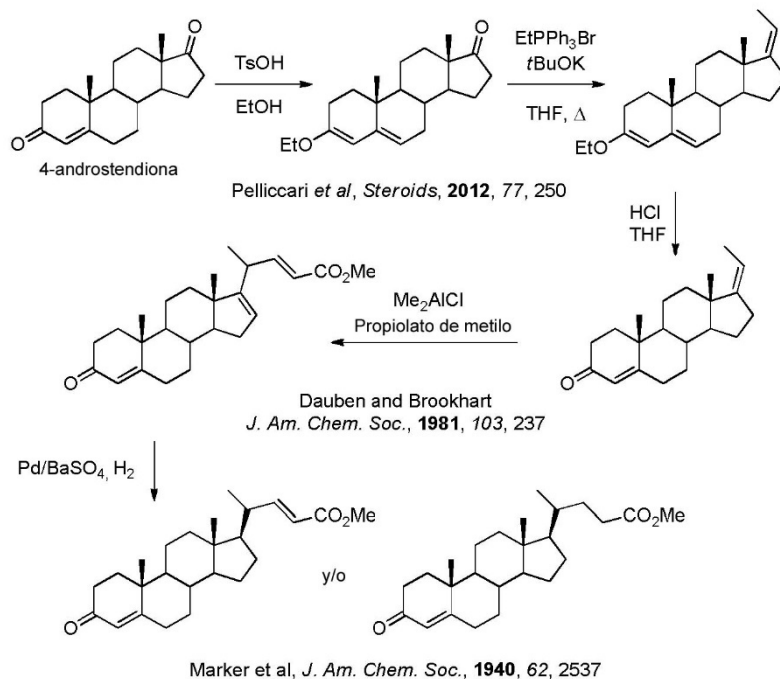
La reacción de esterificación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el ácido de fórmula general (XVa) o de fórmula general (XV) con un alcohol adecuado en condiciones ácidas. Tal reacción se describe en el ejemplo 5 de la Solicitud de Patente número PCT/GB2015/053516.

15 Se conocen compuestos de fórmula general (XVa) y de fórmula general (XV). Por ejemplo, el compuesto de fórmula general (XVa) o de fórmula general (XV) en el que Y es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^2$  es H es ácido desoxicólico (denominado en la presente memoria compuesto (XVA)), que se encuentra fácilmente disponible de varias fuentes.



20 Una ruta alternativa a los compuestos de fórmula general (VIIa) y a los compuestos de fórmula general (VII) en la que el grupo en la posición  $R^4$  es un éster como se muestra en el esquema 2 en el que la 4-androstenodiona se convierte en un compuesto de fórmula general (VIIa) o de fórmula general (VII) en la que  $R^2$  y  $R^5$  son H;  $R^4$  es  $-C(O)OCH_3$  e Y es  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH=CH-$ .

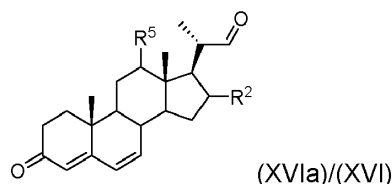
Esquema 2



Otros compuestos con diferentes valores para Y y R<sup>2</sup> se pueden usar como materias primas alternativas.

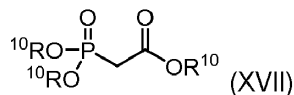
Una ruta alternativa a los compuestos de fórmula general (IIa) y a los compuestos de fórmula general (II) en la que Y es un grupo alquenileno es mediante el uso de una reacción de olefinación, por ejemplo una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) de un compuesto de fórmula general (XVIa) o de un compuesto de fórmula general (XVI), respectivamente:

5



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para la fórmula general (Ia) y para la fórmula general (I); usando un compuesto de fórmula general (XVII):

10



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

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

15

Alternativamente, se puede usar una olefinación de HWE para convertir un compuesto de fórmula (XI), (IX), (VIII), (VII) y (II) en el que R<sup>4</sup> es C(O)H en un compuesto en el que Y es un grupo alquenileno.

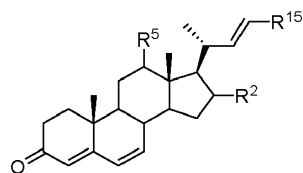
Los compuestos de fórmula general (XVII) están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

20

Otras reacciones de olefinación, como la olefinación de Tebbe, la olefinación de tipo Wittig o una olefinación de Julia-Kocienski, también darían lugar a compuestos de fórmula general (IIa) y a compuestos de fórmula (II) en los que Y es un grupo alquenileno. Estas reacciones de olefinación son familiares para un químico experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (XVIa) o los compuestos de fórmula general (XVI) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (XVIIIa) o un compuesto de fórmula general (XVIII), respectivamente,

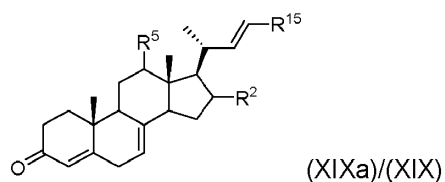
con ozono



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para la fórmula general (Ia) y para la fórmula general (I) y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

Un ejemplo de una reacción de este tipo se da en la Patente US2,624,748A (Levin *et al.*).

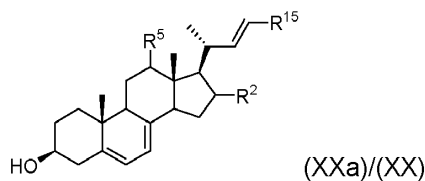
- 5 Los compuestos de fórmula general (XVIIIa) o el compuesto de fórmula general (XVIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (XIXa) o un compuesto de fórmula general (XIX), respectivamente:



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para la fórmula general (Ia) y la fórmula general (I) y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>,

con un ácido en un disolvente como el metanol.

- 10 Los compuestos de fórmula general (XIXa) o los compuestos de fórmula general (XIX) pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula general (XXa) o un compuesto de fórmula general (XX), respectivamente:



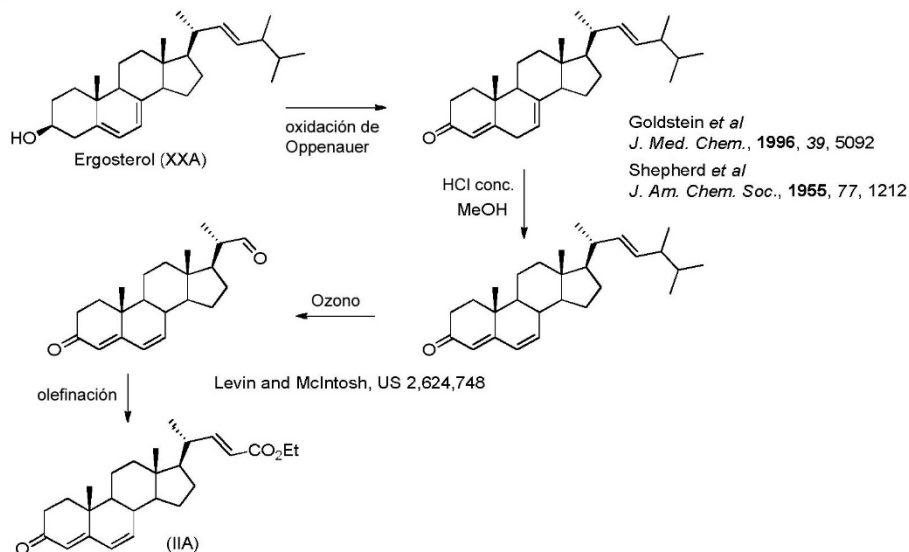
en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para la fórmula general (Ia) y para la fórmula general (I), y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, usando una oxidación de Oppenauer.

- 15 Ejemplos de conversión de compuestos de fórmula general (XXa) en compuestos de fórmula general (XVIIIa) y de conversión de compuestos de fórmula general (XX) en compuestos de fórmula general (XVIII) los explican Shepherd *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1212-1215 y Goldstein, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 5092-5099.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula general (XXa) y de fórmula general (XX) es el ergosterol (denominado en la presente memoria (XXA)), que es un esteroide fúngico y en el esquema 3 a continuación se muestra la conversión de ergosterol en un compuesto de fórmula general (II) en el que tanto R<sup>2</sup> como R<sup>5</sup> son H, Y es CH=CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es etilo.

- 20

Esquema 3

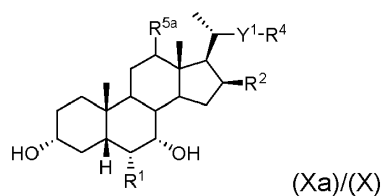


Compuestos de fórmula general (Ia) y (IIa) y compuestos de fórmula general (I) y (II) en los que R<sup>4</sup> es C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> u OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup> pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes en los que R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup> por reacción con reactivos apropiados usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO2008/002573 y WO2010/014836 o métodos similares a los descritos por Classon *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6126-6130 y Festa *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 8477-8495.

Reacciones posteriores de compuestos de fórmula general (IA) y (I)

Procedimiento para formar ácido obeticólico y análogos de ácido obeticólico a partir de un compuesto de fórmula general (Ia) y fórmula general (I)

Los compuestos de fórmula general (Ia) y de fórmula general (I) son útiles en la síntesis de compuestos de fórmula general (Xa) y de compuestos de fórmula general (X), respectivamente:



o una sal o una variante isotópica del mismo;

en donde

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (para la fórmula (Xa)); o

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (para la fórmula (X));

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

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

Y<sup>1</sup> es un enlace, o un grupo ligante alqueno C<sub>1-20</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>; o

Y<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>;

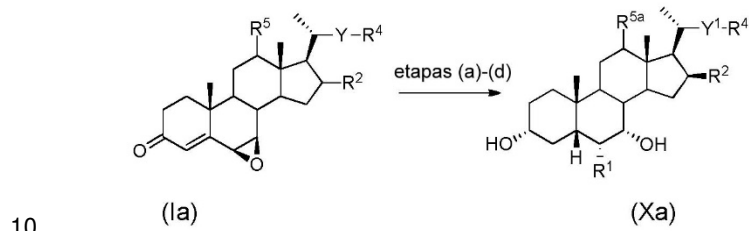
R<sup>5a</sup> es H u OH;

en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se describieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (Ia) (para fórmula (Xa)) o son como se describieron anteriormente para un compuesto de fórmula general (I) (para fórmula (X)).

Los compuestos de fórmula general (Xa) y de fórmula (X) son potentes agonistas de FXR y TGR5 e incluyen ácido obetícolico, que es un compuesto de las fórmulas (Xa) y (X) en el que R<sup>1</sup> es etilo, R<sup>2</sup> y R<sup>5a</sup> son ambos H, Y<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y R<sup>4</sup> es C(O)OH.

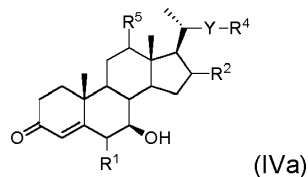
- 5 Los compuestos de fórmula general (Ia) o los compuestos de fórmula general (I) se pueden convertir en los compuestos de fórmula general (Xa) o los compuestos de fórmula general (X), respectivamente, en un procedimiento de 4 etapas a través de los compuestos intermedios de las fórmulas generales (IVa), (IV), (Va), (V), (VIa) y (VI) como se describe a continuación.

En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Xa) a partir de un compuesto de fórmula (Ia):



comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

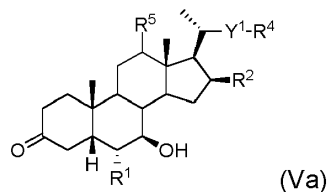
(a) alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (Ia) con un reactivo organometálico para dar un compuesto de fórmula general (IVa):



- 15 en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (Xa);

e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

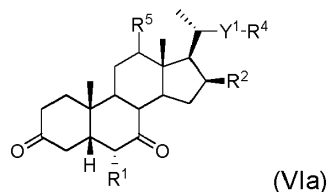
(b) reducir el compuesto de fórmula general (IVa) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (Va):



- 20 en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

(c) oxidar el compuesto de fórmula general (Va) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (VIa):



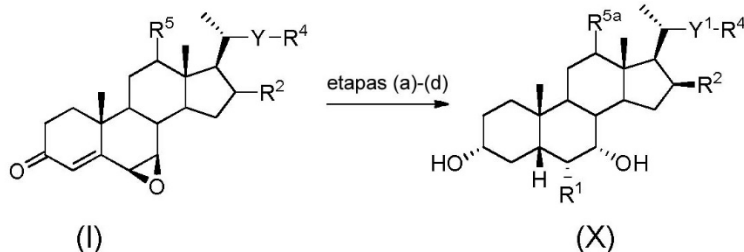
- 25 en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Ia);

(d) reducción del compuesto de fórmula general (VIa) usando un agente reductor adecuado y, donde R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> es un OH

protegido, eliminación del grupo o de los grupos protectores, para dar un compuesto de fórmula general (Xa) como se definió anteriormente, en donde la eliminación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción.

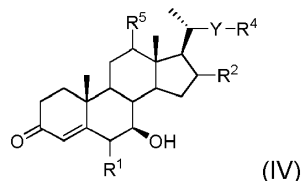
En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (X) a partir de un compuesto de fórmula (I):



5

comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

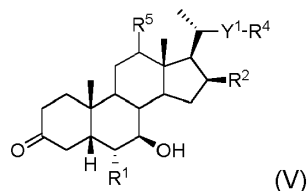
(a) alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (I) con un reactivo organometálico para dar un compuesto de fórmula general (IV):



10 en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula (X);

e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

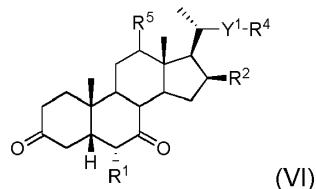
(b) reducir el compuesto de fórmula general (IV) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (V):



15 en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (X);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

(c) oxidar el compuesto de fórmula general (V) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (VI):



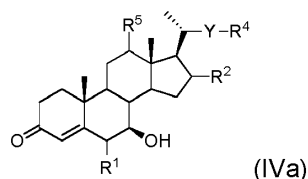
20 en donde R<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula (X);

y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula general (I);

(d) reducción del compuesto de fórmula general (VI) usando un agente reductor adecuado y, donde R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> es un OH protegido, eliminación del grupo o de los grupos protectores, para dar un compuesto de fórmula general (X) como se definió anteriormente, en donde la eliminación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción.

25 En el ejemplo 6 se muestra un ejemplo de la etapa (a) y en el ejemplo 7 se muestra un ejemplo de la etapa (b) y en el ejemplo 8 se muestra un ejemplo de la etapa (c).

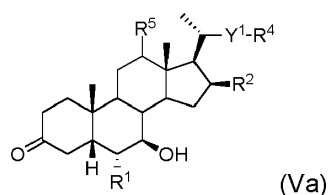
En una realización se proporciona un compuesto de fórmula general (IVa):



en donde  $R^1$  es como se define para un compuesto de fórmula (Xa);

5 e Y,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para un compuesto de fórmula general (Ia). En el compuesto de fórmula general (IVa) adecuadamente  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , CN, azida,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $NR^{10}SO_2R^{11}$  o tetrazol.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula general (Va):



en donde  $R^1$  e  $Y^1$  son los definidos para un compuesto de fórmula (Xa);

10 y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para un compuesto de fórmula general (Ia). En el compuesto de fórmula general (Va) adecuadamente  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , CN, azida,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $NR^{10}SO_2R^{11}$  o tetrazol.

15 El éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (un compuesto de fórmula (V)/(Va) preparado como se describió anteriormente (etapas (a) y (b)) puede usarse en la síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico, el isómero 7-beta-hidroxi del ácido obeticolico (AOC). Esto se describe en el ejemplo 21.

Los compuestos de fórmula general (Xa) y de fórmula general (X) son potentes agonistas de FXR y TGR5 e incluyen, en particular, compuestos en los que  $R^1$  es etilo. También se incluyen los siguientes:

- Compuestos en los que  $R^4$  es  $C(O)OH$ , por ejemplo:

20 • ácido obeticolico, que es un compuesto de fórmula (Xa)/(X) en la que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  y  $R^{5a}$  son ambos H,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^4$  es  $C(O)OH$ ; y

• el compuesto de fórmula (Xa)/(X) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  y  $R^{5a}$  son ambos H,  $Y^1$  es  $-CH_2CH(CH_3)-$  y  $R^4$  es  $C(O)OH$ ; y

• el compuesto de fórmula (Xa)/(X) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  es H,  $R^{5a}$  es OH,  $Y^1$  es  $-CH_2CH(CH_3)-$  y  $R^4$  es  $C(O)OH$ .

- Compuestos en los que  $R^4$  es  $OSO_3H$  o una sal del mismo, por ejemplo:

25 • el compuesto de fórmula (Xa)/(X) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  y  $R^{5a}$  son ambos H,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^4$  es  $OSO_3H$  o una sal del mismo; y

• el compuesto de fórmula (Xa)/(X) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  es H,  $R^{5a}$  es OH,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2CH_2-$  y  $R^4$  es  $OSO_3H$  o una sal del mismo; y

• el compuesto de fórmula (Xa)/(X) en el que  $R^1$  es etilo,  $R^2$  es OH,  $R^{5a}$  es H,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^4$  es  $OSO_3H$  o una sal del mismo.

30 En los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (Xa), (IVa), (Va) y (VIa) y de fórmula general (I), (X), (IV), (V) y (VI), más valores adecuados para  $R^4$  son los definidos para la fórmula general (Ia) y la fórmula general (I), respectivamente.

En algunos compuestos de las fórmulas generales (Xa), (Va) y (VIa) o de las fórmulas generales (X), (V) y (VI),  $Y^1$  es un enlace.

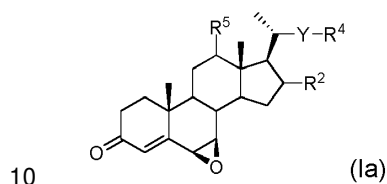
35 En otros compuestos de las fórmulas generales (Xa), (Va) y (VIa) o de las fórmulas generales (X), (V) y (VI),  $Y^1$  es un grupo ligador de alqueno  $C_{1-15}$ , más adecuadamente grupo ligador alqueno  $C_{1-12}$ ,  $C_{1-10}$  o  $C_{1-8}$  y está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^3$  como se definió anteriormente. Normalmente, cada  $R^3$  es independientemente halo,  $OR^8$  o  $NR^8R^9$ ; donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo, especialmente H o metilo.

En algunos compuestos adecuados de las fórmulas generales (Xa), (Va) y (VIa) o de las fórmulas generales (X), (V) y (VI), Y<sup>1</sup> es un ligador de alquileo C<sub>1-15</sub> o de alqueniлено C<sub>2-15</sub> no sustituido, más adecuadamente alquileo C<sub>1-12</sub>, alquileno C<sub>1-10</sub> o alquileo C<sub>1-8</sub>, o alqueniлено C<sub>2-12</sub>, alqueniлено C<sub>1-10</sub> o alqueniлено C<sub>1-8</sub>.

- 5 En compuestos adecuados de las fórmulas generales (Ia), (Xa), (IVa), (Va) y (VIa) o de las fórmulas generales (I), (X), (IV), (V) y (VI), R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>6</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, metilo o etilo, especialmente H o metilo. Más adecuadamente, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido.

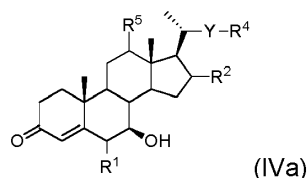
Etapas (a)

Los compuestos de fórmula general (IVa) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (Ia):

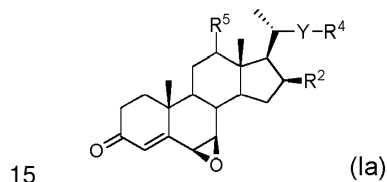


en donde R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son como se definieron anteriormente;

por alquilación selectiva con un reactivo organometálico, para dar un compuesto de fórmula:

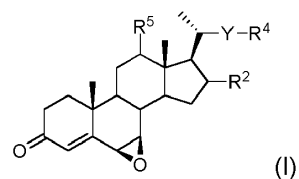


De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (Ia) es



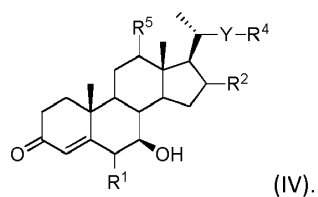
en donde R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son como se definieron anteriormente.

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

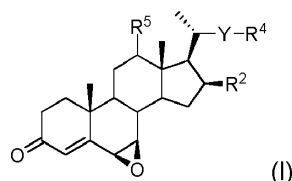


en donde R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son como se definieron anteriormente;

- 20 por alquilación selectiva con un reactivo organometálico, para dar un compuesto de fórmula:



De forma adecuada, el compuesto de fórmula general (I) es



en donde  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definieron anteriormente.

Los reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de Gilman formados por reacción de un compuesto de alquil-litio de fórmula (XXI):



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

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

La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, otros éteres como éter dietílico o una mezcla de los mismos.

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

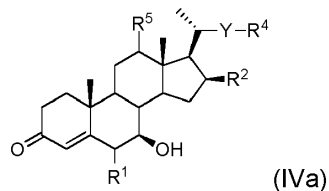
15 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo un éter como THF, 2-metil THF, metil *tert*-butil éter (TBME), dietil éter. Sorprendentemente, la temperatura de reacción no es particularmente significativa y aunque en algunos casos la reacción se puede llevar a cabo a temperatura reducida, por ejemplo a un valor entre aproximadamente  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , también se ha llevado a cabo con éxito a temperaturas más altas de hasta aproximadamente  $55\text{ }^\circ\text{C}$ .

20 El método es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula general (IVa) o compuestos de fórmula general (IV) en los que  $R^4$  es  $\text{C(O)OR}^{10}$  a partir de compuestos de fórmula general (Ia) o de compuestos de fórmula general (I), respectivamente, donde  $R^4$  también es  $\text{C(O)OR}^{10}$ , donde  $R^{10}$  es como se definió anteriormente, pero es especialmente H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o bencilo.

25 Los compuestos de fórmula general (IVa) o de fórmula general (IV) con otros grupos  $R^4$  se pueden preparar a partir de los compuestos anteriores de fórmula general (Ia) o compuestos de fórmula general (I), respectivamente, mediante métodos que son familiares para los expertos en la técnica, como se describe a continuación.

Un método representativo para formar un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula general (IV) se describe en el ejemplo 6, el ejemplo 10 y el ejemplo 52.

En una realización, el compuesto de fórmula (IVa) es:

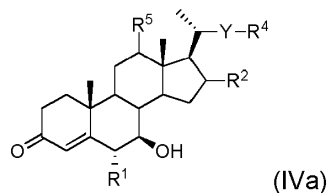


30

en donde  $R^1$  es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (Xa);

e Y,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (Ia).

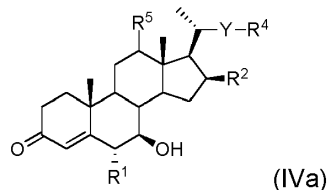
En una realización, el compuesto de fórmula (IVa) es:



en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (Xa);

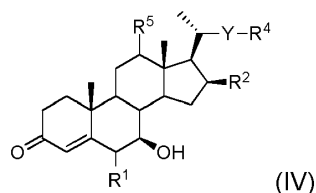
e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (Ia).

En una realización, el compuesto de fórmula (IVa) es:



- 5 en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (Xa) e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (Ia).

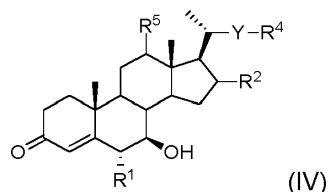
En una realización, el compuesto de fórmula (IV) es:



en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (X);

- 10 e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (I).

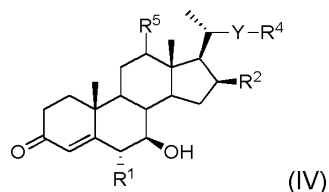
En una realización, el compuesto de fórmula (IV) es:



en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (X);

e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (I).

- 15 En una realización, el compuesto de fórmula (IV) es:



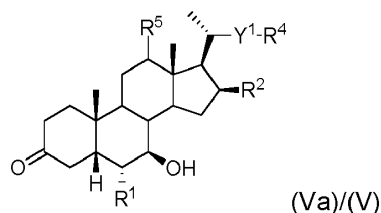
en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente para compuestos de fórmula general (X) e Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula general (I).

Etapa (b)

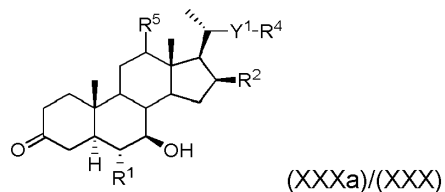
- 20 La conversión del compuesto de fórmula general (IVa) o del compuesto de fórmula general (IV) en el compuesto de fórmula general (Va) o en el compuesto de fórmula general (V) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación, habitualmente hidrogenación catalítica. Los catalizadores adecuados para la hidrogenación catalítica incluyen un catalizador de paladio/carbono, paladio / carbonato cálcico, paladio / óxido de aluminio, platino/paladio o níquel Raney. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico, que puede ser un disolvente alcohólico como metanol, etanol o isopropanol; acetato de etilo; piridina; ácido acético; ciclopentil metil éter (CPME), acetonitrilo (MeCN) o *N,N*-dimetilformamida (DMF). El disolvente orgánico se puede mezclar opcionalmente con un codisolvente como acetona o agua y/o también se puede añadir una base como trietilamina.
- 25

La elección del catalizador y el disolvente afecta a la proporción del producto requerido de fórmula general (Va) o

fórmula general (V):



a su isómero de fórmula general (XXXa) o fórmula general (XXX):



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

Los disolventes y catalizadores particularmente adecuados usados para la reacción incluyeron una mezcla de DMF y MeCN con un catalizador de paladio / carbonato cálcico y DMF con un catalizador de paladio/carbono.

- 10 La hidrogenación de un compuesto de fórmula (IVa) o un compuesto de fórmula (IV) también reducirá cualquier enlace alqueno, si está presente, en el ligador Y.

Un método representativo para formar un compuesto de fórmula general (Va) o un compuesto de fórmula general (V) se describe en el ejemplo 7, el ejemplo 11 y el ejemplo 53.

Etapa (c)

- 15 La reacción de oxidación de un compuesto de fórmula general (Va) a un compuesto de fórmula general (VIa) o de un compuesto de fórmula general (V) a un compuesto de fórmula general (VI) se puede llevar a cabo usando cualquier método adecuado. Un método adecuado es una oxidación de periodinano (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona) de Dess-Martin, que puede llevarse a cabo en un disolvente clorado tal como como cloroformo o diclorometano a una temperatura de aproximadamente 15 °C a 25 °C, de manera adecuada a temperatura ambiente.

- 20 Un método de oxidación alternativo es la oxidación usando un hipoclorito, por ejemplo hipoclorito de sodio, en condiciones ácidas, por ejemplo proporcionado por ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente acuoso y a una temperatura de 0 °C a 15 °C, más habitualmente de aproximadamente 0 °C a 10 °C.

- 25 Otros métodos de oxidación incluyen una reacción de Jones usando dicromato de sodio o, más usualmente, trióxido crómico en ácido sulfúrico diluido. Se sabe que este procedimiento es fiable para la conversión limpia de grupos hidroxilo de ácidos biliares en los correspondientes cetoderivados (Bortolini *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5802).

Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo usando TEMPO ((2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxi) o un derivado del mismo.

Un ejemplo representativo de tal procedimiento se describe en el ejemplo 8, el ejemplo 12 y el ejemplo 54.

- 30 Etapa (d)

- En la reducción de un compuesto de fórmula general (VIa) o un compuesto de fórmula general (VI) para formar un compuesto de fórmula general (Xa) o un compuesto de fórmula (X), respectivamente, se utiliza un agente reductor que normalmente es un hidruro, tal como borohidruro de sodio que puede usarse en un disolvente tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua. Normalmente, esta reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una base fuerte como hidróxido de sodio o potasio y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 110 °C, más habitualmente de 60 °C a 100 °C. Un compuesto de fórmula general (Xa) o un compuesto de fórmula (X) en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH puede producirse mediante la reducción de un compuesto en el que R<sup>4</sup> es C(O)OH.

- 40 El procedimiento incluye además una o más etapas opcionales de convertir compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IVa), (Va), (VIa) y (Xa) en otros compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IVa), (Va), (VIa) y (Xa), o una o más etapas opcionales de convertir compuestos de las fórmulas generales (I), (IV), (V), (VI) y (X) en otros compuestos de

las fórmulas generales (I), (IV), (V), (VI) y (X).

Las etapas opcionales consisten en hacer reaccionar las cadenas laterales de los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IVa), (Va), (VIa) y (Xa) o de los compuestos de las fórmulas generales (I), (IV), (V), (VI) y (X) como se describe a continuación para llegar a compuestos con restos Y y/o R<sup>4</sup> alternativos.

- 5 Cabe señalar que las realizaciones descritas anteriormente con respecto a diferentes grupos R se aplican igualmente a las realizaciones del procedimiento que se acaban de describir.

#### Conversiones de cadenas laterales

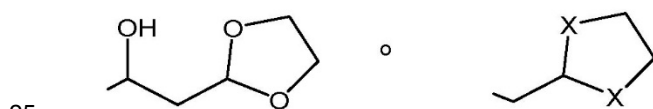
- 10 Los diversos grupos Y-R<sup>4</sup> de las cadenas laterales de los compuestos de las fórmulas (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) se pueden preparar usando etapas de conversión que son bien conocidas por el experto, p. ej., por reacciones que implican un ácido carboxílico de cadena lateral, éster, OH o grupo OH protegido. También se pueden preparar análogos de los compuestos de las fórmulas (Va), (VIa), (V), (VI) y (X), en los que una cadena lateral Y<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> saturada se convierte en una cadena lateral Y-R<sup>4</sup> insaturada, mediante estos métodos como se describe con más detalle a continuación.

- 15 En la figura 1 se muestra la conversión de un compuesto de fórmula general (IIa) o de fórmula general (II) en el que la cadena lateral es -CH<sub>2</sub>OH en otros compuestos de fórmula general (IIa) o de fórmula general (II), respectivamente, con diferentes cadenas laterales.

Tales reacciones son igualmente aplicables a compuestos de las fórmulas generales (Ia), (I), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa)-(XIa) y (IV)-(XI), cuando sea apropiado (es decir, cuando sea químicamente sensible).

- 20 Como se muestra en la figura 1, un compuesto de fórmula general (IIa) o un compuesto de fórmula general (II) en donde Y-R<sup>4</sup> es CH<sub>2</sub>-OH se puede preparar a partir de un esteroide vegetal como el estigmasterol.

Como se muestra en la figura 1, un compuesto de fórmula general (IIa) o un compuesto de fórmula general (II) con la cadena lateral -CH<sub>2</sub>OH se puede convertir en compuestos de fórmula general (IIa) o de fórmula general (II) con cadenas laterales que incluyen -CH<sub>2</sub>-9-borabicyclo[3.3.1]nonilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH[B(alquilo)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>CH[C(O)OEt]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, =CH<sub>2</sub>, -C(O)H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OTBDMS, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OMs,



donde X es O o S

el alquilo puede ser alquilo C<sub>1-6</sub> y Et es etilo; y también grupos miméticos de ácido carboxílico que incluyen -C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>.

- 30 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de fórmula general (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) con una cadena lateral Y-OH (en donde Y es Y<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub> e Y<sup>2</sup> es como se definió anteriormente para Y, excepto que tenga una longitud más corta en al menos un carbono) se pueden convertir en compuestos en los que la cadena lateral es -Y<sup>2</sup>-C(O)H por oxidación, por ejemplo usando cloruro de oxalilo adecuadamente en presencia de dimetilsulfóxido y una base tal como trietilamina. Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo usando periodinano de Dess-Martin como se muestra en el ejemplo 27.

- 35 En compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y compuestos de fórmula general (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es -Y<sup>2</sup>-C(O)H, la cadena lateral se puede extender, por ejemplo usando una olefinación con un compuesto de fórmula general (XXII):



- 40 donde Y<sup>3</sup> es como se define para Y en la fórmula general (Ia) y la fórmula general (IIa) o Y en la fórmula general (I) y la fórmula general (II) excepto que puede tener una cadena carbonada más corta de modo que el ligador Y de fórmula general (Ia) y la fórmula general (IIa) o de fórmula general (I) y la fórmula general (II) puede ser un resto -Y<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y<sup>3</sup>-, donde Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> son como se definen para Y excepto que son más cortos en longitud, en donde R<sup>27</sup> es adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo, para dar un compuesto en el que la cadena lateral es Y<sup>2</sup>-CH=CH-Y<sup>3</sup>-C(O)OR<sup>27</sup>. Una reacción de olefinación usando (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>Y<sup>3</sup>C(O)OR<sup>27</sup> también se puede usar.

- 45 La olefinación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 15 °C a 25 °C, adecuadamente a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano.

Estos compuestos pueden, a su vez, convertirse en compuestos en los que R<sup>4</sup> es el grupo mimético C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> del ácido carboxílico, en donde R<sup>10</sup> es como se definió anteriormente, por reacción con:



en donde  $\text{R}^{10}$  es como se definió anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI).

5 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que el grupo en la posición  $\text{R}^4$  es OH se pueden proteger con un grupo protector sililo. Esto se puede lograr mediante la reacción con (XXIII) como se describe a continuación, típicamente en un disolvente orgánico y en presencia de una base, por ejemplo imidazol o trietilamina. Tal reacción se muestra en el ejemplo 22.



10 en donde,  $\text{R}^{16}$  es como se definió anteriormente y  $\text{X}^1$  es un grupo saliente, por ejemplo un haluro tal como cloruro o un grupo saliente sulfonato tal como trifluorometanosulfonato (triflato), metanosulfonato (mesilato) o toluenosulfato (tosilato).

15 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es OH también pueden convertirse en compuestos en los que  $\text{R}^4$  es un sulfonato, por ejemplo metanosulfonato o toluenosulfonato, por reacción con un haluro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Tal reacción se muestra en el ejemplo 13. Alternativamente, pueden convertirse en compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o en compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en las que  $\text{R}^4$  es halo, por ejemplo bromo, por reacción con un agente halogenante, p. ej., un agente bromante tal como tetrabromuro de carbono como se ilustra en el ejemplo 30 o *N*-bromosuccinimida, como se ilustra en el ejemplo 35.

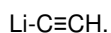
20 Dichos compuestos de sulfonato o haluro se pueden convertir en compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es ciano por reacción con una sal de cianuro, por ejemplo cianuro de sodio o potasio (véase el ejemplo 35). Alternativamente, la reacción con acetonitrilo en presencia de una base como *n*-butilitio conduce a una reacción de alargamiento de cadena de modo que, por ejemplo una cadena lateral  $-\text{CH}_2\text{-O-metanosulfonilo}$  o  $-\text{CH}_2\text{-Br}$  se convierte en una cadena lateral  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$ . Tal reacción se muestra en el ejemplo 33.

Los compuestos con una cadena lateral de sulfonato también se pueden convertir en compuestos en los que  $\text{R}^4$  es nitro por reacción con nitrometano en presencia de una base como carbonato de sodio o potasio.

30 Los compuestos de las fórmulas (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $\text{Y}^2\text{-C(O)OH}$  o un éster del mismo se pueden convertir en compuestos en los que la cadena lateral es  $\text{Y}^2\text{-CH=CH}_2$  por reacción con  $\text{PhI(OAc)}_2$  en presencia de acetato de cobre (II) usando un procedimiento similar a la reacción de Hunsdiecker (ver *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 404-407 y V. C. Edelsztein *et al. Tetraedron*, 2009, 65, 3615-3623). Tales compuestos con cadena lateral  $-\text{Y}^2\text{-CH=CH}_2$  a su vez se pueden oxidar usando, por ejemplo, tetróxido de osmio, como se describe en *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 404-407 para dar un compuesto en el que la cadena lateral es  $-\text{Y}^2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$ . Tales compuestos pueden oxidarse a compuestos en los que la cadena lateral es  $\text{Y}^2\text{-CH(OH)-C(O)H}$ , que luego pueden protegerse como un 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano por reacción con 1,3-propanodiol o 1,2-etanodiol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido toluenosulfónico. Pueden usarse reacciones similares para preparar los ditioacetales cíclicos equivalentes y los aminaes cíclicos.

40 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) con cadena lateral  $-\text{Y-CH=CH}_2$  también se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto con cadena lateral  $-\text{Y-C}\equiv\text{CH}$ , típicamente mediante hidrogenación sobre un catalizador de paladio, adecuadamente catalizador Lindlar, como se muestra en la figura 1.

45 Los compuestos de las fórmulas (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) con cadena lateral  $-\text{Y-C}\equiv\text{CH}$  pueden prepararse a partir de compuestos con cadena lateral  $\text{Y-X}$ , donde X es un grupo halo, particularmente bromo, por reacción con un reactivo organometálico, por ejemplo:



50 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral  $-\text{Y-R}^4$  es  $-\text{CH}_2\text{-OH}$  también se pueden convertir en compuestos en los que la cadena lateral es  $=\text{CH}_2$ . Esto se puede lograr mediante una reacción de eliminación en la que el compuesto que tiene la cadena lateral  $-\text{Y-R}^4$  es  $-\text{CH}_2\text{-OH}$  se hace reaccionar con un ácido como ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido toluenosulfónico como se muestra en la figura 1. Se puede usar una reacción similar para convertir un compuesto con cadena lateral  $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-OH}$  en un compuesto con cadena lateral  $-\text{Y}^2\text{-C=CH}_2$ . Alternativamente, los compuestos en los que la cadena lateral es  $=\text{CH}_2$  se pueden preparar oxidando  $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-OH}$  a  $\text{Y}^2\text{-CH(O)}$  y luego convirtiéndolo en un alqueno usando una reacción de olefinación.

55

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) con cadena lateral  $Y-C\equiv CH$ ,  $=CH_2$  o  $-Y^2-C=CH_2$  pueden reaccionar con un borano de fórmula:



- 5 para dar compuestos en los que la cadena lateral es  $-Y-CH_2-C(BR^{10}R^{11})_2$ ,  $-CH_2-BR^{10}R^{11}$  o  $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$ , respectivamente. Un ejemplo de esta reacción se muestra en la figura 1.

Los compuestos de las fórmulas (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $-CH_2-BR^{10}R^{11}$  o  $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$  se pueden hacer reaccionar con, por ejemplo, ácido fenoxiacético para dar un compuesto correspondiente en el que la cadena lateral es  $-CH_2-C(O)OH$  o  $-Y^2-CH_2-C(O)OH$ .

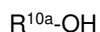
Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $-CH[C(O)OR^{10}]_2$  pueden prepararse a partir de compuestos en los que  $R^4$  es halo, por ejemplo bromo, por reacción con un éster de malonato en presencia de una base tal como hidruro de sodio, como se muestra en la figura 1. Una reacción de este tipo se ilustra en el ejemplo 32.

15 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es un éster de malonato  $-CH[C(O)OR^{10}]_2$  se pueden calentar en condiciones ácidas o básicas para dar compuestos en los que  $R^4$  es  $CH_2C(O)OH$ .

Los compuestos de fórmula general (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) y los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $-Y-C(O)OH$  también pueden convertirse en compuestos en los que la cadena lateral es  $-Y-C(O)-CH_2-N_2$  por reacción con fosgeno para formar el cloruro de ácido, seguido de reacción con diazometano.

El diazometano puede formarse *in situ* usando métodos convencionales, p. ej. el tratamiento de *N*-nitroso-*N*-metilurea con hidróxido de sodio o potasio acuoso en éter dietílico. De manera adecuada, el diazometano se usa en exceso, típicamente en una cantidad mayor que 2 equivalentes en comparación con el cloruro de ácido. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, tolueno o una mezcla de los mismos. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  a  $15\text{ }^\circ\text{C}$ , típicamente ( $0$  a  $10$ )  $^\circ\text{C}$ .

El compuesto con cadena lateral  $-Y-C(O)-CH_2-N_2$  puede tratarse con un compuesto de plata acuoso, por ejemplo nitrato de plata, a temperatura elevada y en presencia de un alcohol de fórmula:



30 en donde  $R^{10a}$  es como se define para  $R^{10}$  en la fórmula general (Ia) o en la fórmula general (I) excepto que no es H. Más adecuadamente,  $R^{10a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o bencilo. En estas condiciones, el compuesto se somete a una transposición de Wolff para dar un compuesto en el que la cadena lateral es  $-Y-CH_2-C(O)OR^{10a}$  y, por lo tanto, esta secuencia se puede usar para alargar la cadena lateral.

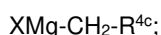
Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $Y-C(O)OH$  pueden convertirse en compuestos en los que la cadena lateral es  $-Y^2-CH_2-CN$  por reacción con nitrito de sodio en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético (C. D. Schteingart y A. T. Hofmann, *Journal of Lipid Research*, 1988, 29, 1387-1395; Valentina Sepe *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 5187-5194).

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $Y^2-C(O)H$  (donde  $Y^2$  es como se definió anteriormente para  $Y$ , excepto que tiene una longitud más corta en un carbono) se pueden convertir en compuestos en los que la cadena lateral es  $-Y-CH(XR^{10})(XR^{11})$ , donde  $Y$  es  $-Y^2-CH_2-$ , por ejemplo  $-Y^2-CH(OR^{10})(OR^{11})$  o  $-Y^2-CH(SR^{10})(SR^{11})$ , donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con los átomos a los que están unidos se unen para formar un grupo cíclico. Esto se puede lograr haciendo reaccionar el compuesto en el que la cadena lateral es  $Y^2-C(O)H$  con un compuesto de fórmula:



donde  $X^3$  es O, S o NH y  $p$  es un valor de 1 a 4, pero normalmente es 2 o 3, o con una versión protegida de dicho compuesto, por ejemplo en el que los grupos OH o SH están protegidos con trimetilsililo como se muestra en el ejemplo 28.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $Y^2-C(O)H$  también se pueden convertir en compuestos con cadena lateral  $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(R^{10})(OR^{11})$  o  $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(SR^{10})(SR^{11})$  por reacción con un reactivo organometálico apropiado, típicamente un reactivo de Grignard de fórmula:



donde X es halo, típicamente bromo, y  $R^{4c}$   $-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$  o  $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$ .

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$  se pueden convertir en compuestos en los que la cadena lateral es  $-\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$  por reacción con un ácido. Después de esto, el aldehído se puede oxidar para dar un ácido carboxílico y/o el enlace alqueno se puede reducir mediante hidrogenación para dar una cadena lateral saturada en la que Y es  $-\text{Y}^2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $-\text{N}_3$  pueden prepararse a partir de compuestos de (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) y (IVa)-(XIa) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI), respectivamente, en las que  $R^4$  es un grupo saliente como toluenosulfonato, metanosulfonato o compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en las que  $R^4$  es halo (por ejemplo bromo) o un grupo saliente sulfonilo tal como toluenosulfonato o metanosulfonato, por reacción con azida de sodio. Esto se ilustra en el ejemplo 34.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) y (IV)-(XI) en las que  $R^4$  es  $\text{NH}_2$  pueden obtenerse por reducción de compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) y (IVa)-(XIa) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI), respectivamente, en los que  $R^4$  es azida, como se ilustra en el ejemplo 34.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$  pueden prepararse a partir de compuestos en los que  $R^4$  es  $\text{NH}_2$  usando una reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula:



en donde  $\text{R}^{10}$  es como se definió anteriormente;

en presencia de un reactivo como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI).

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es tetrazol-5-ilo se pueden preparar a partir de compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IV)-(XI) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI), respectivamente, en los que  $R^4$  es CN por reacción con azidotrimetilsilano/dibutylestannona o  $\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ , como se describe en el documento US2016/0145295. Alternativamente, el compuesto en el que  $R^4$  es CN se puede hacer reaccionar con azida sódica en presencia de un ácido. Por ejemplo,  $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$  en tolueno/DMF (*Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, 6, 4108) o  $\text{NaN}_3/\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$  en DMF (Brown *et al.*; *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12, 3171). Alternativamente, un compuesto en el que  $R^4$  es azida se puede hacer reaccionar con un compuesto de cianuro adecuado, por ejemplo cianuro de tosilo, en condiciones reductoras para dar un compuesto en el que  $R^4$  es tetrazol-1-ilo.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es aminotetrazol se pueden preparar a partir de un compuesto en el que el grupo en la posición  $R^4$  es mesilo por reacción con 5-aminotetrazol.

Los compuestos de fórmula general (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que la cadena lateral es  $-\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$  también se pueden convertir en compuestos  $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  por aminación reductora usando un agente reductor como un hidruro, borohidruro o cianoborohidruro (por ejemplo, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) y una amina de fórmula:



donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son los definidos anteriormente.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$  pueden convertirse en un compuesto de la misma fórmula general, en la que  $R^4$  es  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{OR}^{10}$ ,  $\text{OSi}(\text{R}^{13})_3$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{10}$ ,  $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$ , halo, CN,  $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ ,  $\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ ,  $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$ ,  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$  o  $\text{CH}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$ , azida o un grupo mimético de ácido carboxílico como tetrazol.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $\text{SO}_3\text{R}^{10}$  pueden sintetizarse a partir de compuestos en los que  $R^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  por los métodos explicados en los documentos WO2008/002573, WO2010/014836 y WO2014/066819.

Así, un compuesto de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $R^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  puede reaccionar primero con un cloruro de alcanóilo  $\text{C}_{1-6}$  o de benzoílo o con un anhídrido alcanóico  $\text{C}_{1-6}$  para proteger cualquier grupo OH. El compuesto

- 5 protegido se puede hacer reaccionar luego con un agente reductor tal como un hidruro, adecuadamente hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio para reducir el grupo ácido carboxílico a OH. El grupo alcohol puede ser reemplazado por un halógeno, por ejemplo bromo o yodo, usando el método de trifenilfosfina/imidazol/halógeno descrito por Classon *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6126-6130. El compuesto halogenado se puede hacer reaccionar luego con sulfito de sodio en un disolvente alcohólico para dar un compuesto con un sustituyente  $\text{SO}_3\text{Na}^+$ .
- 10 Un compuesto de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es  $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$  se puede obtener haciendo reaccionar el alcohol obtenido reduciendo el ácido carboxílico protegido como se describió anteriormente con ácido clorosulfónico en presencia de una base tal como trietilamina para producir la sal de trietilamina protegida. Los grupos protectores se pueden eliminar usando hidrólisis básica como se describió anteriormente. La reducción del ácido carboxílico seguida de la reacción del alcohol resultante con un cloruro de sulfonilo produce un compuesto de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en las que  $\text{R}^4$  es  $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ .
- 15 Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  se pueden preparar a partir del ácido carboxílico por reacción con una amina de fórmula  $\text{H-NR}^{10}\text{R}^{11}$  en un disolvente adecuado con calentamiento. Los compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) y (IVa)-(XIa) o los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  u  $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$  también pueden prepararse mediante métodos similares a los descritos por Festa *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 8477-8495.
- 20 Un ejemplo de esto es la síntesis de compuestos de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  o sus sales de compuestos de la misma fórmula general en la que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  por reacción con taurina o glicina, respectivamente, en presencia de un reactivo de acoplamiento como cloroformiato de iso-butilo y una base como trietilamina.
- 25 Un análogo de un compuesto de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en los que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  puede obtenerse por reducción de un compuesto en el que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$  usando un equivalente de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) para obtener un aldehído en el que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{H}$  (ver, por ejemplo, el documento WO2011/014661).
- 30 Alternativamente, el aldehído se puede preparar por oxidación de un compuesto protegido en el que  $\text{R}^4$  es OH preparado como se describió anteriormente. La oxidación puede ser una oxidación de Swern llevada a cabo usando cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido seguido de trietilamina (ver, por ejemplo, Xiang-Dong Zhou *et al.*, *Tetrahedron*, 2002, 58, 10293-10299). Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo usando un agente oxidante como el clorocromato de piridinio (CCP) como se describe en Carnell *et al.* (*J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2700-2707).
- 35 Un análogo de un compuesto de las fórmulas generales (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) y (IVa)-(XIa) o un análogo de un compuesto de las fórmulas generales (I), (II), (IIIx), (IIIy) y (IV)-(XI) en las que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  donde  $\text{R}^{10}$  es diferente al hidrógeno se puede obtener mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la reacción del aldehído en el que  $\text{R}^4$  es  $\text{C}(\text{O})\text{H}$  con un reactivo de Grignard adecuado, seguido de oxidación. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

#### Información general

- 40 La invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a los ejemplos. En los ejemplos, se usaron las siguientes abreviaturas:
- |          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| Ac       | acetilo                           |
| AcOH     | ácido acético                     |
| nBuOAc   | acetato de <i>n</i> -butilo       |
| 45 9-BBN | 9-borabicyclo[3.3.1]nonano        |
| nBuLi    | <i>n</i> -butil-litio             |
| AQDC     | ácido quenodesoxicólico           |
| CDI      | <i>N,N'</i> -carbonildiimidazol   |
| CPME     | ciclopentil metil éter            |
| 50 DBDMH | 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína |

	DCDMH	1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína
	DCM	diclorometano
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
	DEIPS	dietilisopropilsililo
5	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DYDMH	1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMDO	dimetildioxirano
	DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
10	DMIPS	dimetilisopropilsililo
	DMP	Periodinano de Dess-Martin
	DTBMS	di- <i>tert</i> -butilmetilsililo
	EDCI	1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
15	EtOH	etanol
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	FXR	receptor X farnesoide
	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol / hexafluoroisopropanol
20	HMPO	(20S)-20-hidroximetil-pregna-4-en-3-ona, también conocida como 20-hidroximetilpregn-4-en-3-ona y 3-ceto-bis-norcolenol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución (por sus siglas en inglés)
	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
	AIP	alcohol isopropílico
	ECP	en control de procedimiento
25	mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MIBK	metil isobutil cetona
	MMPP	bis(monoperoxifalato) de magnesio
30	Ms	metanosulfonilo
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	MTO	metiltrioxorenio (VII)

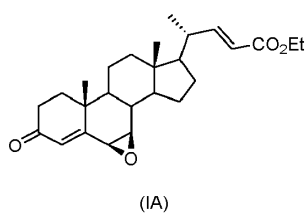
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NEt <sub>3</sub>	triethylamina
	NYS	<i>N</i> -yodosuccinimida
5	AOC	ácido obeticólico
	CCP	clorocromato de piridinio
	PEG	polietilenglicol
	PhMe	tolueno
	PMB	parametoxibencilo
10	pTSA.H <sub>2</sub> O	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico monohidrato
	ATBC	ácido tribromoisocianúrico
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBDFS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
15	ATCC	ácido tricloroisocianúrico
	TDS	texildimetilsililo
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxi
	FATE	fosfonoacetato de trietilo
	TES	triethylsililo
20	TFE	2,2,2-trifluoroetanol
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	tri-isopropilsililo
	ATYC	ácido triyodoisocianúrico
	TLC	cromatografía de capa fina (por sus siglas en inglés)
25	TMS	trimethylsililo
	TMSOTf	trifluorometanosulfonato de trimethylsililo
	TFS	trifenilsililo
	Ts	toluenosulfonilo/tosilo
	AUDC	ácido ursodesoxicólico

### 30 Ejemplos

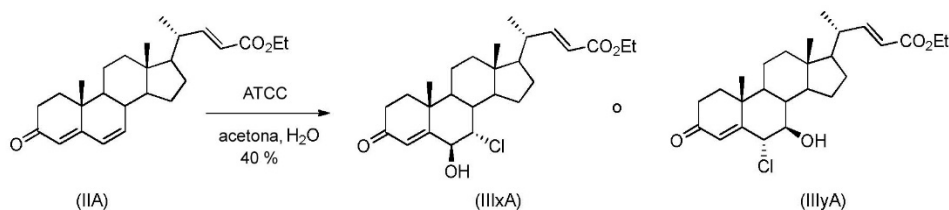
Procedimientos generales

Ejemplos 1 y 2: reacciones de epoxidación

Ejemplo 1 - Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IA) usando ATCC en acetona/H<sub>2</sub>O



5 Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-7-cloro-6-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIxA) o éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 22E)-6-cloro-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIyA)



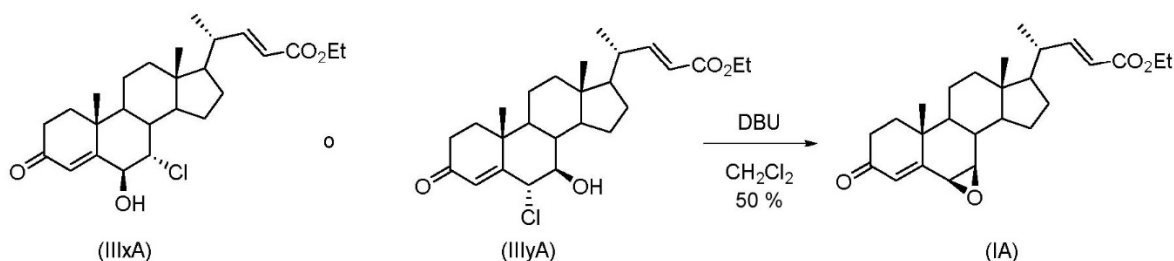
10 Se disolvió éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (2,0 g; 5,0 mmol; obtenido a partir de estigmasterol como se describe en el ejemplo 1 de la solicitud de patente número PCT/GB2015/053516; WO2016/079517A1) en acetona:H<sub>2</sub>O (12:1, 15 vol). Se añadió ATCC (0,47 g; 0,4 eq) como una sola porción y la disolución se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se filtró, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHSO<sub>3</sub> ac. al 10 % (25 mL) seguido de H<sub>2</sub>O (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-7-cloro-6-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIxA) o éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 22E)-7-hidroxi-6-cloro-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIyA) (0,89 g; 2,0 mmol) después de cromatografía en columna como un sólido aceitoso.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,8 (1H, dd,  $J$ =15,6; 9,0; C22H); 5,88 (1H, s, C4H); 5,74 (1H, d,  $J$ =15,6; C23H); 4,35 (1H, d,  $J$ =3,0; C6H), 4,19-4,14 (3H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + C7H); 2,54-1,08 (27H, m); 0,79 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 199,9; 197,1; 164,7; 154,3; 129,4; 119,2; 77,1; 63,9; 60,2; 54,8; 50,9; 44,5; 42,7; 39,6; 38,9; 37,8; 36,8; 34,2; 34,0; 27,9; 23,1; 20,6; 20,3; 19,2; 14,3; 12,3.

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M + H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>ClO<sub>4</sub> 449,2453; encontrado: 449,2425;

20 Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IA)



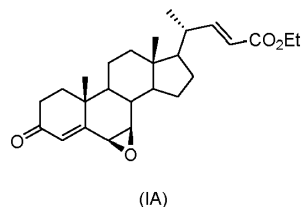
25 Se disolvió éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-7-cloro-6-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIxA) o éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 22E)-7-hidroxi-6-cloro-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IIIyA) (0,89 g; 2,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se añadió DBU (0,45 mL; 1,5 eq). La disolución se agitó durante 18 h y luego se añadió más DBU (0,15 mL; 0,5 eq). Después de agitar durante 4,5 h más, se añadió DBU (0,15 mL; 0,5 eq) y la disolución se agitó durante 19 h. La disolución se concentró a sequedad dando el compuesto del título (0,40 g; 1,0 mmol) después de la cromatografía en columna como un sólido blanquecino.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,8 (1H; dd,  $J$  = 15,6; 9,0; C22H); 6,13 (1H; s; C4H); 5,74 (1H; d,  $J$  = 15,6; C23H); 4,17 (2H; c,  $J$  = 7,1; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,35-3,33 (2H; m; C6H y C7H); 2,63-2,53 (1H; m); 2,43-2,24 (2H; m); 2,02-1,03 (23H; m); 0,76 (3H; s; CH<sub>3</sub>).

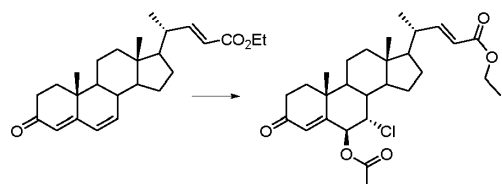
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198,2; 166,9; 163,0; 154,0; 129,3; 119,4; 60,2; 59,1; 55,7; 54,7; 52,6; 51,6; 43,7; 39,6; 39,2; 36,6; 36,1; 35,5; 34,1; 28,0; 23,8; 21,3; 19,2; 16,8; 14,3; 12,1.

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M + H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub> 413,2686; encontrado: 413,2691.

Ejemplo 2 - Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico usando ATCC en ácido acético



5 Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-acetoxi-7-cloro -3-oxo-4,22-coladien-24-oico



Se disolvió éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (1,0 g; 2,5 mmol) en AcOH (10 mL). Se añadió ATCC (235 mg) como una sola porción y la disolución se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHSO<sub>3</sub> (100 mL) seguido de H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) y disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Se aisló éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-acetoxi-7-cloro-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (454 mg, aceite amarillo) mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con gradiente de heptano:EtOAc).

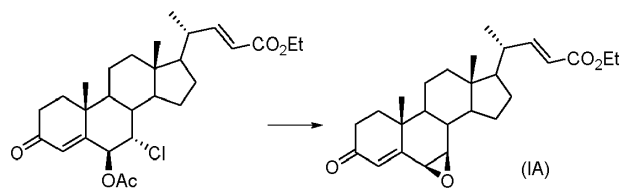
10

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,81 (1H; dd, J 15,6; 9,0; C22H); 6,02 (1H; s; C4H); 5,75 (1H; dd, J 0,7; 15,6; C23H); 5,42 (1H; d, J 3,0; C6H); 4,15 (2H; dd, J 7,1; 14,2; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,11 (1H; t apar.; J 2,8; C7H); 2,55-2,25 (3H; m); 2,14-2,00 (3H; m); 2,07 (3H; s; OAc), 1,87-1,11 (17H; m); 1,11 (3H; d, J 6,8; C21H<sub>3</sub>); 0,81 (3H; s; CH<sub>3</sub>) (ver figura 2).

15

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198,9 (C=O); 168,7 (C=O); 166,9 (C=O); 158,4 (C5); 154,0 (C22H); 131,9 (C4H); 119,3 (C23H); 76,5 (C6H); 61,2 (C7H); 60,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54,7 (CH); 50,8 (CH); 44,3 (CH); 42,6 (C); 39,6 (CH); 38,7 (CH<sub>2</sub>); 37,6 (C); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 35,0 (CH); 34,1 (CH<sub>2</sub>); 27,8 (CH<sub>2</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 21,1 (CH<sub>3</sub>C(O)); 20,5 (CH<sub>2</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 19,2 (C21H<sub>2</sub>); 14,3 (CH<sub>3</sub>); 12,4 (CH<sub>3</sub>) (ver figura 3).

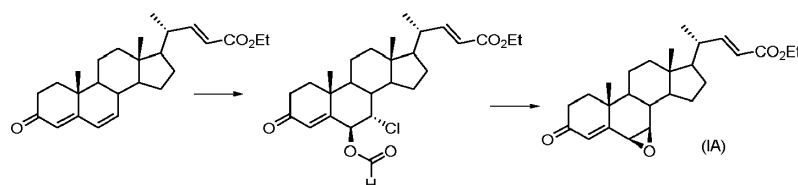
20 Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico



Se disolvió éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 22E)-6-acetoxi-7-cloro -3-oxo-4,22-coladien-24-oico (48 mg) en EtOH (5 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h, luego se filtró y se concentró al vacío para dar el  $\beta$ -epóxido bruto deseado con rendimiento cuantitativo. La identidad del producto fue confirmada por Comparación de RMN de <sup>1</sup>H y TLC con los datos obtenidos para el compuesto (IA) preparado según el ejemplo 1.

25

Ejemplo 3 - Síntesis del éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IA) usando ATCC en ácido fórmico

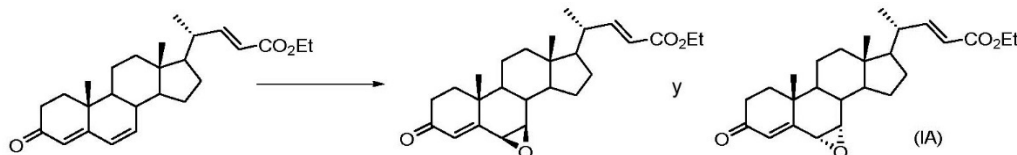


Se disolvió éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (1,0 g; 2,5 mmol) en ácido fórmico (10 mL). Se añadió ATCC (235 mg) como una sola porción y la disolución se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHSO<sub>3</sub> (100 mL) seguido de H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (10 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (698 mg;

30

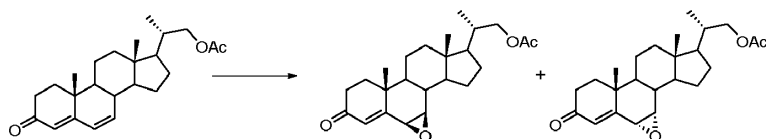
5,05 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h y luego se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con gradiente de heptano:EtOAc) dio el deseado éster etílico del ácido (6β, 7β, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (330 mg) como un sólido blanquecino. La identidad del producto fue confirmada por comparación de RMN de <sup>1</sup>H y TLC con los datos obtenidos para el compuesto (IA) preparado según el ejemplo 1.

- 5 Ejemplo 4 - Síntesis de mezcla de éster etílico del ácido (6β, 7β)- y (6α, 7α)(22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico usando DBDMH en acetona/H<sub>2</sub>O



10 A una disolución de éster etílico del ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (396 mg; 1,0 mmol) en acetona:H<sub>2</sub>O (9:1, 10 mL) a temperatura normal se añadió ácido benzoico (61 mg; 0,5 mmol) seguido de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (286 mg; 1 mmol) y la disolución se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHSO<sub>3</sub> (10 mL) y agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) y DBU (0,5 mL) y la disolución se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo (aceite de color marrón oscuro) se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con gradiente de heptano:EtOAc) para dar éster etílico del ácido (22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico como una mezcla 2:1 de (6β, 7β)- a (6α, 7α)epóxidos (relación basada en la integración de protones característicos de CH<sub>4</sub> en RMN de <sup>1</sup>H - ver figura 4) con un rendimiento del 33 % en dos etapas (137 mg; 0,33 mmol). La identidad de los productos en la mezcla fue confirmada por RMN de <sup>1</sup>H y se comparó con los datos obtenidos para el compuesto (IA) preparado según el ejemplo 1 y su isómero 6,7-alfa-epoxi, que se sintetizó previamente siguiendo a Uekawa *et al.* en *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004, 68, 1332-1337 y XXX sintetizado.

- 20 Ejemplo 5 - Síntesis de mezcla de éster etílico del ácido (6β, 7β)- y (6α, 7α)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico usando DBDMH en acetona/H<sub>2</sub>O

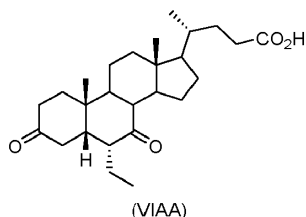


25 A una disolución de (20S)-20-acetoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (370 mg, 1,00 mmol) en acetona:H<sub>2</sub>O (12:1,5 mL) a temperatura normal, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (229 mg, 0,80 mmol) en una porción y la disolución se agitó durante 1 h. Se añadió una porción adicional de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (40 mg; 0,14 mmol) y después de 10 min la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHSO<sub>3</sub> (25 mL) y disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con gradiente de heptano:EtOAc), para dar una mezcla 1,2:1 de bromohidrininas (102 mg, 0,22 mmol) (la relación se calculó usando picos en la RMN de <sup>1</sup>H).

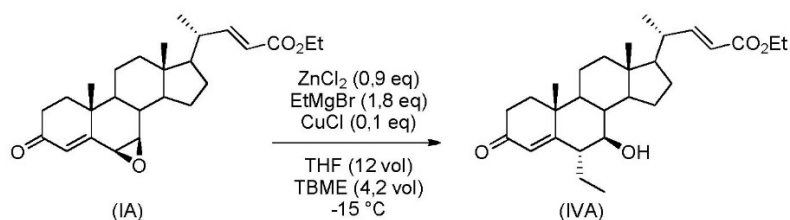
30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,95 (1H; s; C4H(a)); 5,86 (1,2H; s; C4H(b)); 4,59 (1H; d, J 2,6; C6H(a)); 4,47 (1,2H; d, J 2,8; C6H(b)); 4,30 (1,2H; t apar., J 2,7; C7H(b)); 4,10-4,04 (2,2H; m; CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc); 4,04 (1H; t apar., J 2,2; C7H(a)); 3,82-3,76 (2,2 H; m; CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc); 3,13 (1,2H; s ancho; OH(a)); 2,75 (1H; s ancho; OH(b)); 2,60-1,02 (2,2 H; m); 2,54-1,08 (57,2H; m); 0,80 (6,6 H; s; CH<sub>3</sub>).

35 La mezcla aislada de bromohidrininas (72 mg, 0,15 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), se añadió DBU (50 μL) y la disolución se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, eluyendo con gradiente de heptano:EtOAc) para dar una mezcla 1,2 :1 de (6β, 7β)- a (6α, 7α)-epóxidos con un rendimiento cuantitativo (59 mg; 0,15 mmol).

Ejemplos 6-9 - Síntesis de ácido (6α, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico (VIAA) (precursor del ácido obeticólico (AOC))



- 40 Ejemplo 6 - Síntesis del éster etílico del ácido (6α, 7β, 22E)-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IVA)



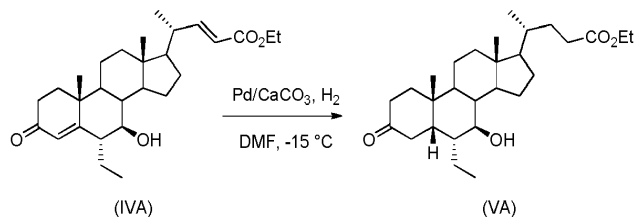
A una disolución de  $\text{ZnCl}_2$  en THF (0,7 M; 31,2 mL; 21,8 mmol; 0,9 eq) se cargó THF anhidro (40 mL) y el contenido se enfrió luego a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió una disolución de EtMgBr en THF (1,0 M; 43,5 mL; 43,5 mmol; 1,8 eq) durante 25 minutos. Se añadió CuCl sólido (240 mg; 2,6 mmol; 0,1 eq) en una porción y se añadió gota a gota una disolución de éster etílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 22*E*-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IA) (10 g; 24,2 mmol) en THF (40 mL) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , (TLC de heptano:EtOAc 1:1, visualizado por UV y revelada usando tinción de molibdato de amonio y cerio) y luego se inhibió mediante la adición gota a gota de disolución sat. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 mL). Se filtraron las sales inorgánicas, se aclararon con TBME (100 mL) y se separaron las fases del filtrado. La fase orgánica se lavó con una disolución sat. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 mL) y NaCl acuoso al 10 % (80 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , heptano:EtOAc al (0-50) %) dio el compuesto del título como un aceite incoloro que solidificó en reposo (9,6 g; rendimiento del 90 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,82 (1H; dd,  $J$  = 15,6; 9,0; C22H); 5,84 (1H; d,  $J$  = 1,6; C4H); 5,74 (1H; d,  $J$  = 15,6; C23H); 4,17 (2H; c,  $J$  = 7,1;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,13 (1H; t,  $J$  = 9,7 C7H); 2,42-2,23 (4H; m); 2,05-0,89 (26H; m); 0,91 (3H; t,  $J$  = 7,4;  $\text{CH}_3$ ); 0,77 (3H; s;  $\text{CH}_3$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 119,6; 169,1; 167,0; 154,2; 122,8; 119,3; 77,6; 60,2; 55,3; 54,1; 49,8; 48,2; 43,9; 43,1; 39,5; 39,4; 38,6; 35,3; 33,4; 28,5; 26,9; 21,5; 19,4; 18,9; 18,8; 14,3; 12,4; 10,7.

(IR)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3473, 2937, 1716, 1650, 1606.

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M + H) $^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_4$  443,3161; encontrado: 443,3155.

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

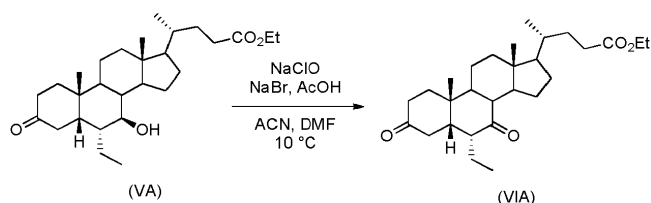


Se cargó Pd/CaCO<sub>3</sub> al 5 % (1,2 g) en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de argón seguido de una disolución de éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 22*E*-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IVA) (5,6 g) en DMF (25 mL). La mezcla se enfrió a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y el matraz se evacuó y luego se llenó con hidrógeno tres veces con agitación vigorosa. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 48 h mientras se mantenía la temperatura a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (ECP por TLC, eluyente EtOAc:heptano 1:1; visualizado con tinción de anisaldehído) luego el matraz se evacuó, se llenó con argón y se filtró y el catalizador se lavó con TBME (100 mL). El filtrado se lavó con disolución acuosa al 10 % de NaCl (3 x 50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , heptano:EtOAc al (2-30) %) dio éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (VA) con un rendimiento del 89 % (4,5 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,12 (2H; c,  $J$  = 7,1;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,23 (1H; t apar.,  $J$  = 8,4 C7H); 2,38-0,93 (37H; m); 0,85 (3H; t,  $J$  = 4,7;  $\text{CH}_3$ ); 0,71 (3 H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 212,0; 174,2; 75,1; 60,2; 56,0; 55,0; 45,2; 44,0; 43,7; 43,6; 40,1; 39,6; 37,7; 37,0; 36,6; 35,2; 34,7; 31,3; 31,0; 28,5; 26,8; 22,8; 21,9; 20,7; 18,4; 14,3; 12,2; 11,1.

Ejemplo 8 - Síntesis de éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico (VIA)



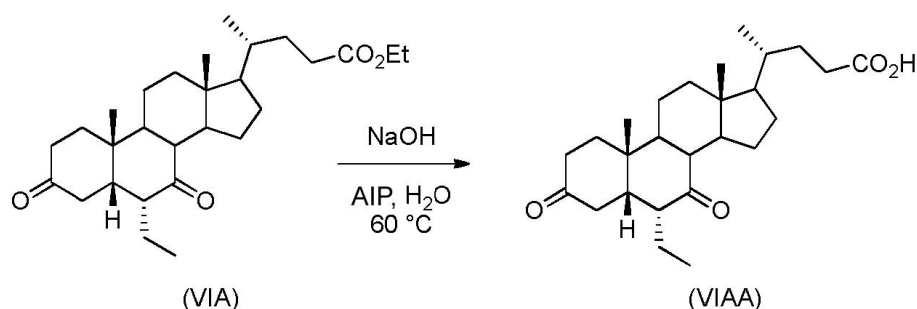
A una disolución de éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (VA) (2,4 g) en DMF (7 mL) y

CH<sub>3</sub>CN (7 mL), se añadió NaBr (111 mg) seguido de AcOH (4,8 mL) y la mezcla se enfrió a 5 °C. Se añadió gota a gota una disolución de hipoclorito de sodio (~13 % p/v; 4,5 mL) durante 15 min, luego la mezcla se agitó durante 1 h a 5 °C. Se añadió más CH<sub>3</sub>CN (20 mL) en este punto, a medida que la mezcla se volvía densa y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a temperatura normal durante 1 h, luego se añadió más cantidad de AcOH (3 mL) seguido de una adición gota a gota de hipoclorito de sodio (~13 % p/v, 3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura normal y se cargó una disolución ac. al 5 % p/v de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (360 mL) gota a gota con agitación vigorosa, seguido de EtOAc (150 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % (3 x 100 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, heptano:EtOAc al (0-50) %) dio el compuesto del título como un aceite incoloro con un rendimiento del 77 % (1,84 g).

5  
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,09 (2H; c, J = 7,1; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,73-2,69 (1H; m); 2,44 (1H; t, J = 11,3); 2,35-0,88 (34H; m); 0,78 (3H; t, J = 7,4); 0,67 (3H; s).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 212,0; 210,5; 174,2; 60,2; 54,9; 52,4; 52,3; 50,0; 48,9; 43,7; 42,6; 38,9; 38,3; 36,7; 35,9; 35,5; 35,2; 31,3; 31,0; 28,2; 24,6; 22,9; 22,3; 18,6; 18,4; 14,2; 12,1; 11,8.

Ejemplo 9 - Síntesis de ácido (5p, 6α)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico (VIAA) (precursor del ácido obeticólico (AOC))

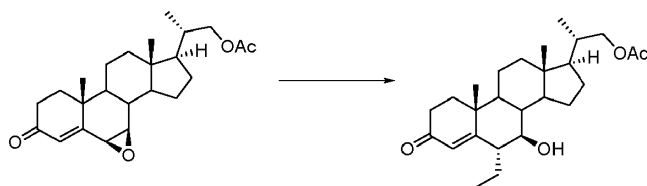


15 Se disolvió éster etílico del ácido (6α, 5β)-3,7-dioxo-6-etil-colan-24-oico (VIA) ((0,5 g) en AIP (8 mL) y se añadió NaOH acuoso 0,5 M (3 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El AIP se eliminó al vacío a 60 °C y luego se cargó HCl 2 M (10 mL) seguido de EtOAc (50 mL) con una mezcla vigorosa. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 mL) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (468 mg) con rendimiento cuantitativo. El material obtenido fue idéntico al sintetizado a partir de éster etílico del ácido (6α, 7α, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (IVB) por la ruta análoga (confirmado por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, TLC y HPLC) (ver las figuras 5 y 6).

20

Ejemplos 10-19 - Síntesis de ácido (3α, 5β, 6α, 7α)-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (AOC)

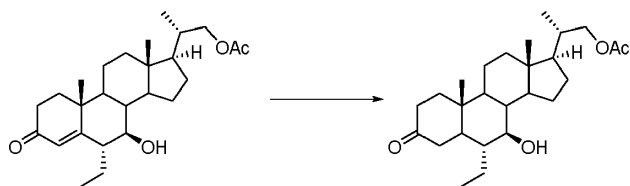
Ejemplo 10 - Síntesis de (6α, 7β, 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-4-en-3-ona



25 Una disolución de THF (14 mL) y ZnCl<sub>2</sub> (13 mL de una disolución 0,5 M en THF; 6,5 mmol) se enfrió a -15 °C. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (13 mL, disolución 1 M en TBME, 13 mmol) durante 25 min. Se añadió cloruro de cobre (I) (72 mg; 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a -15 °C durante 10 min. Se disolvió (20S)-20-acetoximetil-6,7-β-epoxi-pregna-4-en-3-ona (2,8 g; 7,24 mmol) en THF (11 mL) y se añadió gota a gota durante 30 min a la mezcla organometálica. La mezcla se agitó a -15 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (13 mL, disolución 1 M en TBME, 13 mmol) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (7,5 mL, disolución 1 M en TBME; 7,24 mmol) durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. Se añadió cloruro de cobre (I) (78 mg; 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a -15 °C durante 40 min. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de amonio (5 mL de una disolución acuosa saturada) y se calentó a la temperatura de 2 °C. La mezcla se filtró y la torta de masa filtrante se lavó con TBME (80 mL). El filtrado se lavó con cloruro de amonio (3 x 50 mL de una disolución acuosa saturada) y cloruro de sodio (50 mL, disolución acuosa al 5 %). La fase orgánica se concentró al vacío para producir (6α, 7β, 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-4-en-3-ona (3,0 g) como un jarabe amarillo que se usó sin purificación adicional.

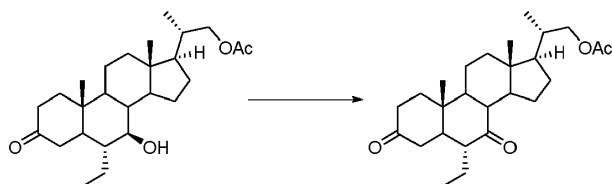
30  
35

Ejemplo 11 - Síntesis de (5β, 6α, 7β, 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-3-ona



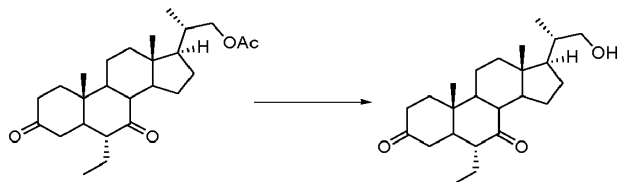
Se disolvió (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-4-en-3-ona (0,95 g; 2,4 mmol) bruto en DMF y el recipiente se purgó con argón. Se cargó Pd/CaCO<sub>3</sub> (210 mg) y la mezcla se enfrió a -15 °C. La mezcla se desgasificó y se llenó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h, luego se calentó a 18 °C. Después de 4 h a 18 °C, la mezcla se filtró (filtro de PTFE de 0,2  $\mu$ m) y la torta de masa filtrante se lavó con DMF (4 mL). El filtrado se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con TBME (50 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con TBME (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio (25 mL, ac. al 5 %) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano-EtOAc) para producir (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-3-ona (0,29 g; rendimiento del 28 % en dos etapas), R<sub>f</sub>: 0,46 (1:1, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4,08 (1H; dd, *J* 10,7; 3,4); 3,79 (1 H; dd, *J* 10,7; 7,5); 3,23 (1 H; dt, *J* 7,4; 5,6); 2,27-2,23 (1H; m); 2,21-2,15 (2H; m); 2,07-2,04 (2H; m); 2,05 (3H; s); 1,91-1,80 (4H; m); 1,75-1,51 (6H; m); 1,47-1,36 (3H; m); 1,32-1,17 (3H; m); 1,07-1,00 (1H; m); 1,04 (3H; s); 1,03 (3H; d, *J* 6,6); 0,85 (3H; t, *J* 7,5); 0,74 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212,1 (C-3); 171,4 (OC=O); 75,0; 69,5; 55,7; 51,9; 45,1; 44,1; 43,7; 43,6; 39,9; 39,5; 37,6; 37,0; 36,6; 35,7; 34,8; 28,1; 26,9; 22,8; 21,9; 21,0; 20,7; 17,2; 12,3; 11,1.

#### 15 Ejemplo 12 - Síntesis de (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-pregna-3,7-diona



Se disolvió (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-7-hidroxi-pregna-3-ona (197 mg; 0,47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se añadió periodinano de Dess-Martin (DMP; 240 mg; 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 18 °C. Después de 1 h 40 min se añadió una segunda porción de DMP (124 mg; 0,29 mmol). Después de 2 h 35 min, se añadió una tercera porción de DMP (60 mg; 0,14 mmol). Después de 2 h 50 min, la mezcla se enfrió rápidamente con una disolución de tiosulfato de sodio / bicarbonato de sodio (15 ml de una disolución acuosa de tiosulfato al 10 % / bicarbonato al 2 %) y se agitó hasta que se obtuvo una prueba de almidón/yoduro negativa. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio (5 mL de una disolución acuosa al 5 %) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc-heptano) para producir (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-pregna-3,7-diona (114 mg, 59 %) como un jarabe de color amarillo pálido que solidificó en reposo. R<sub>f</sub>: 0,49 (6:4, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4,09 (1H; dd, *J* 10,7; 3,4); 3,79 (1H; dd, *J* 10,8; 7,3); 2,76-2,73 (1H; m); 2,47 (1H; t, *J* 11,3); 2,28-2,17 (4 H; m); 2,08 (1 H; ddd, *J* 14,4; 5,3; 2,7); 2,05 (3H; s); 2,05-2,03 (1H; m); 1,93-1,86 (2H; m); 1,83 (1H; dd, *J* 16,5; 14,9); 1,75-1,50 (6H; m); 1,37-1,32 (1H; m); 1,36 (3H; s); 1,27-1,19 (2H; m); 1,10-1,04 (1H; m); 1,03-1,02 (3H; d, *J* 6,7); 1,00-0,95 (1H; m); 0,81 (3H; t, *J* 7,4); 0,72 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212,0 (C=O); 210,5 (C=O); 171,4 (OC=O); 69,4; 52,4; 52,2; 51,8; 50,0; 48,7; 43,8; 42,8; 38,7; 38,3; 36,7; 35,9; 35,6; 35,5; 27,8; 24,7; 22,9; 22,3; 21,0; 18,6; 17,3; 12,1; 11,8.

#### Ejemplo 13: Síntesis de (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-20-hidroximetil-pregna-3,7-diona

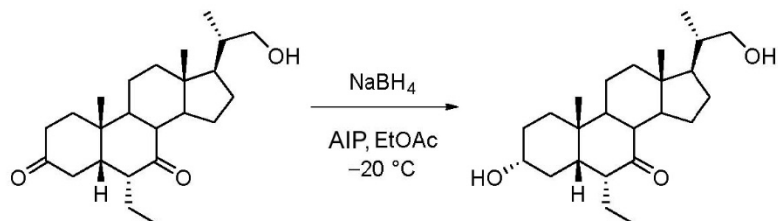


Se disolvió (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-20-acetoximetil-6-etil-pregna-3,7-diona (96 mg; 0,23 mmol) en metanol (5 mL) y se añadió metóxido de sodio sólido a pH 11. La mezcla se agitó a 18 °C durante 22 h, luego se neutralizó (pH 7-8) con etanol:ácido acético 4:1. La mezcla se concentró y luego se repartió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio (20 mL de una disolución acuosa al 5 %) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-20-hidroximetil-pregna-3,7-diona (67 mg, 78 %) como un jarabe incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,64 (1H; dd, *J* = 10,4; 2,9); 3,37 (1H; dd, *J* = 10,3; 7,1); 2,69 (1H; m); 2,47 (1H; t, *J* = 11,3); 2,30-2,16 (5H; m); 2,10-2,03 (2H; m); 1,94-1,80 (3H; m); 1,72-1,49 (6H; m); 1,43 (1H; s ancho); 1,33 (3 H; s); 1,32-1,17 (3 H; m); 1,06 (3 H; d, *J* = 6,7); 0,98 (1 H; m); 0,81 (3 H; t, *J* = 7,4); 0,71 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212,1; 210,6; 67,8; 52,4; 52,2; 51,5; 50,0; 48,7; 43,7; 42,7; 38,8; 38,6; 38,3; 36,7; 35,9; 35,5; 27,9; 24,7;

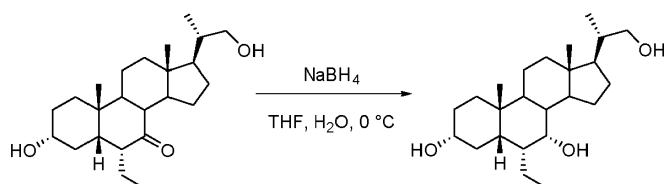
22,9; 22,3; 18,6; 16,8; 12,2; 11,8.

Ejemplo 14 - Síntesis de (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-23, 24-dinor-colano-22-ol [o (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3-hidroxi-20-hidroximetil-pregna-7-ona]



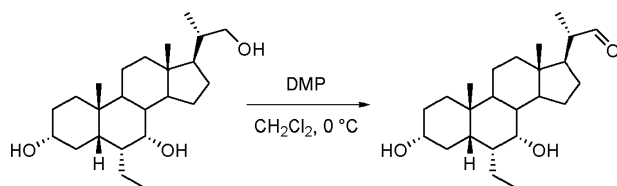
- 5 Se enfrió a -15 °C NaBH<sub>4</sub> (136 mg; 3,6 mmol) en AIP (6,5 vol; 9 mL), luego se añadió una disolución de (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3,7-dioxo-23,24-dinor-colano-22-ol (1,35 g; 0,3,6 mmol) en EtOAc (6,5 vol; 9 mL) gota a gota durante 10 minutos. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura normal y se enfrió rápidamente mediante la adición gota a gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. 0,7 M (7 vol; 9,45 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) y disolución acuosa al 5 % de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío a 40 °C. La purificación por cromatografía en columna
- 10 y concentración al vacío a 40 °C dio (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-23,24-dinor-colano-22-ol como un sólido cristalino blanco (0,83 g; 61 %). RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,64 (1H; dd, *J* = 10,5; 3,2); 3,53 (1H; m); 3,35 (1H; dd, *J* = 10,4; 7,1); 2,69 (1H; m); 2,35 (1H; t, *J* = 11,2); 2,20 (1H; m); 2,00 (1H; m); 1,92-1,67 (8H; m); 1,57-1,43 (3H; m); 1,34-1,23 (2H; m); 1,23 (3H; s); 1,21-1,10 (4H; m); 1,04 (3H; d, *J* = 6,6); 0,98-0,83 (2H; m); 0,80 (3H; t, *J* = 7,4); 0,67 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212,9; 71,2; 67,9; 52,0; 51,6; 50,7; 50,0; 48,8; 43,7; 42,8; 38,9; 38,7; 35,7; 34,3; 31,8; 29,6; 27,9; 24,8; 23,5; 21,9; 18,8; 16,8; 12,1; 12,0.
- 15

Ejemplo 15 - Síntesis de (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-ol (o (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3,7-dihidroxi-20-hidroximetil-pregnano)



- 20 Se enfrió a 0 °C (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-23,24-dinor-colano-22-ol (0,83 g; 2,2 mmol) en THF (30 mL) y agua (7,5 mL) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (830 mg, 22 mmol) en 4 porciones durante 15 minutos. Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (15 mL) seguido de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. 2 M (11 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de NaCl (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío a 40 °C para dar (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-ol como un sólido blanco (0,53 g, 64 %). RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, MeOD):  $\delta$  = 3,64 (1H; s); 3,57 (1H; dd, *J* = 10,6; 3,1); 3,30 (1H; m); 3,23 (1H; dd, *J* = 10,5; 7,4); 2,00 (1H; m); 1,90-1,70 (6H; m); 1,59 (1H; m); 1,57-1,44 (6H; m); 1,42-1,27 (5H; m); 1,21 (2H; m); 1,13 (1 H; m); 1,04 (3 H; d, *J* = 6,6); 1,00 (1 H; m); 0,91 (3 H; s); 0,90 (3 H; t, *J* = 7,7); 0,71 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; MeOD):  $\delta$  = 71,7; 69,7; 66,5; 52,5; 50,0; 45,5; 42,3; 41,7; 40,1; 39,5; 38,8; 35,3; 35,1; 33,1; 32,9; 29,8; 27,5; 23,2; 22,3; 22,0; 20,5; 15,9; 10,9; 10,6.
- 25
- 30

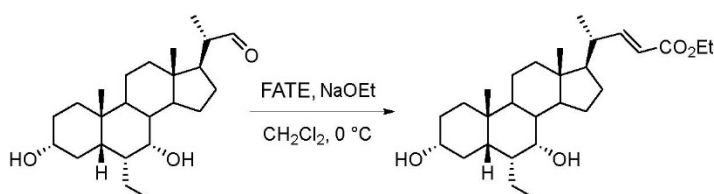
Ejemplo 16 - Síntesis de (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-al



- 35 Se enfrió a 0 °C (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 20S)-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-ol (421 mg; 1,11 mmol) en DMF (50 vol, 20 mL). Se cargó en porciones periodinano de Dess Martin (473 mg; 1,12 mmol). Después de 2,5 h (TLC, eluyente EtOAc:heptano, 7:3; visualizado con tinción de molibdato de amonio y cerio), la mezcla de reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de una disolución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 10 % / NaHCO<sub>3</sub> ac. al 2 % (5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y NaCl al 5 % (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH ac. 2 M (50 mL) y disolución acuosa al 5

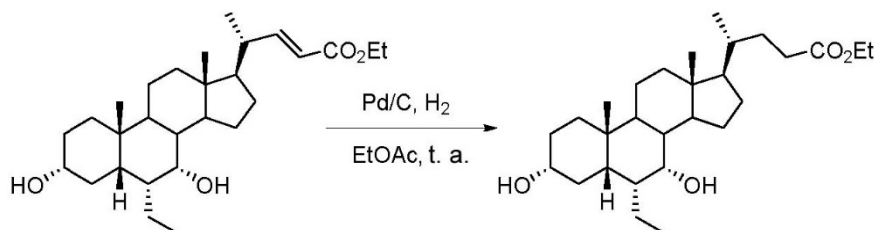
% de NaCl (4 x 50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío a 40 °C. La purificación por cromatografía en columna dio (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-al como una mezcla 3:1 con (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-7-oxo-23,24-dinor-colano-22-al (espuma blanca, 230 mg). RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9,56 (1H; d; J = 3,4); 3,71 (1H; s ancho); 3,44 - 3,36 (1H; m); 2,38 - 2,33 (1H; m); 1,94 - 1,86 (2H; m); 1,83 - 1,81 (2H; m); 1,80 - 1,78 (2H; m); 1,74 - 1,36 (10H; m); 1,34 - 1,18 (8H; m); 1,14 (3H; d; J = 6,8); 0,91 (3 H; s); 0,88 (3 H; t; J = 7,07); 0,71 (3 H; s). RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 205,1; 72,3; 70,9; 51,0; 49,9; 49,5; 45,1; 43,3; 41,2; 40,0; 39,3; 35,6; 35,5; 34,0; 33,4; 30,6; 27,1; 24,1; 23,1; 22,2; 20,7; 13,5; 12,2; 11,6.

Ejemplo 17 - Síntesis del éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-22-colen-24-oico



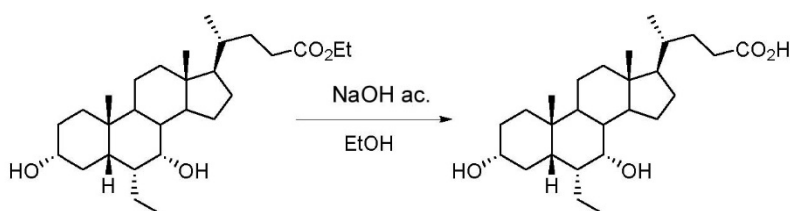
El reactivo HWE se preparó mediante la adición gota a gota de FATE (262  $\mu$ L; 1,32 mmol) a NaOEt (91 mg; 1,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió gota a gota durante 10 minutos a una disolución de (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-23,24-dinor-colano-22-al (199 mg; 0,528 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura normal y se agitó durante 1 hora (TLC, eluyente EtOAc:heptano, 1:1; visualizado con tinción de molibdato de amonio y cerio). La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-22-colen-24-oico como una espuma blanca (158 mg). El producto aislado fue una mezcla 4:1 del éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-22-colen-24-oico deseado y éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-dihidroxi-3-oxo-22-colen-24-oico. RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,83 (1H; dd; J = 9,0; 15,6); 5,73 (1H; d; J = 15,3); 4,17 (2H; c; J = 7,1); 3,69 (1H; m); 3,40 (1H; m); 2,30 - 2,25 (1H; m); 1,92 (1H; m); 1,85 - 1,76 (2H; m); 1,76 - 1,62 (5H; m); 1,59 (1H; m); 1,54 - 1,34 (7H; m); 1,29 (3H; t; J = 7,1); 1,33 - 1,23 (6H; m); 1,09 (3H; d; J = 6,6); 0,90 (3H; s); 0,90 (3H; t; J = 7,4); 0,68 (3 H; s). RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167,1; 154,7; 119,0; 72,3; 70,8; 60,1; 54,9; 50,4; 45,2; 43,0; 41,0; 40,1; 39,8; 39,5; 35,6; 35,5; 34,0; 33,3; 30,6; 28,2; 23,7; 23,1; 22,2; 20,7; 19,3; 14,3; 12,1; 11,7.

Ejemplo 18 - Síntesis del éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico



Se cargó paladio sobre carbono al 10 % (79 mg) en un matraz bajo argón. Se cargó una disolución de éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-22-colen-24-oico (135 mg; 0,312 mmol) en EtOAc (51 vol, 7,0 mL) y se purgó con H<sub>2</sub>. Después de 70 h (TLC, eluyente EtOAc:heptano, 1:1; visualizado con tinción de anisaldehído), la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45  $\mu$ m y el filtro se lavó con EtOAc (10 mL). La concentración al vacío a 40 °C dio éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (134 mg) como una mezcla 4:1 con éster etílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4,13 (2H; c; J = 7,2); 3,46 - 3,37 (1H; m); 2,41 - 2,32 (1H; m); 2,28 - 2,19 (1H; m); 1,89 - 1,76 (6H; m); 1,76 - 1,57 (5H; m); 1,54 - 1,34 (12H; m); 1,27 (3H; t; J = 7,1); 1,25 - 1,12 (4H; m); 0,98 - 0,88 (9H; m); 0,68 (3 H; s). RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167,1; 154,7; 119,0; 72,3; 70,8; 60,1; 54,9; 50,4; 45,2; 43,0; 41,0; 40,1; 39,8; 39,5; 35,6; 35,5; 34,0; 33,3; 30,6; 28,2; 23,7; 23,1; 22,2; 20,7; 19,3; 14,3; 12,1; 11,7.

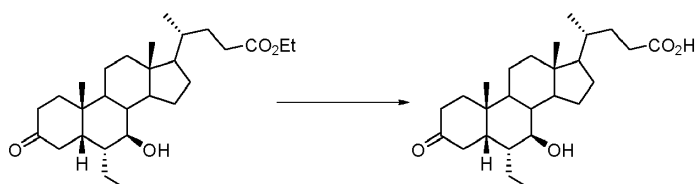
Ejemplo 19 - Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (ácido obeticólico)



Para éster etílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (118 mg; 0,272 mmol) en EtOH (34 vol, 4 mL) a 50 °C, se añadió NaOH ac. 0,5 M (1,2 mL; 0,61 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 h (TLC, eluyente EtOAc:heptano, 1:1; visualizado con tinción de molibdato de amonio y cerio) y luego se añadió NaOH ac. 0,5 M (1 ml; 0,5 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con HCl ac. 3 M (2 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío a 40 °C. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (108 mg, espuma blanca) como una mezcla 4:1 con ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico. Los datos de la RMN fueron consistentes con los de una muestra auténtica de AOC.

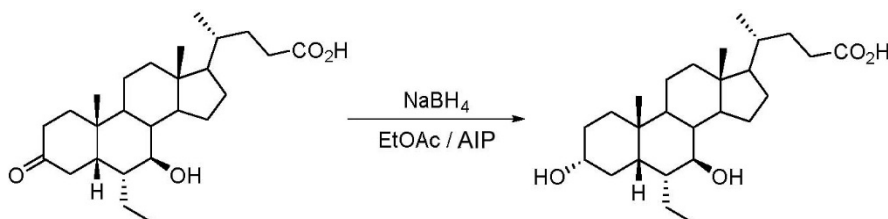
10 Ejemplos 20 y 21 - Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (análogo del ácido obeticólico (AOC))

Ejemplo 20 - Síntesis de ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico



A una disolución de éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colánico (510 mg; 1,14 mmol) en AIP (20 mL) se añadió NaOH ac. 0,5 M (10 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2,5 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (10 mL) y disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico (10 mL). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con NaCl ac. al 10 % (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

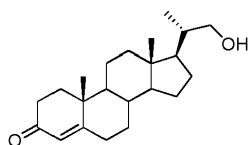
20 Ejemplo 21 - Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (isómero 7-beta-hidroxi del ácido obeticólico (AOC))



A una disolución de éster etílico del ácido (6 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-24-oico (473 mg; 1,13 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió AIP (4 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (214 mg; 5,65 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Se añadieron EtOAc (10 mL) y disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico (15 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 10 % de NaCl (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona al (10-50) % en tolueno) para dar el producto deseado (300 mg, 63 %) como un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; MeOD);  $\delta$  = 3,45 (1 H; m); 3,08 (1 H; dd, *J* 10,4; 9,4); 2,33 (1H; ddd, *J* 15,3; 9,8; 5,3); 2,20 (1H (ddd, *J* 16,2; 9,4; 6,9); 2,04 (1H; td ancho, *J* 12,2; 2,9); 1,98-1,76 (5H; m); 1,75-1,34 (10H; m); 1,33-1,00 (11H; m); 0,97 (3H; d, *J* 6,6; C21-CH<sub>3</sub>); 0,95 (3 H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 0,86 (3H; t, *J* 7,4; etil-CH<sub>3</sub>); 0,72 (3 H; s; C18-CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; MeOD)  $\delta$  = 178,2; 76,3; 72,4; 57,8; 56,6; 45,2; 45,0; 44,7; 44,6; 41,7; 41,1; 36,7; 36,5; 35,6; 32,4; 32,0; 31,2; 30,8; 29,6; 27,9; 24,0; 22,6; 22,0; 18,9; 12,7; 11,5.

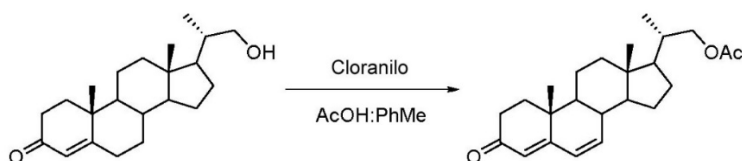
Ejemplos 22-40 - Síntesis de precursores de epoxidación adicionales

35 Ejemplo 22 - Síntesis de (20S)-20-hidroxi-metil-pregna-4-en-3-ona



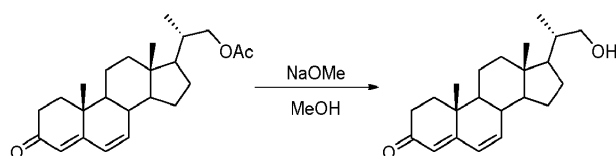
La (20S)-20-hidroxi-metil-pregna-4-en-3-ona (HMPO) se puede preparar mediante reducción quimioselectiva de dinorcolenaldehído ((20S)-20-formil-pregn-4-en-3-ona) con NaBH<sub>4</sub> en alcohol primario (Barry M. Trost, Alvin C. Lavoie *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105 (15), 5075-5090).

## Ejemplo 23 - Síntesis de (20S)-20-acetoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona



Se cargó HMPO (300 g; 0,913 mol) en un recipiente de reacción, seguido de AcOH (0,9 L) y tolueno (0,3 L) con agitación. Luego se cargó *p*-cloranilo (245 g; 1,00 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h. Después, la mezcla se enfrió a 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. El sólido resultante se filtró y la torta de masa filtrante se lavó con AcOH:tolueno, 3:1, premezclado frío (4 x 150 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetona (900 mL), luego se cargó gota a gota NaOH acuoso al 3,5 % p/p (3,0 L) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y la torta de masa filtrante se lavó con acetona:agua, 1:1, premezclada, (1,5 L). A continuación, la torta de masa filtrante se suspendió en acetona:agua, 1:1 (600 mL) a 20 °C, se filtró y se lavó con acetona:agua, 1:1, premezclada (1,0 L). El sólido se secó al vacío a (65-70) °C para dar el producto deseado (224 g; 67 %) como un sólido de color tostado.  $\delta$ H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>); 6,17-6,12 (1H; m; C6-CH); 6,10 (1H; dd, *J* 9,9; 2,0; C7-CH); 5,68 (1 H; s; C4-CH); 4,10 (1H; dd, *J* 10,7; 3,5; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,79 (1H; dd, *J* 10,7; 7,4; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,58 (1H; ddd, *J* 17,9; 14,4; 5,4; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,49-2,39 (1H; m; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,20 (1H; t a, *J* 10,2; C8-CH); 2,10-1,97 (1H; m); 2,06 (3H; s; OC(O)CH<sub>3</sub>); 1,96-1,66 (4H; m); 1,62-1,53 (1H; m); 1,52-1,16 (8H; m); 1,12 (3H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 1,04 (3H; d; *J* 6,6; C21-CH<sub>3</sub>); 0,79 (3 H; s; C18-CH<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>); 199,6; 171,3; 163,8; 141,2; 127,9; 123,6; 69,4; 53,2; 52,6; 50,7; 43,6; 39,4; 37,7; 36,1; 35,8; 33,9; 33,9; 27,6; 23,8; 21,0; 20,7; 17,1; 16,3; 11,9.

## Ejemplo 24 - Síntesis de (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona



Se suspendió (20S)-20-acetoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (25 g; 67,5 mmol) en MeOH (250 mL) y se añadió metóxido de sodio (disolución al 25 % p/v en MeOH) hasta que se logró pH 12. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH se ajustó a pH 4 mediante la adición de resina Finex CS08GH<sup>+</sup>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, coevaporándose con PhMe (2 x 250 mL). El residuo se secó en un horno de vacío a 30 °C durante 48 h para dar el producto deseado (22,15 g; 99 %) en forma de un sólido marrón claro.  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 6,16-6,11 (1H; m; C7-CH); 6,09 (1H; dd; *J* 9,9; 2,3; C6-CH); 5,67 (1 H; s; C4-CH); 3,65 (1H; dd; *J* 10,5; 3,3; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,59 (1H; dd; *J* 10,5; 6,7; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,57 (1H; ddd; *J* 18,0; 14,4; 5,5; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,45-2,38 (1H; m; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,19 (1H; t a; *J* 10,4; C8-CH); 2,11-1,76 (5H; m); 1,71 (1H; dt; *J* 13,9; 5,3; C1-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 1,65-1,16 (9H; m); 1,11 (3H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 1,06 (3 H; d; *J* 6,6; C21-CH<sub>3</sub>); 0,78 (3 H; s; C18-CH<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>); 199,7; 164,0; 141,4; 127,9; 123,5; 67,8; 53,2; 52,3; 50,7; 43,5; 39,4; 38,7; 37,8; 36,1; 33,9; 33,9; 27,6; 23,8; 20,7; 16,7; 16,3; 12,0.

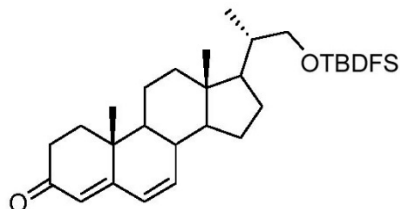
## Ejemplo 25 - Síntesis de (20S)-20-tercbutildimetilsilioximetil-pregna-4,6-dien-3-ona



Se disolvió (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,00 g; 3,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadieron imidazol (414 mg; 6,09 mmol) y TBDMSCl (551 mg; 3,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (20 mL), cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al (0-25) % en heptano) para dar el producto deseado (890 mg, 66 %) en forma de un sólido amarillo claro.  $\delta$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 6,14 (1H; dd, *J* 9,9; 1,3; C7-CH); 6,09 (1H; dd, *J* 9,8; 2,4; C6-CH); 5,66 (1 H; s; C4-CH); 3,58 (1H; dd, *J* 9,7; 3,4; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,28 (1H; dd, *J* 9,7; 7,2; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,57 (1H; ddd, *J* 17,9; 14,4; 5,4; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,47-2,37 (1H; m; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,19 (1H; t a, *J* 10,3; C8-CH); 2,07 (1H; td, *J* 12,9; 3,3); 2,00 (1H; dd, *J* 8,5; 2,1); 1,94-1,63 (3H; m); 1,60-1,15 (9H; m); 1,11 (3H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 1,00 (3 H; d, *J* 6,7; C21-CH<sub>3</sub>); 0,89 (9 H; s; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,77 (3 H; s; C18-CH<sub>3</sub>); 0,03 (6 H; s; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $\delta$ C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>); 199,6; 163,9; 141,5; 127,8; 123,5; 67,7; 53,2; 52,5; 50,7; 43,5; 39,4; 39,0; 37,8; 36,1; 34,0; 33,9; 27,6; 25,9; 25,9; 25,9; 23,9; 20,7;

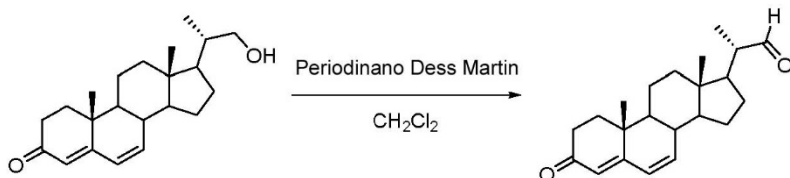
18,4; 16,9; 16,3; 12,0; -5,3; -5,4; (IR)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3027, 2956, 2930, 2891, 2857, 1677, 1077, 753; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M + H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si 442,3267; encontrado 443,3338.

Ejemplo 26 - Síntesis de (20S)-*terc*-butildifenilsililoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona



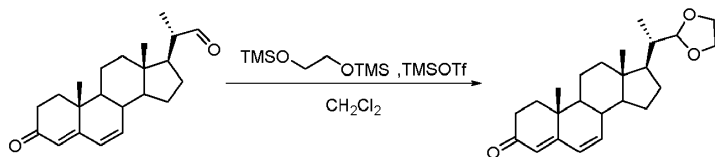
- 5 A una disolución de (20S)-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (500 mg; 1,5 mmol) en DMF (5 mL; 10 vol) bajo argón se le añadió TBDFSCI (510 mg; 1,2 eq) e imidazol (217 mg; 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con TBME (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5 % p/v (2 x 20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó (20S)-*terc*-butildifenilsililoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (742 mg, 86 %), R<sub>f</sub> 0,69 (1:1; EtOAc:heptano); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7,67-7,65 (4 H; m); 7,43-7,40 (2 H; m); 7,39-7,36 (4 H; m); 6,13-6,07 (2 H; m); 5,66 (1 H; s); 3,61 (1 H; dd; J 9,3; 3,3); 3,37 (1H; dd; J 9,8; 6,9); 2,57 (1H; ddd; J 18,0; 14,6; 5,5); 2,45-2,40 (1H; m); 2,17 (1H; t; J 8,3); 2,06 (1H; td; J 12,9; 3,4); 2,00 (1H; ddd; J 13,2; 5,4; 2,0); 1,75-1,67 (3H; m); 1,58-1,53 (1H; m); 1,43 (1H; dc; J 12,9; 3,9); 1,32-1,16 (7 H; m); 1,11 (3 H; s); 1,10 (3 H; d; J 2,7); 1,05 (9 H; s); 0,73 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (175 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 199,7; 164,0; 141,5; 135,7; 135,6; 134,1; 129,5; 127,8; 127,6; 127,5; 123,5; 68,5; 53,2; 50,6; 43,5; 39,4; 39,0; 37,8; 36,1; 34,0; 33,9; 27,5; 26,9; 23,8; 20,7; 19,4; 17,2; 16,3; 14,1; 11,9.
- 10
- 15

Ejemplo 27 - Síntesis de (20S)-20-formil-pregna-4,6-dien-3-ona



- 20 Se disolvió (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (3,01 g; 9,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (60 mL) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones periodinano de Dess-Martin (5,83 g; 13,7 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones una mezcla 1:1 de disolución acuosa al 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> ac. al 2 % (75 mL). Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al (0-25) % en heptano) para dar el producto deseado (1,23 g; 41 %) como un sólido amarillo pálido.  $\delta$ H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 9,59 (1 H; d, J 3,2; CHO); 6,12 (2H; s; C6-CH y C7-CH); 5,68 (1 H; s; C4-CH); 2,58 (1H; ddd, J 17,9; 14,4; 5,4); 2,49-2,36 (2H; m); 2,22 (1H; t, J 10,6; C8-CH); 2,08-1,81 (4H; m); 1,73 (1H; dt, J 13,8; 5,1; C1-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 1,65-1,20 (8H; m); 1,15 (3H; d, J 6,9; C21-CH<sub>3</sub>); 1,13 (3 H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 0,82 (3H; d; C18-CH<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 204,6; 199,5; 163,6; 140,8; 128,1; 123,7; 52,8; 50,8; 50,7; 49,4; 44,0; 39,2; 37,6; 36,0; 33,9; 33,9; 27,0; 24,1; 20,6; 16,3; 13,5; 12,3; (IR)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3030, 2934, 2706, 1717, 1655, 1615, 15811; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : (M + H)<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> 326,2246; encontrado 327,2318.
- 25
- 30

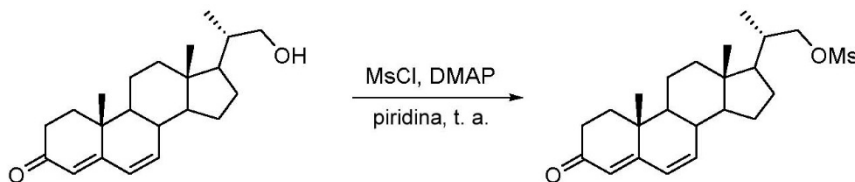
Ejemplo 28 - Síntesis de (20S)-20-(etilendioximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona



- 35 A una disolución de (20S)-20-formil-pregna-4,6-dien-3-ona (3,89 g; 12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 vol, 20 mL) en atmósfera de argón se añadió 1,2-bis(trimetilsililoxi)etano (2,94 ml; 12 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió TMSOTf (108  $\mu$ l; 0,6 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) y disolución acuosa al 5 % de NaCl (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado (2,42 g; 55 %) en forma de un sólido cristalino incoloro.  $\delta$ H (700 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 6,12 (2 H; m); 5,67 (1 H; m); 4,86 (1 H; d, J 2,0); 3,94 (2H; m); 3,86 (2H; m.); 2,56 (1H; m); 2,43 (1H; m); 2,19 (1H; t, J 10,6); 2,05-1,95 (3H; m);
- 40

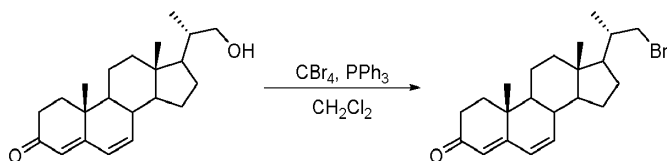
1,85 a 1,20 (12H; m); 1,11 (3H; s); 0,95 (3H; d,  $J$  6,7); 0,77 (3 H; s),  $\delta$ C (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 199,7; 163,9; 141,4; 127,9; 123,6; 105,6; 65,3; 65,1; 52,9; 52,2; 50,6; 43,7; 39,3; 39,3; 37,8; 36,1; 34,0; 33,9; 27,3; 23,9; 20,67; 16,3; 11,7; 11,6.

Ejemplo 29 - Síntesis de (20S)-20-(1-mesiloximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona



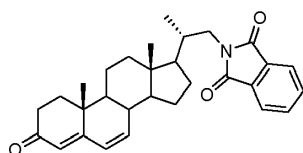
- 5 A una disolución de (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,00 g; 3,05 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió DMAP (19 mg; 0,15 mmol). Se añadió gota a gota MsCl (1,18 ml; 15,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota agua (10 mL). Se añadió EtOAc (20 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 2 M (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al (0-50) % en heptano) para dar el producto deseado (1,01 g; 82 %) como un sólido naranja.  $\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6,12 (2H; s a; C6-CH y C7-CH); 5,68 (1 H; s; C4-CH); 4,21 (1H; dd,  $J$  9,4; 3,2; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,01 (1H; dd,  $J$  9,4; 6,6; C22-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,01 (3H; s; OS(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>); 2,58 (1H; ddd,  $J$  18,0; 14,4; 5,5; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,49-2,39 (1H; m; C2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,21 (1H; t a,  $J$  10,5; C8-CH); 2,09-1,80 (5H; m); 1,73 (1H; dt,  $J$  13,8; 5,2; C1-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 1,63-1,53 (1H; m); 1,52-1,18 (7H; m); 1,13 (3H; s; C19-CH<sub>3</sub>); 1,12 (3H; d,  $J$  6,1; C21-CH<sub>3</sub>); 0,80 (3 H; s; C18-CH<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 199,5; 163,6; 140,9; 128,0; 123,7; 74,8; 53,1; 51,8; 50,6; 43,6; 39,3; 37,7; 37,2; 36,3; 36,0; 33,9; 33,9; 27,5; 23,8; 20,6; 16,9; 16,3; 12,0.
- 10
- 15

Ejemplo 30 - Síntesis de (20S)-20-(bromometil)-pregna-4,6-dien-3-ona



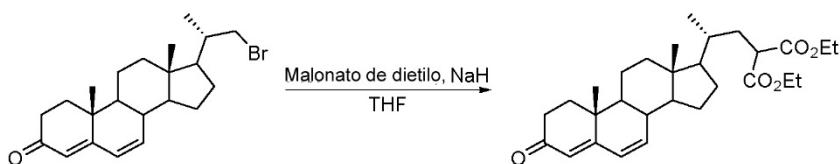
- 20 A una disolución de (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,00 g; 3,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 mL) se añadió tetrabromuro de carbono (1,52 g; 4,57 mmol). Se añadió trifetilfosfina (1,20 g; 4,57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), NaCl acuoso al 10 % (20 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona al (0-25) % en heptano) para dar el producto deseado (980 mg, 82 %) como un sólido cristalino amarillo claro.  $\delta$ H (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 6,09-6,00 (2H; m; C6H y C7H); 5,59 (1 H; s; C4H); 3,43 (1H; dd,  $J$  9,8; 2,7; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,29 (1H; dd,  $J$  9,8; 5,8; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,50 (1H; ddd,  $J$  17,9; 14,4; 5,4; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,40-2,30 (1H; m; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,13 (1H; t a,  $J$  9,8; C8H); 2,01-1,57 (5H; m); 1,55-1,45 (1H; m); 1,44-1,10 (8H; m); 1,05 (3H; s; C19H<sub>3</sub>); 1,03 (3 H; d,  $J$  6,5; C21H<sub>3</sub>); 0,72 (3 H; s; C18H<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 199,2; 163,6; 141,0; 127,9; 123,6; 53,5; 53,1; 50,6; 43,4; 43,3; 39,2; 37,7; 37,6; 36,0; 33,9; 33,9; 27,4; 23,6; 20,6; 18,6; 16,3; 12,3.
- 25

30 Ejemplo 31 - Síntesis de (20S)-(N-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona



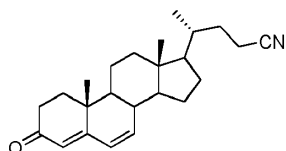
- 35 Se disolvió (20S)-bromometil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,25 g; 3,2 mmol) en DMF (25 ml, 20 vol) y se añadió ftalimida de potasio (0,65 g; 1,1 eq). La mezcla se agitó a 50 °C en argón durante 65 h y se enfrió a 25 °C. Se añadió TBME (80 ml, 64 vol) y la mezcla de reacción se lavó con agua (80 ml, 64 vol). La fase acuosa se separó, se extrajo con TBME (80 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaOH 0,2 M (80 mL), NaCl acuoso al 5 % p/v (80 mL) y se concentraron para dar (20S)-(N-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (0,97 g, 66 %). R<sub>f</sub>: 0,30 (3:7, EtOAc:heptano); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 7,84 (2 H; m); 7,72 (2 H; m); 6,15 (1 H; dd;  $J$  9,7; 1,4); 6,11 (1 H; dd;  $J$  9,8; 2,7); 5,67 (1 H; s); 3,65 (1 H; dd;  $J$  13,3; 3,8); 3,44 (1H; dd;  $J$  13,6; 10,5); 2,57 (1H; ddd;  $J$  17,8; 14,4; 5,4); 2,43 (1H; m); 2,21 (1H; t;  $J$  10,6); 2,11-2,03 (2H; m); 2,02-1,96 (2H; m); 1,87 (1H; m); 1,72 (1H; dt;  $J$  13,9; 5,1); 1,66; (1H; m); 1,55 (1H; m); 1,43 (1H; dc;  $J$  13,1; 4,0); 1,36 (1H; m); 1,29-1,20 (4H; m) 1,11 (3H; s); 0,91 (3H; d;  $J$  6,6); 0,80; (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (175 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 199,7; 168,8; 163,9; 141,3; 133,9; 132,1; 127,9; 123,6; 123,2; 54,5; 53,2; 50,6; 43,8; 43,7; 39,4; 37,7; 36,2; 36,1; 34,0; 33,9; 27,8; 23,9; 20,6; 17,0; 16,3; 12,0.
- 40

Ejemplo 32 - Síntesis de éster etílico del ácido 23-etoxiformil-3-oxo-4,6-coladien-24-oico

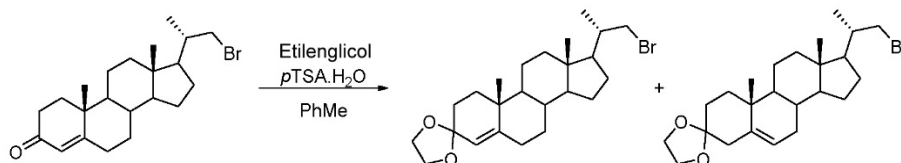


Se suspendió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 226 mg; 5,64 mmol) en THF anhidro (10 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota malonato de dietilo (1,17 ml; 7,68 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de (20S)-20-(bromometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (1,00 g; 2,56 mmol) en THF anhidro (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua (10 mL). Se añadió EtOAc (25 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa al 10 % de NaCl (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona al (0-25) % en heptano) para dar el producto deseado (1,00 g; 83 %) como un aceite transparente.  $\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 6,17-6,07 (2H; m; C6H y C7H); 5,67 (1 H; s; C4H); 4,29-4,14 (4H; m; 2x C(O)OCH<sub>2</sub>); 3,44 (1H; dd, J 10,9; 3,7; EtO<sub>2</sub>CCH); 2,57 (1H; ddd, J 17,9; 14,4; 5,4; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,43 (1H; dddd, J 17,8; 5,1; 2,0; 0,8; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,24-2,12 (2H; m); 2,10-1,93 (3H; m); 1,87-1,77 (1H; m); 1,71 (1H; dt, J 16,2; 5,2; C1H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 1,59-1,35 (4H; m); 1,34-1,14 (12H; m); 1,11 (3H; s; C18H<sub>3</sub>); 0,96 (3 H; d, J 6,2; C21H<sub>3</sub>); 0,75 (3 H; s; C19H<sub>3</sub>);  $\delta$ C (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 199,5; 170,0; 169,6; 163,8; 141,3; 127,9; 123,6; 61,4; 61,2; 56,2; 53,4; 50,6; 49,8; 43,5; 39,5; 37,7; 36,1; 35,0; 34,3; 34,0; 33,9; 28,0; 23,7; 20,7; 18,2; 16,3; 14,2; 14,1; 11,9.

## Ejemplo 33 - Síntesis de 23-ciano-24-nor-col-4,6-dien-3-ona

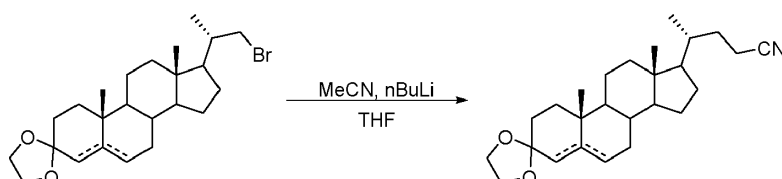


## Síntesis de (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-4-pregno y (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-5-pregno



A una disolución de (20S)-20-bromometil-4-pregnen-3-ona (1,00 g; 2,59 mmol) y etilenglicol (2,0 ml; 36,25 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió pTSA.H<sub>2</sub>O (9,86 mg; 0,05 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo usando un aparato Dean Stark durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de verterse sobre una disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se purificó una muestra mediante cromatografía en columna (heptano/EtOAc) para dar una mezcla de (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-4-pregno y (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-5-pregno con un rendimiento del 68 % (la relación de  $\Delta^5:\Delta^4$  fue aproximadamente 3,6:1).  $\delta$ H (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 5,35 (0,8 H; td, J=4,4; 2,2); 5,23 (0,2 H; s); 4,02-3,96 (4 H; m; CH<sub>2</sub>O); 3,51 (0,8 H; dd, J 9,7; 2,7); 3,51-3,49 (0,2 H; m); 3,34 (0,8 H; dd, J 9,7; 6,0); 3,33 (0,2 H; dd, J 9,7; 6,1); 2,56 (0,8 H; cd, J 14,1; 2,9); 2,20 (0,2 H; dt, J 13,9; 4,9; 1,8); 2,12 (0,8 H; dd, J 14,2; 2,9); 2,05 (0,2 H; ddd, J 14,0; 4,2; 2,4); 1,99-1,93 (2H; m); 1,91-1,83 (1H; m); 1,81-1,75 (2H; m); 1,74-1,62 (4H; m); 1,60 (0,8H; s); 1,56 1,51 (1H; m); 1,50-1,41 (2H; m); 1,37-1,25 (3H; m); 1,21 (1H; dt, J 6,5; 4,2); 1,17-1,04 (3H; m); 1,09 (3H; d, J 6,4); 1,03 (3 H; s); 1,01-0,84 (0,8 H; m); 0,71 (2,4 H; s); 0,70 (0,6 H; s);  $\delta$ C (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ); 151,6; 140,2; 122,1; 119,65; 109,5; 106,2; 64,6; 64,5; 64,2; 64,2; 56,4; 55,7; 53,8; 53,7; 53,7; 49,6; 43,6; 43,5; 42,5; 42,4; 41,8; 39,5; 39,5; 37,9; 37,8; 37,4; 36,6; 36,3; 35,8; 34,9; 32,4; 32,1; 31,9; 31,9; 31,7; 31,1; 30,0; 27,6; 27,6; 24,2; 24,1; 21,0; 18,9; 18,7; 18,6; 17,6; 12,3; 12,2.

## Síntesis de 3,3-etilendioxi-4-coleno-24-nitrilo y 3,3-etilendioxi-5-coleno-24-nitrilo



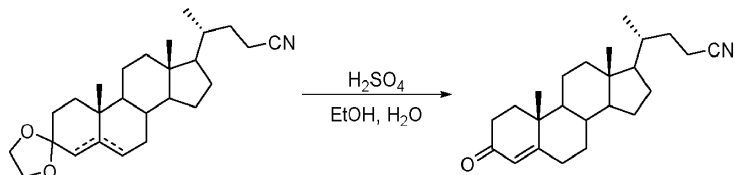
## Procedimiento A

Se enfrió una disolución que contenía MeCN (26,0 mg; 0,63 mmol) en THF (1,85 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en argón y se cargó gota a gota nBuLi (0,32 mL; 2 M en ciclohexano; 0,63 mmol) durante 2 min. A esta mezcla se cargó una disolución que contenía (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-4-pregneno y (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-5-pregneno (185 mg; 0,423 mmol) en THF (2,15 mL) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h, se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se enfrió rápidamente con disolución acuosa al 10 % de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y disolución acuosa al 10 % de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de NaCl (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando heptano:EtOAc (5:1) como eluyente. Se obtuvo una fracción que contenía 3,3-etilendioxi-4-coleno-24-nitrilo y 3,3-etilendioxi-5-coleno-24-nitrilo con un rendimiento del 49 % (la relación de  $\Delta^5:\Delta^4$  fue aproximadamente 7:1).  $\delta\text{H}$  (700 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 5,35 (0,9 H; t,  $J$  4,5; 2,2); 5,2 (0,1 H; s ancho); 4,02-3,86 (4 H; m); 2,56 (0,9 H; cd,  $J$  14,2; 2,9); 2,39-2,34 (0,1 H; m); 2,34 (0,9 H; ddd,  $J$  16,9; 8,6; 5,1); 2,27 (0,9 H; td,  $J$  16,8; 8,4); 2,27 (0,1 H; td,  $J$  16,8; 8,4); 2,20 (0,1 H; dt,  $J$  13,9; 5,0; 1,8); 2,12 (0,9 H; dd,  $J$  14,2; 3,0); 2,05 (0,1 H; ddd,  $J$  13,8; 4,4; 2,2); 2,01-1,95 (2H; m); 1,87-1,75 (4H; m); 1,73-1,70 (0,3H; m); 1,69-1,59 (3,4H; m); 1,58-1,52 (2H; m); 1,50-1,43 (2H; m); 1,39-1,25 (4,6H; m); 1,18 (1H; dt,  $J$  6,5; 4,2); 1,14-0,99 (4 H; m); 1,03 (3H; s); 0,96 (2,7 H; d,  $J$  6,6); 0,94 (0,3 H; d,  $J$  6,7); 0,88 (0,9 H; t,  $J$  14,3); 0,70 (2,7 H; s); 0,70 (0,3 H; s);  $\delta\text{C}$  (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 151,6; 140,1; 122,1; 120,2; 119,6; 109,5; 106,2; 64,6; 64,4; 64,2; 56,7; 56,0; 55,5; 55,5; 53,8; 49,6; 42,6; 42,5; 41,8; 39,8; 39,7; 37,4; 36,6; 36,3; 35,7; 35,2; 34,9; 32,4; 32,1; 31,9; 31,9; 31,7; 31,6; 31,5; 31,1; 30,0; 29,7; 28,1; 28,1; 24,2; 24,1; 22,7; 21,0; 18,9; 17,9; 17,9; 17,6; 14,3; 14,2; 14,1; 12,0; 11,9.

## Procedimiento B

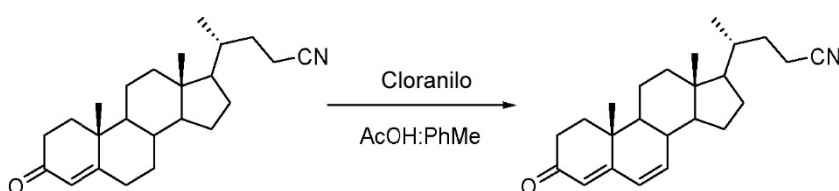
Se cargó gota a gota una disolución de MeCN (2,06 mL; 39,43 mmol) en THF (34 mL) durante 1,2 h en una disolución de nBuLi (19,72 mL; 2 M en ciclohexano; 39,43 mmol) en THF (69 mL) a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  en argón. A la suspensión blanca resultante se cargó gota a gota una disolución que contenía (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-4-pregneno y (20S)-20-bromometil-3,3-etilendioxi-5-pregneno (6,9 g; 15,77 mmol) en THF (69 mL) durante 1,2 h. La suspensión espesa que se formó se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min y se cargó gota a gota agua (69 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de NaCl (2 x 100 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente. Se obtuvo una fracción que contenía 3,3-etilendioxi-4-coleno-24-nitrilo y 3,3-etilendioxi-5-coleno-24-nitrilo que también contenía el producto de doble alquilación de MeCN (masa 3,88 g).

## Síntesis de 3-oxo-4-coleno-24-nitrilo



A una disolución de 3,3-etilendioxi-4-coleno-24-nitrilo y 3,3-etilendioxi-5-coleno-24-nitrilo (3,75 g; 9,43 mmol) en EtOH (75 mL) se le añadió una disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL; conc.; 18,86 mmol) en agua (7,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó un sólido blanco por filtración y la torta de masa filtrante se lavó con EtOH (2 x 20 mL). Se añadió piridina (3 mL) al lavado y al filtrado combinados y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ac. 1 M (100 mL),  $\text{NaHCO}_3$  ac. al 5 % (100 mL), NaCl ac. al 5 % (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (2,36 g). RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,72 (1H; s; C4-CH); 2,45-2,25 (6H; m); 2,04-2,00 (2H; m); 1,89-1,82 (3H; m); 1,69 (1H; dt;  $J$  7,0; 4,6); 1,67-1,62 (1H; m); 1,59-1,51 (3H; m); 1,44 (1H; dc;  $J$  13,1; 4,0); 1,39-1,25 (3H; m); 1,20-1,10 (3H; m); 1,18 (3H; s); 1,05-0,99 (2 H; m); 0,96 (3 H; d;  $J$  6,6); 0,95-0,91 (1 H; m); 0,73 (3 H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,6 (C=O); 171,4 (C=CH); 123,8 (C=CH); 120,2 (CN); 55,8; 55,5; 53,7; 42,6; 39,6; 38,6; 35,7; 35,6; 35,1; 34,0; 32,9; 32,0; 31,5; 28,1; 24,1; 21,0; 17,9; 17,4; 14,3; 12,0.

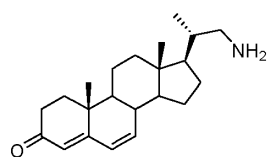
## Síntesis de 3-oxo-4,6-coladieno-24-nitrilo



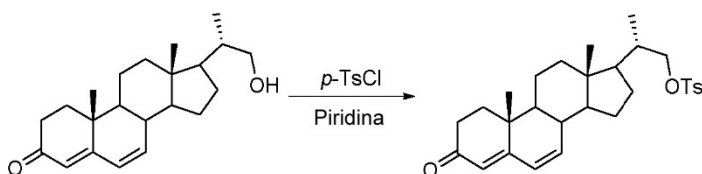
A una disolución de 3-oxo-4-coleno-24-nitrilo (2,25 g; 0,64 mmol) en tolueno (2,25 mL) y AcOH (6,75 mL) se le añadió

cloranilo (1,72 g; 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 45 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con AcOH:tolueno (3:1, 20 mL) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se concentró en tolueno (3 x 40 mL) y acetona (3 x 40 mL) y luego se disolvió en acetona (6,75 mL). La disolución se cargó en una disolución acuosa de NaOH (22,5 ml; 3 % p/v) y el sólido pegajoso que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua:acetona (2 x 20 mL, 2:1). El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1,33 g; 59 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,13 (1H; d; J 11,0); 6,10 (1H; dd; J 9,8; 2,3); 5,67 (1H; s); 2,57 (1H; ddd; J 17,9; 14,5; 5,4); 2,45-2,41 (1H; m); 2,39 (1H; ddd; J 17,0; 8,3; 5,1); 2,29 (1H; td; J 16,8; 8,4); 2,20 (1H; t; J 10,6); 2,05 (1H; td; J 12,9; 3,4); 2,00 (1H; ddd; J 13,2; 5,3; 2,0); 1,95-1,89 (1H; m); 1,88-1,80 (2H; m); 1,71 (1H; dt; J 9,7; 1,3); 1,62-1,54 (2 H; m); 1,44 (1 H; dc; J 9,7; 1,3); 1,41-1,34 (2 H; m); 1,30 (1 H; ddd; J 24,0; 11,7; 5,8); 1,25-1,19 (3 H; m); 1,17 (1H; c; J 9,5); 1,11 (3H; s); 0,97 (3H; d; J 6,7); 0,78 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 199,6; 163,8; 141,1; 127,9; 123,6; 120,1; 55,4; 53,4; 50,6; 43,6; 39,5; 37,7; 36,0; 35,2; 34,0; 33,9; 31,4; 28,1; 23,7; 20,6; 17,9; 16,3; 14,4; 11,9.

Ejemplo 34 - Síntesis de (20S)-20-(1-aminometil)-pregna-4,6-dien-3-ona

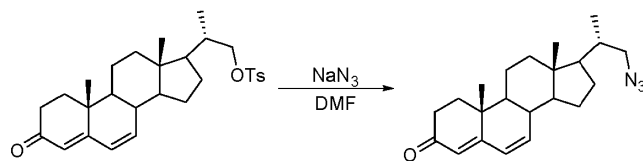


Síntesis de (20S)-tosiloximetil-pregna-4,6-dien-3-ona



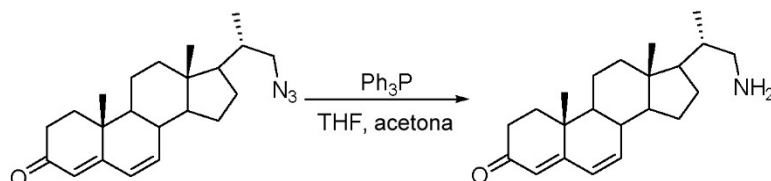
A una disolución de (20S)-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,50 g; 4,58 mmol) en piridina (50 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,79 g; 9,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se inactivó con HCl ac., 1 M (75 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL), disolución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (75 mL), NaCl ac., al 5 % (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano-EtOAc) para dar el producto deseado (1,59 g; 72 %) como un polvo amarillo. R<sub>r</sub>: 0,36 (3:2, heptano:acetato de etilo); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,78 (2H; d, J 8,2; Ar-H); 7,35 (2H; d, J 8,2; Ar-H); 6,10 (2H; s ancho; C6H y C7H); 5,67 (1H; s; C4H); 3,97 (1H; dd, J 9,3; 3,2; C22H); 3,80 (1H; dd, J 9,3; 6,4; C22H); 2,56 (1H; ddd, J 17,6; 14,6; 5,6; C2H); 2,45-2,41 (4H; m; C2H y Ts-CH<sub>3</sub>); 2,17 (1H; t, J 10,5); 2,01-1,96 (2H; m); 1,80-1,67 (4H; m); 1,54 (1H; cd, J 13,5; 3,1); 1,41 (1H, dc, J 13,1; 3,9); 1,30-1,23 (3H; m); 1,23-1,17 (3H; m); 1,10 (3H; s; C19H); 1,00 (3H; d, J 6,7; C21H); 0,73 (3H; s; C18H). RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 197,9; 162,0; 142,9; 139,2; 131,3; 128,0; 126,2; 126,1; 121,9; 73,6; 51,3; 49,9; 48,8; 41,7; 37,4; 35,9; 34,4; 34,3; 32,2; 32,1; 25,6; 21,9; 20,0; 18,8; 15,1; 14,5; 10,1.

Síntesis de (20S)-azidometil-pregna-4,6-dien-3-ona



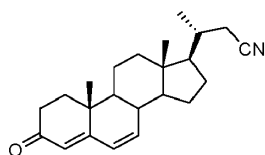
A una suspensión de (20S)-tosiloximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (1,58 g; 3,27 mmol) en DMF (24 mL) y agua (59 µL) se le añadió azida sódica (273 mg; 4,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 2 % (50 mL) a 40 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 2 % de bicarbonato de sodio (50 mL), NaCl ac., al 5 % (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano-EtOAc) para dar el producto deseado (1,01 g; rendimiento del 91 %) como un sólido cristalino incoloro. R<sub>r</sub>: 0,54 (3:2, heptano:acetato de etilo); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,12 (1H; d, J 9,9; C6H); 6,10 (1H; dd, J 9,9; 2,1; C7H); 5,67 (1H; s; C4H); 3,38 (1H; dd, J 11,9; 3,3; C22H); 3,07 (1H; dd, J 11,9; 7,3; C22H); 2,57 (1H; ddd, J 17,8; 14,7; 5,4; C2H); 2,46-2,41 (1H; m; C2H); 2,17 (1H; t, J 10,6); 2,04 (1H; td, J 12,8; 3,3); 2,00 (1H; ddd, J 13,2; 5,4; 2,1); 1,93-1,86 (1H; m); 1,86 -1,81 (1H; m); 1,75-1,65 (2H; m); 1,56 (1H; cd, J 13,4; 3,7); 1,44 (1H; dc; J 13,0; 4,0); 1,40-1,28 (6H; m); 1,11 (3H; s; C19H); 1,06 (3H; d, J 6,7; C21H); 0,77 (3H; s; C18H). RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 199,9; 163,8; 141,1; 128,0; 123,6; 57,9; 53,2; 53,0; 50,6; 43,6; 39,3; 37,7; 36,9; 36,0; 34,0; 33,9; 27,8; 23,8; 20,6; 17,8; 16,3; 12,0.

## Síntesis de (20S)-aminometil-pregna-4,6-dien-3-ona

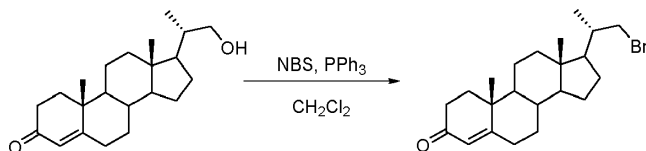


A una disolución de (20S)-azidometil-pregna-4,6-dien-3-ona (99 mg; 0,292 mmol) y trifetilfosfina (106 mg; 0,404 mmol) en THF (1,1 mL) en atmósfera de argón se le añadió acetona (300  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio ac. 2 M (6,5 mL) a pH 11 y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM-MeOH) para dar el producto deseado (28 mg, rendimiento del 30 %) como un polvo blanquecino.  $R_f$  0,23 (4:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH); RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,12-6,07 (2H; m; C6H y C7H); 5,67 (1H; s; C4H); 3,05 (1H; dd,  $J$  12,7; 3,1; C22 $H_aH_b$ ); 2,74 (1H; dd,  $J$  12,7; 8,3; C22 $H_aH_b$ ); 2,58 (1H; ddd,  $J$  17,9; 14,5; 5,4; C2 $H_aH_b$ ); 2,46-2,41 (1H; m; C2 $H_aH_b$ ); 2,18 (1H; t,  $J$  10,5); 2,05-1,94 (3H; m); 1,90-1,81 (2H; m); 1,68 (1H; dt,  $J$  13,9; 5,6); 1,55 (1H; cd,  $J$  13,4; 3,4); 1,45-1,17 (9H; m); 1,20 (3H; d oscurecido,  $J$  6,7; C21H); 1,11 (3H; s; C18H); 0,78 (3H; s; C19H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (140 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,5; 163,6; 140,8; 128,0; 123,7; 53,2; 52,8; 50,6; 45,3; 43,6; 39,3; 37,6; 36,0; 36,0; 35,1; 34,0; 33,9; 27,8; 23,7; 20,7; 17,3; 16,3.

## Ejemplo 35 - Síntesis de (20R)-20-(1-cianometil)-pregna-4,6-dien-3-ona

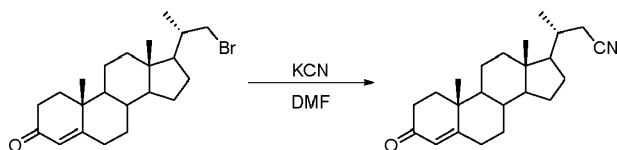


## Síntesis de (20S)-20-bromometil-4-pregnen-3-ona



A una disolución de (20S)-hidroximetil-4-pregnen-3-ona (50 g; 0,15 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 mL) a 0  $^\circ\text{C}$  se añadió trifetilfosfina (43,6 g; 0,17 mol). Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (29,6 g; 0,17 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 18  $^\circ\text{C}$ . Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se añadió trifetilfosfina (19,8 g; 0,08 mol), seguido de *N*-bromosuccinimida (13,5 g; 0,08 mol) en porciones. La mezcla se calentó a 18  $^\circ\text{C}$ . Después de 2 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (350 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (350 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de cloruro de sodio (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano-EtOAc) para dar el producto deseado (47,1 g; 79 %) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,72 (1H; s); 3,50 (1H; dd;  $J$  = 9,8; 2,7; C22- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ); 3,35 (1H; dd;  $J$  = 9,8; 5,9; C22- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ); 2,45-2,32 (3H; m); 2,27 (1H; ddd;  $J$  = 14,6; 4,1; 2,5); 2,04-1,98 (2H; m); 1,91-1,82 (2H; m); 1,72-1,64 (3H; m); 1,56-1,50 (2H; m); 1,43 (1H; dc;  $J$  = 13,1; 4,1); 1,33-1,27 (2H; m); 1,22 (1H; dd;  $J$  = 13,0; 4,2); 1,20-1,13 (1H; m); 1,18 (3H; s); 1,09 (3H; d;  $J$  = 6,4); 1,09-1,00 (2H; m); 0,94 (1H; ddd;  $J$  = 12,3; 10,9; 4,1); 0,74 (3 H; s). RMN de  $^{13}\text{C}$  (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197,5; 169,3; 121,8; 53,5; 51,6; 51,6; 41,4; 40,4; 37,3; 36,5; 35,7; 33,6; 33,6; 31,9; 30,8; 29,9; 25,5; 22,0; 18,9; 16,6; 15,3; 10,3.

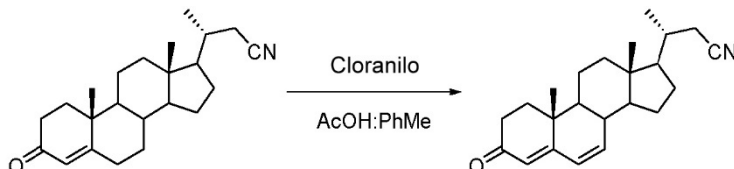
## Síntesis de (20R)-cianometil-4-pregnen-3-ona



A una suspensión de (20S)-20-bromometil-4-pregnen-3-ona (15 g; 38,1 mmol) en DMF (225 mL) se le añadió cianuro de potasio (7,5 g; 114 mmol). La suspensión se agitó a 80  $^\circ\text{C}$  durante 41 h antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (250 mL) y agua (500 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de NaCl (250 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/EtOAc) para

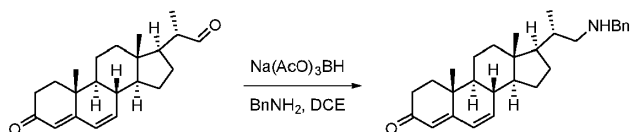
proporcionar el producto deseado (9,7 g; 75 %) como un sólido blanco.  $\delta$ H (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,73 (1 H; s; C4-CH); 2,45-2,32 (4H; m); 2,27 (1H; ddd;  $J = 14,6; 4,2; 2,7$ ); 2,24 (1H; dd;  $J = 16,8; 7,1$ ); 2,04-1,99 (2H; m); 1,89-1,78 (3H; m); 1,72-1,65 (2H; m); 1,57-1,51 (2H; m); 1,43 (1H; dc;  $J = 13,2; 4,0$ ); 1,31-1,16 (4H; m); 1,18 (3H; s); 1,17 (3H; d;  $J = 6,7$ ); 1,11-1,01 (2H; m); 0,94 (1H; ddd;  $J = 12,3; 10,7; 4,1$ ); 0,74 (3H; s);  $\delta$ C (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 199,5; 171,2; 123,9; 118,9; 55,7; 54,7; 53,6; 42,5; 39,2; 38,5; 35,7; 35,6; 34,0; 33,6; 32,8; 31,9; 28,0; 24,8; 24,1; 20,9; 19,3; 17,4; 12,1.

#### Síntesis de (20R)-cianometil-4,6-pregnadien-3-ona



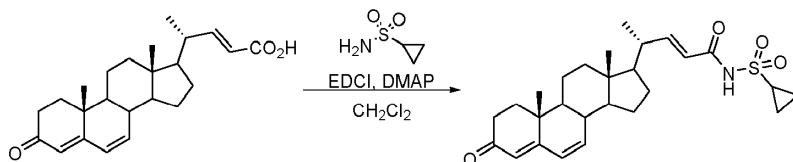
A una suspensión de (20R)-cianometil-4-pregnen-3-ona (9,1 g; 26,8 mmol) en tolueno (36 mL) y ácido acético (0,15 mL) se añadió *p*-cloranilo (7,2 g; 29,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con tolueno (25 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/EtOAc). Después, el material se disolvió en acetona (35 mL) y metanol (23 mL) y se añadió gota a gota disolución acuosa 0,5 M de NaOH (200 mL). Se añadió agua (100 mL) y el sólido resultante se filtró, lavando con agua (2 x 50 mL) y acetona:agua 2:1 (2 x 20 mL). El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (5,4 g; 60 %) como un sólido de color marrón pálido.  $\delta$ H (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,11 (2 H; s); 5,67 (1 H; s); 2,57 (1 H; ddd,  $J = 18,0; 14,4; 5,4$ ); 2,45-2,42 (1H; m); 2,37 (1H; dd,  $J = 16,7; 3,7$ ); 2,25 (1H; dd,  $J = 16,7; 7,2$ ); 2,01 (1H; t;  $J = 10,4$ ); 2,03 (1H; td,  $J = 12,8; 3,3$ ); 2,00 (1H; ddd,  $J = 13,2; 5,4; 2,1$ ); 1,96-1,91 (1H; m); 1,88-1,81 (1H; m); 1,74-1,70 (1H; m); 1,58 (1H; cd,  $J = 13,4; 3,6$ ); 1,44 (1H; dc;  $J = 4,4; 3,9$ ); 1,36-1,20 (7H; m); 1,18 (3H; d,  $J = 6,7$ ); 1,11 (3H; s); 0,79 (3H; s);  $\delta$ C (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 199,6; 163,67; 140,8; 128,1; 123,7; 118,8; 54,6; 53,2; 50,5; 43,5; 39,1; 37,6; 36,0; 33,9; 33,9; 33,5; 28,0; 24,8; 23,6; 20,6; 19,3; 16,3; 12,0.

#### Ejemplo 36 - Síntesis de (20S)-(N-bencil)aminometil-pregna-4,6-dien-3-ona



Se disolvieron (20S)-formil-pregna-4,6-dien-3-ona (98 mg; 0,30 mmol) y bencilamina (21  $\mu$ L; 0,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,0 mL) en atmósfera de argón. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (96 mg; 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se enfrió rápidamente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 2 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (heptano-EtOAc) para producir (20S)-(N-bencil)aminometil-pregna-4,6-dien-3-ona como un polvo beige (51 mg, 41 % de rendimiento).  $R_f$  0,15 (EtOAc); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,34$  (4H; d,  $J$  4,5; Bn-CH); 7,29-7,23 (1H; m; Bn-CH); 6,15 (1H; d,  $J$  10,2; C6); 6,11 (1H; dd,  $J$  9,6; 2,0; C7H); 5,68 (1H; s; C4H); 3,84 (1H; d,  $J$  13,1; Bn-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,75 (1H; d,  $J$  13,1; Bn-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,69 (1H; dd,  $J$  11,6; 3,0; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,58 (1H; ddd,  $J$  17,2; 14,5; 5,3; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,44 (1H; dd,  $J$  17,4; 4,4; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,35 (1H; dd,  $J$  11,5; 8,3; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,20 (1H; t,  $J$  10,7; H8); 2,07 (1H; td,  $J$  12,6; 3,0); 2,04-1,97 (1H; m; C1H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 1,92-1,68 (3H; m); 1,68-1,60 (1H; m; C20H); 1,60-1,52 (1H; m); 1,44 (1H; dc,  $J$  12,8; 3,9); 1,40-1,18 (7H; m); 1,13 (3H; s; C18H); 1,04 (3H; d,  $J$  6,6; C21H); 0,78 (3H; s; C19H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199,7; 164,0; 141,4; 140,5; 128,4; 128,1; 127,8; 126,9; 123,5; 54,9; 54,2; 54,0; 53,3; 50,7; 43,5; 39,5; 37,7; 36,5; 36,0; 34,0; 33,9; 27,9; 23,8; 20,7; 17,8; 16,3; 12,0$ .

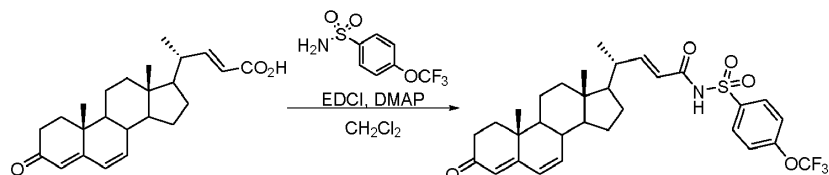
#### Ejemplo 37 - Síntesis de N-((22E)-3,24-dioxo-4,6,22-colatrien-24-il)ciclopropilsulfonamida



A una disolución de ácido (22E)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (2,00 g; 5,43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) se añadió EDCI (1,69 g; 10,9 mmol) y DMAP (1,33 g; 10,9 mmol). Se añadió ciclopropanosulfonamida (1,97 g; 16,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió agua (25 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25 mL) y los componentes orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 2 M (20 mL), NaCl ac. al 10 % (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona al (0-10) % en tolueno) para dar el producto deseado (1,68 g; 66 %) como un sólido blanquecino.  $\delta$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,90 (1H; s; NH); 6,95 (1H; dd,  $J$  15,5; 9,0; C23-CH); 6,11 (2H; s a; C6-CH y C7-CH); 5,86 (1H; dd,  $J$  15,5; 0,5; C22-CH); 5,68 (1H; s; C4-CH); 3,00 (1H; dddd,

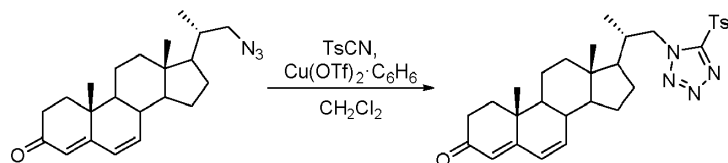
$J$  12,8; 9,5; 8,1; 4,8;  $SO_2CH$ ); 2,64 (1H; ddd,  $J$  18,1; 14,4; 5,4; C2- $CH_aH_b$ ); 2,51-2,41 (1H; m; C2- $CH_aH_b$ ); 2,40-2,28 (1H; m); 2,25-2,15 (1H; m); 2,09-1,96 (2H; m); 1,85-1,64 (3H; m); 1,63-1,52 (1H; m); 1,51-1,17 (9H; m); 1,17-1,07 (5H; m); 1,12 (3H; s; C19- $CH_3$ ); 0,80 (3H; s; C18- $CH_3$ );  $\delta C$  (100 MHz;  $CDCl_3$ ): 200,0; 164,2; 164,1; 155,5; 141,3; 127,9; 123,6; 119,4; 54,7; 53,2; 50,6; 43,8; 39,8; 39,3; 37,8; 36,1; 33,9; 33,9; 31,5; 28,1; 23,7; 20,6; 19,1; 16,3; 12,2; 6,3; 6,3.

5 Ejemplo 38 - Síntesis de *N*-((22*E*)-3,24-dioxo-4,6,22-colatrien-24-il)-4-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida



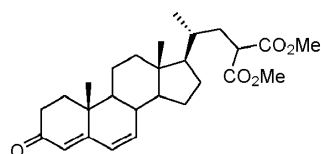
A una disolución de ácido (22*E*)-3-oxo-4,6,22-colatrien-24-oico (2,00 g; 5,43 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (40 mL) se añadió EDCI (1,69 g; 10,9 mmol) y DMAP (1,33 g; 10,9 mmol). Se añadió 4-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida (3,93 g; 16,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió agua (25 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 25 mL) y los componentes orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 2 M (20 mL), NaCl ac., al 10 % (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. Una porción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al (0-50) % en heptano) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino.  $\delta H$  (400 MHz, MeOD): 8,16-8,11 (2H; m; ArH); 7,52-7,46 (2H; m; ArH); 6,82 (1H; dd,  $J$  15,4; 9,0; C23- $CH$ ); 6,20 (1H; dd ancho,  $J$  9,8; 1,4; C6- $CH$ ); 6,15 (1H; dd,  $J$  9,9; 1,4; C7- $CH$ ); 5,82 (1H; dd,  $J$  15,4; 0,7; C22- $CH$ ); 5,64 (1 H; s; C4- $CH$ ); 2,62 (1H; ddd,  $J$  18,2; 14,5; 5,4; C2- $CH_aH_b$ ); 2,42-2,20 (3H; m); 2,12-1,98 (2H; m); 1,88-1,63 (3H; m); 1,63-1,55 (1H; m); 1,49 (1H; dd,  $J$  12,6; 3,8); 1,40-1,18 (7H; m); 1,14 (3H; s; C19- $CH_3$ ); 1,08 (3H; d,  $J$  6,6; C21- $CH_3$ ); 0,81 (3H; s; C18- $CH_3$ );  $\delta C$  (100 MHz; MeOD): 202,3; 167,2; 165,9; 156,7; 154,0; 143,3; 139,7; 131,8; 128,8; 123,9; 123,0 (c,  $J$  254); 121,9; 120,6; 56,0; 54,6; 52,2; 44,9; 40,9; 40,6; 39,1; 37,4; 35,0; 34,7; 30,2; 29,0; 24,7; 21,7; 19,5; 16,6; 12,5.

20 Ejemplo 39 - Síntesis de (20*S*)-20-(5-tosiltetrazol-1-il)metil-pregna-4,6-dien-3-ona

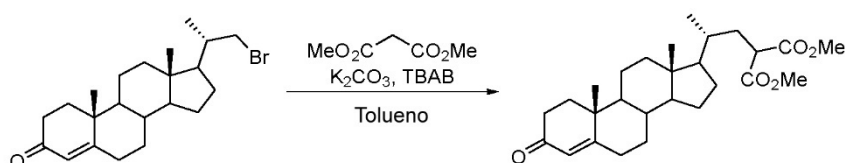


A una disolución de (20*S*)-azidometil-pregna-4,6-dien-3-ona (500 mg; 1,41 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) se añadió cianuro de *p*-toluenosulfonilo (282 mg; 1,55 mmol). Se añadió complejo de benceno y trifluorometanosulfonato de cobre (I) (71 mg; 0,141 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron tolueno (5 mL), cianuro de *p*-toluenosulfonilo (128 mg; 0,708 mmol) y complejo de benceno y trifluorometanosulfonato de cobre (I) (71 mg; 0,141 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 24 h. Se añadieron agua (10 mL) y  $CH_2Cl_2$  (30 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 10 % de  $Na_2S_2O_3$  /  $NaHCO_3$  ac. al 2 % (2 x 20 mL), NaCl ac., al 10 % (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al (0-50) % en heptano) para dar el producto deseado (381 mg; 50 %) como sólido amarillo claro.  $\delta H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,03-7,97 (2H; m; ArH); 7,46 (2H; m; ArH); 6,14 (2H; s; C6- $CH$  y C7- $CH$ ); 5,69 (1H; s; C4- $CH$ ); 4,80 (1H; dd,  $J$  13,4; 3,9; C22- $CH_aH_b$ ); 4,45 (1H; dd,  $J$  13,4; 10,5; C22- $CH_aH_b$ ); 2,26-2,53 (1H; m); 2,51 (3H; s; Ar $CH_3$ ); 2,49-2,28 (2H; m); 2,24 (1H; t apar.,  $J$  10,5); 2,13-1,97 (2H; m); 1,96-1,87 (1H; m); 1,79-1,63 (2H; m); 1,53-1,18 (8H; m); 1,13 (3H; s; C19- $CH_3$ ); 0,89 (3 H; d,  $J$  6,6; C21- $CH_3$ ); 0,86 (3H; s; C18- $CH_3$ );  $\delta C$  (100 MHz;  $CDCl_3$ ): 199,5; 163,6; 147,5; 140,8; 134,3; 130,4; 129,3; 128,1; 123,7; 55,1; 53,9; 53,2; 50,7; 44,0; 39,4; 37,8; 37,6; 36,0; 33,9; 33,9; 31,9; 27,5; 23,8; 22,7; 21,9; 20,6; 16,5; 16,3; 12,0.

Ejemplo 40 - Síntesis de éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4,6-coladien-24-oico

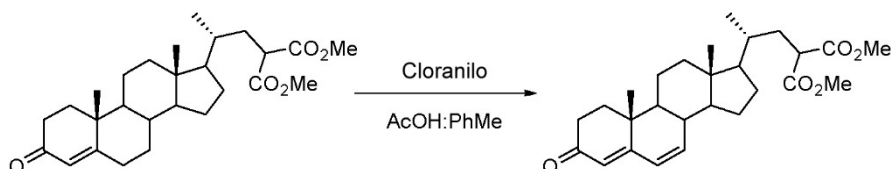


Síntesis de éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4,6-coladien-24-oico



A una suspensión de (20S)-20-bromometil-4-pregnen-3-ona (15 g; 38,1 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,2 g; 3,8 mmol) y carbonato de potasio (26,3 g; 191 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió malonato de dimetilo (13,1 mL; 114 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 91 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % de cloruro de sodio (100 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano-EtOAc) para dar el producto deseado (14,8 g; 87 %) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,72 (1 H; s); 3,75 (3H; s); 3,72 (3H; s); 3,48 (1 H; dd; J = 11,0; 4,0); 2,44-2,36 (2H; m); 2,33 (1 H; td; J = 17,0; 3,6); 2,27 (1H; ddd; J = 14,6; 4,1; 2,4); 2,18 (1H; ddd; J = 13,7; 11,1; 2,5); 2,03-2,00 (2H; m); 1,95-1,89 (1 H; m); 1,85-1,82 (1H; m); 1,71-1,67 (1H; m); 1,64-1,60 (1H; m); 1,54-1,39 (4H; m); 1,37-1,30 (2H; m); 1,19-1,09 (3H; m); 1,18 (3H; s); 1,05-0,99 (2H; m); 0,94-0,90 (1H; m); 0,93 (3H; d; J = 6,5); 0,70 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 199,6; 171,5; 170,4; 170,0; 123,8; 56,3; 55,8; 53,7; 52,6; 52,4; 49,4; 42,5; 39,6; 38,6; 35,7; 35,6; 35,1; 34,3; 34,0; 32,9; 32,0; 28,0; 24,1; 21,0; 18,1; 17,4; 11,9.

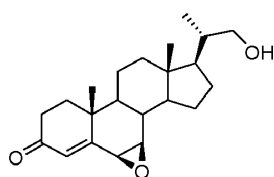
Síntesis de éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4,6-coladien-24-oico



Se suspendió éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4-colen-24-oico (14,5 g; 32,7 mmol) en tolueno (60 mL) y ácido acético (0,19 mL; 3,3 mmol). Se añadió p-cloranilo (8,8 g; 35,9 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 65 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de masa filtrante se lavó con tolueno (45 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (21,6 g) se usó sin purificación adicional. Se purificó una pequeña porción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano-EtOAc) para dar el producto. RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,12 (1H; d; J=10,8); 6,08 (1H; dd; J = 9,8; 2,2); 5,65 (1H; s); 3,74 (3H; s); 3,71 (3H; s); 3,47 (1H; dd; J = 11,0; 3,9); 2,58 (1H; dd; J = 14,3; 5,3); 2,53 (1H; dd; J = 14,3; 5,3); 2,44-2,38 (1H; m); 2,21-2,15 (2H; m); 2,05-1,92 (3H; m); 1,83-1,77 (1H; m); 1,69 (1H; dt; J = 13,9; 5,2); 1,55-1,34 (5H; m); 1,31-1,11 (5 H; m); 1,10 (3H; s); 0,93 (3H; d; J = 6,3); 0,73 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 199,6; 170,4; 170,0; 163,9; 141,4; 127,8; 123,5; 56,1; 53,4; 52,6; 52,4; 50,6; 49,4; 43,5; 39,5; 37,7; 36,0; 35,1; 34,3; 33,9; 33,9; 28,0; 23,7; 20,6; 18,1; 16,3; 11,9.

Ejemplos 41-50 - Otras reacciones de epoxidación

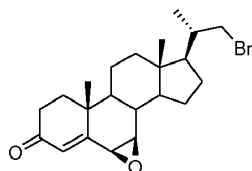
Ejemplo 41 - Epoxidación de (20S)-20-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-hidroximetil-pregna-4-en-3-ona



Se disolvió (20S)-(20)-hidroximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (188 mg; 0,57 mmol) en ácido fórmico (3,4 mL) y la disolución se protegió de la luz. Se añadió hipoclorito de *t*-butilo (57 μl; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 15 min y luego se enfrió rápidamente mediante la adición de una disolución acuosa de bisulfito de sodio (10 %; 0,60 mL). La mezcla se concentró al vacío, y luego se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y agua (5 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 10 mL). La fase de bicarbonato de sodio se diluyó con disolución acuosa de cloruro de sodio (5 %, 10 mL) y se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Todas las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío para dar el compuesto intermedio como un aceite viscoso amarillo (207 mg, R<sub>f</sub>: 0,44 (heptano:EtOAc, 3:2), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo se disolvió en etanol (5,0 mL) y se añadió una disolución de carbonato de potasio (132 mg; 0,955 mmol) en agua (1,4 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min, luego se enfrió a 40 °C y se añadió ácido acético (80 μl). La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), la fase ac. se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron luego al vacío. El producto bruto (220 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano-EtOAc) para producir (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-hidroximetil-

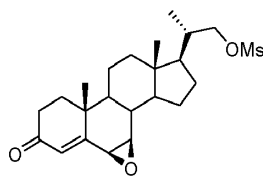
pregna-4-en-3-ona como un polvo blanco (69 mg, 35 % de rendimiento). R<sub>f</sub>: 0,18 (3:2, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,14 (1H; s; C4H); 3,63 (1H; dd, *J* 10,5; 3,1; C22H); 3,38 (1H; dd, *J* 10,5; 6,8; C22H); 3,35 (2H; s ancho; C6H y C7H); 2,54 (1H; ddd, *J* 17,5; 15,1; 5,0; C2H); 2,40 (1H; d a, *J* 17,5; C2H); 2,02 (1H; td, *J* 12,8; 3,3); 1,99-1,83 (4H; m); 1,76 (1H; s ancho; OH); 1,64 (1H; dt, *J* 13,9; 4,3); 1,65-1,54 (1H; m); 1,51 (1H; cd, *J* 13,5; 3,1); 1,47-1,23 (5H; m); 1,23-1,14 (1H; m poco claro); 1,20 (3H; s poco claro; C19H); 1,10-1,02 (1H; m poco claro); 1,05 (3H; d poco claro, *J* 6,7; C21H); 0,75 (3H; s; C18H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 198,5; 163,3; 129,3; 67,6; 59,3; 55,7; 52,5; 52,2; 51,6; 43,4; 39,2; 38,6; 36,6; 36,1; 35,5; 34,1; 27,6; 23,9; 21,2; 16,8; 16,7; 11,9.

Ejemplo 42 - Epoxidación de (20*S*)-20-(bromometil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6β, 7β, 20*S*)-6,7-epoxi-20-bromometil-pregna-4-en-3-ona



Se disolvió (20*S*)-20-(bromometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (202 mg; 0,517 mmol) en ácido fórmico (3,6 mL) y la disolución se protegió de la luz. Se añadió hipoclorito de *t*-butilo (62 μL; 0,548 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 15 min y luego se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de bisulfito de sodio (10 %; 0,66 mL). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con disolución ac. de bicarbonato de sodio (5 %, 10 mL). La fase de bicarbonato de sodio se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio como un aceite viscoso amarillo (287 mg; R<sub>f</sub>: 0,49 (3:2, heptano:EtOAc), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo se disolvió en etanol (6,0 mL) y se añadió una disolución de carbonato de potasio (146 mg; 1,06 mmol) en agua (1,4 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min, luego se enfrió a 40 °C y se añadió ácido acético (112 μL). La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), la fase ac. se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto (244 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano-EtOAc) para producir (6β, 7β, 20*S*)-6,7-epoxi-20-bromometil-pregna-4-en-3-ona como un aceite incoloro, que solidificó hasta un sólido blanco (152 mg, 72 % de rendimiento). R<sub>f</sub>: 0,50 (3:2, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,14 (1H; s; C4H); 3,49 (1H; dd, *J* 9,8; 2,6; C22H); 3,37 (1H; m poco claro; C22H); 3,35 (2H; m poco claro; C6H y C7H); 2,58 (1H; ddd, *J* 17,5; 15,0; 5,0; C2H); 2,40 (1H; d a, *J* 17,5; C2H); 2,02-1,86 (5H; m); 1,73 (1H; m); 1,64 (1H; dt, *J* 14,4; 4,4); 1,52 (1H; cd, *J* 13,7; 3,6); 1,47-1,21 (6H; m); 1,20 (3H; s; C19H); 1,11-1,05 (1H; m poco claro); 1,09 (3H; d poco claro, *J* 6,5; C21H); 0,76 (3H; s; C18H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 198,2; 162,9; 129,4; 59,1; 55,7; 53,4; 52,5; 51,5; 43,4; 43,3; 39,0; 37,5; 36,6; 36,1; 35,6; 34,1; 27,4; 23,8; 21,2; 18,6; 16,8; 12,2.

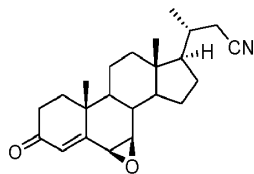
Ejemplo 43 - Epoxidación de (20*S*)-20-(1-mesiloximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (20*S*)-metanosulfoniloximetil-6,7-β-epoxi-4-pregnen-3-ona



A una disolución de (20*S*)-20-(1-mesiloximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona (200 mg; 0,5 mmol) en ácido fórmico (3,6 mL), en argón, se le añadió *t*BuOCl (59 μL; 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 18 °C. Después de 30 min, la reacción se inactivó con disolución acuosa al 10 % de NaHSO<sub>3</sub> (0,66 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 mL) y NaCl ac. al 5 % (25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentró al vacío para dar 186 mg de material bruto. El material bruto se recogió en EtOH (3,7 mL) a 18 °C de temperatura y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg; 0,76 mmol) y H<sub>2</sub>O. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y luego se enfrió a 18 °C y se enfrió rápidamente con una mezcla de AcOH:EtOH, 1:4 (0,1 mL). Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío y el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio (20*S*)-metanosulfoniloximetil-6,7-β-epoxi-4-pregnen-3-ona (rendimiento del 41 %). R<sub>f</sub>: 0,36 (1:1, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,15 (1H; s; C4H); 4,19 (1H; dd, *J* 9,4 Hz; 3,1 Hz; C22H); 4,02 (1H; dd, *J* 9,4 Hz; 6,4 Hz; C22H) 3,37 (2H; m; C6H; C7H); 3,01 (3H; s); 2,59 (1H; ddd, *J* 20,0 Hz; 15,1 Hz; 5,0 Hz); 2,42 (1H; m); 2,05 - 1,89 (5H; m); 1,87 - 1,83 (1H; m); 1,66 (1H; dt, *J* 14,5 Hz; 4,5 Hz); 1,53 (1H; ddd, *J* 13,6 Hz; 7,1 Hz; 3,6 Hz); 1,43 - 1,23 (6 H; m); 1,21 (3 H; m); 1,10 (3 H; d, *J* 6,6 Hz; C23H); 1,08 (1H; dt; *J* 12,2 Hz; 2,9 Hz) 0,77 (3H; s). RMN de <sup>13</sup>C (175 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 198,3; 163,0; 129,4; 74,8; 59,1; 55,7; 52,4; 51,6; 51,5; 43,5; 39,0; 37,2; 36,6; 36,3; 36,1; 35,5; 34,1; 27,5; 23,9; 21,2; 16,9; 16,8; 11,9.

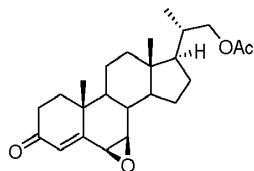
Ejemplo 44 - Epoxidación de (20*R*)-20-(1-cianometil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (20*R*)-cianometil-6,7-β-epoxi-

## 4-pregnen-3-ona



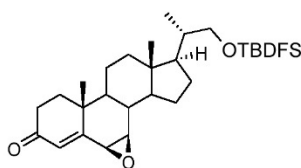
Se disolvió (20R)-20-(1-cianometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (1,1 g; 3,2 mmol) en ácido fórmico (19,4 mL) e hipoclorito de *tert*-butilo (383  $\mu$ L; 3,39 mmol) añadido. La mezcla de reacción se agitó a 18 °C. Después de 20 min, la mezcla se enfrió rápidamente con bisulfito de sodio (3 mL, acuoso al 10 %) y se diluyó con EtOAc (100 mL), agua (100 mL) y una disolución de cloruro de sodio (50 mL, acuoso al 5 %). La fase ac. se extrajo con EtOAc (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio (3 x 100 ml de una disolución acuosa al 5 %) y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio que se usó sin purificación adicional. El residuo se suspendió en etanol (28 mL) y se calentó a 40 °C para disolverlo. Se disolvió carbonato de potasio (885 mg; 6,4 mmol) en agua (7 mL) y se añadió a la disolución etanólica. Después de 15 min a 18 °C, la TLC indicó el consumo completo del compuesto intermedio y la mezcla se calentó para hervir a reflujo. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 18 °C y se neutralizó con etanol:ácido acético, 4:1. La mezcla se concentró hasta ~7 ml para eliminar el etanol, luego se diluyó con diclorometano (80 mL) y una disolución de cloruro de sodio (80 ml, acuoso al 5 %). La fase ac., se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 30 mL) y luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio (30 mL, ac. al 5 %). La fase ac., se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano-EtOAc) para producir (20R)-cianometil-6,7- $\beta$ -epoxi-4-pregnen-3-ona (0,55 g; 48 %) como un jarabe incoloro, R<sub>f</sub>: 0,29 (3:2, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,17 (1H; d, J 0,7); 3,38 (1 H; d, J 3,7); 3,37 (1 H; d, J 3,7); 2,61 (1H; ddd, J 17,5; 14,9; 5,0); 2,46-2,41 (1H; m); 2,39 (1H; dd, J 16,7; 3,8); 2,30 (1H; dd, J 16,7; 6,9); 2,04-1,91 (4H; m); 1,88-1,83 (1H; m); 1,71-1,64 (2H; m); 1,56 (1H; cd, J 13,2; 3,5); 1,50-1,26 (6H; m); 1,23 (3H; s); 1,20 (3H; d, J 6,7); 1,10 (1H; dt, J 6,0; 3,7); 0,78 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198,2 (C=O); 162,8 (C=CH); 129,4 (C=CH); 118,7 (CN); 59,0; 55,7; 54,4; 52,6; 51,4; 43,5; 39,0; 36,6; 36,1; 35,5; 34,1; 33,4; 27,9; 24,8; 23,8; 21,2; 19,3; 16,8; 11,9.

Ejemplo 45 - Epoxidación de (20S)-20-acetoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (20S)-20-acetoximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-pregna-4-en-3-ona



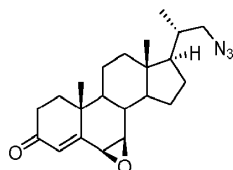
Se disolvió (20S)-20-acetoximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (5 g; 13,5 mmol) en ácido fórmico (90 mL) y se añadió hipoclorito de *tert*-butilo (1,62 mL; 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C. Después de 20 min, la mezcla se enfrió rápidamente con bisulfito de sodio (15 mL, acuoso al 10 %), se diluyó con EtOAc (250 mL), agua (250 mL) y una disolución de cloruro de sodio (50 mL; acuoso al 5 %). La fase ac., se volvió a extraer con EtOAc (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio (4 x 250 mL, acuoso al 5 %) y se concentraron al vacío para producir el compuesto intermedio que se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en etanol (116 mL) y se añadió una disolución de carbonato de potasio (3,7 g; 27 mmol) en agua (29 mL). Después de 15 min a 18 °C, la TLC indicó el consumo completo del compuesto intermedio y la mezcla se calentó par hervir a reflujo. Después de 50 min, la mezcla se dejó enfriar a 18 °C y se neutralizó con EtOH:AcOH, 4:1 (a pH 7). La mezcla se concentró a ~30 mL para eliminar el etanol, luego se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) y cloruro de sodio (80 mL de una disolución acuosa al 5 %). La fase ac., se volvió a extraer con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano-EtOAc) para producir (20S)-20-acetoximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-pregna-4-en-3-ona (2,87 g; 54 %) como un jarabe amarillo pálido que solidificó en reposo, R<sub>f</sub>: 0,41 (3:2, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6,15 (1H; d, J 0,6); 4,09 (1H; dd, J 10,7; 3,5); 3,80 (1H; dd, J 10,7; 7,4); 3,37 (2 H; s); 2,59 (1 H; ddd, J 17,5; 15,0; 5,0); 2,43-2,40 (1H; m); 2,06 (3H; s); 2,03 (1H; td, J 12,9; 3,4); 1,98 (1H; t, J 11,6); 1,93-1,90 (3H; m); 1,80-1,74 (1H; m); 1,65 (1H; dd, J 7,0; 4,3); 1,52 (1H; cd, J 13,5; 3,6); 1,48-1,37 (3H; m); 1,34 (1 H, dc, J 6,6; 3,8); 1,30-1,25 (1H; m); 1,23-1,19 (1H; m); 1,21 (3H; s); 1,08 (1H; dt, J 6,0; 3,6); 1,03 (3 H; d, J 6,7); 0,77 (3 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198,4; 171,3; 163,1; 129,3; 69,3; 59,2; 55,7; 52,5; 51,6; 43,5; 39,2; 36,6; 36,1; 35,7; 35,5; 34,1; 27,6; 23,9; 21,3; 21,0; 17,1; 16,8; 11,9.

Ejemplo 46 - Epoxidación de (20S)-*tert*-butildifenilsiloximetil-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-*tert*-butildifenilsiloximetil-pregna-4-en-3-ona



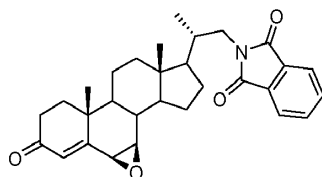
A una disolución de (20S)-*tert*-butildifenilsiloximetil-pregna-4,6-dien-3-ona (230 mg; 0,41 mmol) en acetona:H<sub>2</sub>O (12:1, 15 vol) se añadió ATCC (38 mg; 0,4 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con disolución acuosa al 10 % p/v de NaHSO<sub>3</sub> (25 mL) seguido de H<sub>2</sub>O (25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOH (3,88 mL; 20 vol) a temperatura normal y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg; 2 eq) y H<sub>2</sub>O (0,97 mL; 5 vol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura normal y se inhibió la reacción con una mezcla de AcOH:EtOH, 1:4 (0,2 mL). Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío y el residuo se recogió en DCM (25 mL). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa al 5 % p/v de NaCl (25 mL) y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio (6β, 7β, 20S)-20-*tert*-butildifenilsiloximetil-6,7-epoxi-pregna-4,6-dien-3-ona (68 mg, rendimiento del 29 %), R<sub>f</sub> 0,67 (1:1, EtOAc:heptano); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,72-7,68 (4 H; m); 7,47-7,39 (6 H; m); 6,17 (1H; s); 3,65 (1 H; dd; J 9,8; 3,1); 3,45-3,40 (1H; m); 3,38 (2H; m); 2,72-2,70 (1H; m); 2,62 (1H; ddd; J 17,6; 15,0; 5,0); 2,48-2,42 (1H; m); 2,10-2,05 (1H; m); 2,01-1,92 (2H; m); 1,90-1,51 (6H; m); 1,42-1,19 (5H; m); 1,23 (3H; s); 1,13 (3H; d; J 6,6); 1,09 (9H; s); 0,75 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 198,4; 163,3; 135,7; 135,6; 134,1; 134,0; 129,5; 129,3; 129,6; 129,5; 68,5; 59,3; 55,8; 52,6; 52,2; 51,7; 43,4; 39,3; 38,9; 36,7; 36,1; 35,6; 34,1; 27,5; 24,0; 21,3; 19,4; 17,2; 16,9; 11,9.

Ejemplo 47 - Epoxidación de (20S)-azidometil-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-azidometil-pregna-4-en-3-ona



A una disolución de (20S)-azidometil-pregna-4,6-dien-3-ona (256 mg; 0,754 mmol) en ácido fórmico (4,6 mL), se añadió hipoclorito de *t*-butilo (90 μL; 0,799 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 15 min, luego se enfrió rápidamente con disolución acuosa de bisulfito de sodio (10 %; 0,84 mL). La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 10 mL). La fase orgánica se concentró al vacío al compuesto intermedio como un aceite viscoso naranja (392 mg, R<sub>f</sub>: 0,48 (3:2, heptano:EtOAc), que se usó sin purificación adicional. El residuo se suspendió en etanol (8,6 mL) y se añadió una disolución de carbonato de potasio (219 mg; 1,58 mmol) en agua (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 15 min y luego se calentó para hervir a reflujo durante 20 min. Después de enfriar a 40 °C, se añadió ácido acético (157 μL). La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío a un sólido amarillo (583 mg). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice sobre gel de sílice (heptano:EtOAc) para producir (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-azidometil-pregna-4-en-3-ona como un aceite amarillo pálido (98 mg, 37 % de rendimiento), R<sub>f</sub>: 0,23 (4:1, heptano:EtOAc); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,15 (1H; s; C4H); 3,40-3,35 (3H; m; C6H; C7H; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 3,10 (1H; dd, J 11,9; 7,1; C22H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,59 (1H; ddd, J 20,0; 15,0; 5,1; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,44-2,39 (1H; m; C2H<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 2,01 (1H; td, J 13,0; 3,4); 1,94-1,89 (3H; m); 1,72-1,62 (3H; m); 1,52 (1H; cd, J 14,0; 3,8); 1,43-1,24 (5H; m); 1,23-1,18 (1H; m poco claro); 1,21 (3H; s poco claro; C18H); 1,10-1,15 (1H; m poco claro); 1,06 (3H; d, J 6,7; C21H); 0,76 (3H; s; C19H). RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 198,4; 163,0; 129,4; 59,2; 57,9; 55,7; 52,9; 52,6; 51,6; 43,5; 39,1; 36,8; 36,6; 36,1; 35,5; 34,1; 27,8; 23,9; 21,2; 17,7; 16,8; 11,9.

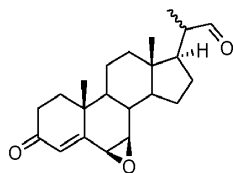
Ejemplo 48 - Epoxidación de (20S)-(N-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-(N-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona



Se disolvió (20S)-(N-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (100 mg; 0,22 mmol) en ácido fórmico (1,8 mL) y se añadió hipoclorito de *tert*-butilo (27 μL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C. Después de 15 minutos, la mezcla se enfrió rápidamente con disolución acuosa al 10 % p/v de bisulfito de sodio (0,33 mL) y se diluyó con DCM (10 mL).

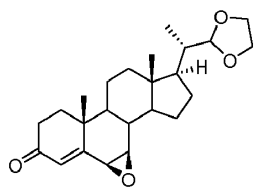
La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), disolución acuosa al 5 % p/v de bicarbonato de sodio (10 mL) y cloruro de sodio ac. al 5 % p/v (10 mL), luego se concentró al vacío para producir el compuesto intermedio que se usó sin purificación adicional. El residuo se suspendió en etanol (2 mL), se calentó a 50 °C y se añadió DMF (2 mL). Se añadió carbonato de potasio (51 mg; 0,37 mmol) disuelto en agua (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con TBME (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa al 5 % p/v de cloruro de sodio (10 mL) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para producir (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(*N*-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (19 mg, 21 %) como un sólido blanco, R<sub>f</sub>: 0,57 (1:1, heptano:acetato de etilo); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,85 (2H; m); 7,72 (2H; m); 6,16 (1H; s); 3,66 (1H; dd; J 13,3; 3,7); 3,44 (1H; dd; J 13,4; 10,2); 3,38 (2H; m); 2,59 (1H; m); 2,42 (1H; m); 2,85-1,87 (6H; m); 1,73-1,62 (2H; m); 1,54-1,62 (9H; m); 1,09 (1H; m); 0,91 (3H; d; J 6,7); 0,78 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 198,4; 168,8; 163,4; 113,9; 132,0; 129,4; 123,3; 59,3; 55,7; 54,4; 52,5; 51,6; 43,8; 43,6; 39,2; 36,6; 36,1; 36,1; 35,5; 34,1; 27,8; 24,1; 21,2; 17,0; 16,8; 11,9.

Ejemplo 49 - Epoxidación de (20S)-20-(etilendioximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-formil-pregna-4-en-3-ona



A una disolución de (20S)-20-(etilendioximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona (168 mg) en ácido fórmico (3 mL, 18 vol) se añadió en argón *t*BuOCl (54  $\mu$ L; 1,06 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura normal. Después de 30 min, la reacción se inactivó con disolución acuosa al 10 % de NaHSO<sub>3</sub> (0,55 mL; 3,3 vol) y se agitó durante 10 min (prueba de peróxido -ve). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y NaCl ac. al 5 % (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 1,76 g de residuo húmedo. El material bruto se recogió en EtOH (35 mL) a 18 °C y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (912 mg; 6,6 mmol) y H<sub>2</sub>O D. (8,8 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 18 °C y se inhibió la reacción con una mezcla de AcOH:EtOH, 1:4 (1 mL). Los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío y el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (50 mL) y la fase acuosa resultante se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-formil-pregna-4-en-3-ona (76 mg, 49 %) como una mezcla 1:1 de epímeros C21, R<sub>f</sub> 0,52 (1:1, EtOAc:heptano); RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz): 9,60 (0,5 H; d, J 3,1); 9,54 (0,5 Hz; d, J 5,1); 6,15 (1H; s); 3,37 (2H; m); 2,65-2,55 (1H; m); 2,45-2,35 (2H; m); 2,02-1,88 (4H; m); 1,70-1,25 (9H; m); 1,22 (1,5 H; s); 1,20 (1,5 H; s); 1,14 (1,5 H; d, J 6,9); 1,13 - 1,08 (1 H; m); 1,07 (1,5 H; d, J 6,9); 0,79 (1,5 H; s); 0,75 (1,5 H; s); RMN de <sup>13</sup>C (175 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 205,4; 204,5; 198,4; 198,3; 162,9; 162,8; 129,4; 59,1; 59,0; 55,7; 55,6; 52,3; 52,1; 51,7; 51,6; 51,5; 50,7; 49,4; 48,7; 43,9; 43,1; 39,0; 38,0; 36,6; 36,1; 36,0; 35,5; 35,4; 34,1; 34,0; 31,9; 27,0; 26,3; 24,2; 23,5; 21,2; 21,0; 16,9; 16,8; 13,6; 13,4; 12,8; 12,2.

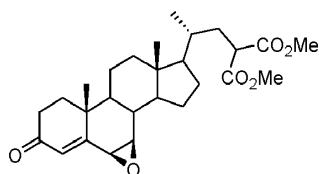
Ejemplo 50 - Epoxidación de (20S)-20-(etilendioximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona para formar (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(etilendioximetil)-pregna-4-en-3-ona



A una disolución de (20S)-20-(etilendioximetil)-pregna-4,6-dien-3-ona (168 mg) en ácido fórmico (3 mL, 18 vol) se añadió en argón *t*BuOCl (54  $\mu$ L; 1,06 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura normal. Después de 30 min, la reacción se inactivó con disolución acuosa al 10 % de NaHSO<sub>3</sub> (0,55 mL; 3,3 vol) y se agitó durante 10 min (prueba de peróxido -ve). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con disolución acuosa al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL) y NaCl ac. al 5 % (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrado al vacío. Se disolvieron 99 mg del material bruto resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1 mL, 10 vol) y se añadió 1,2-bis(trimetilsiloxi)etano (59  $\mu$ L, 1 eqv). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió TMSOTf (3  $\mu$ L; 0,05 eqv). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 18 °C y se enfrió rápidamente con piridina (50  $\mu$ L, 1 vol). La mezcla se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua (2 x 20 mL) y NaCl ac. al 5 % (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOH (1 mL) a temperatura normal y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg, 2 eqv) y H<sub>2</sub>O dest. (0,25 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura normal y se inhibió con una mezcla de AcOH:EtOH, 1:4 (0,1 mL). Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío y el residuo se recogió en DCM (25 mL) y se lavó con NaCl acuoso al 5 % (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(etilendioximetil)-

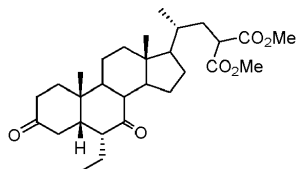
pregna-4-en-3-ona (26 mg, 15 %).  $R_f$  0,47 (1:1, EtOAc:heptano); RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,15 (1H; s; C4H); 4,86 (1H; d;  $J=2,0$ ); 3,98-3,93 (2H; m); 3,88-3,83 (2H; m); 3,37 (2H; s; C6H; C7H); 2,59 (1H; ddd;  $J = 17,6; 15,0; 5,0$ ); 2,41 (1H; m); 2,04-1,96 (2H; m); 1,93-1,88 (2H; m); 1,86-1,82 (1H; m); 1,66 (1H; dt;  $J = 13,5; 4,6$ ); 1,48-1,44 (3H; m); 1,40-1,36 (2H; m); 1,35-1,31 (1H; m); 1,28-1,22 (2H; m); 1,21 (3H; s); 1,10-1,05 (1H; dt;  $J = 12,0; 3,8$ ); 0,94 (3H; d;  $J = 6,7$ ; C21H); 0,75 (3H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (175 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 198,4; 163,1; 129,3; 105,9; 65,3; 65,1; 59,3; 55,8; 52,2; 52,1; 51,6; 43,7; 39,2; 39,1; 36,6; 36,1; 35,6; 34,1; 27,2; 24,1; 21,3; 16,8; 11,7; 11,5.

Ejemplo 51 - Epoxidación de éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4,6-coladien-24-oico de éster dimetílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico

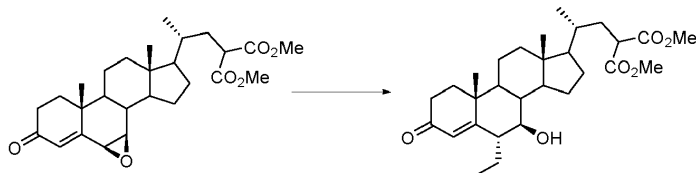


A una disolución de éster dimetílico del ácido 23-carboxi-3-oxo-4,6-coladien-24-oico (1,28 g) en ácido fórmico (23 mL, 18 vol) en argón se le añadió tBuOCl (348  $\mu\text{L}$ ; 1,06 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 18  $^\circ\text{C}$ . Después de 30 min, la reacción se inhibió con disolución acuosa al 10 % de  $\text{NaHSO}_3$  (4,2 mL; 3,3 vol) y se agitó durante 10 min (prueba de peróxido -ve). La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL), se lavó con disolución acuosa al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 100 mL) y NaCl ac. al 5 % (100 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar 1,76 g de residuo húmedo. El material bruto se recogió en EtOH (35 mL, 20 vol) a temperatura normal y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (912 mg, 2 eq) y  $\text{H}_2\text{O}$  dest. (8,8 mL; 5 vol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 80  $^\circ\text{C}$ . Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 18  $^\circ\text{C}$  y se inhibió con una mezcla de AcOH:EtOH, 1:4 (1 mL). Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío y el residuo se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5 % (50 mL) y se volvió a extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio éster dimetílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico (rendimiento del 49 %),  $R_f$  0,52 (1:1, EtOAc:heptano); RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz): 4,22 (1H; t,  $J$  7,1 Hz); 3,76 (3H; s; COOMe); 3,73 (3H; s; COOMe); 3,48 (1H; dd,  $J$  10,9 Hz; 3,9 Hz); 2,59 (1 H; ddd; 17,5 Hz; 15,0 Hz; 7,0 Hz); 2,41 (1 H; m); 2,19 (1 H; m); 2,03 - 1,95 (5H; m); 1,70 (1H; m); 1,64 (1 H; dt,  $J$  14,4 Hz; 4,4 Hz); 1,53 - 1,25 (8 H; m); 1,21 - 1,15 (5H; m); 1,06 (1 H; dt,  $J$  12,0 Hz; 3,6 Hz); 0,94 (3 H; d,  $J$  6,4 Hz); 0,73 (3H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (175 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 198,4; 170,6; 170,0; 163,2; 129,3; 59,2; 56,1; 55,7; 52,7; 52,6; 52,5; 51,6; 49,4; 43,5; 39,3; 36,6; 36,1; 35,5; 35,1; 34,3; 34,1; 28,0; 23,8; 21,3; 18,1; 16,8; 11,8.

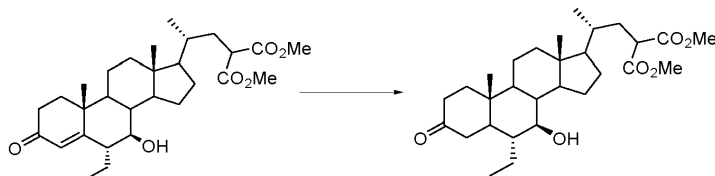
Ejemplos 52-54 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dioxo-colan-23-carboxi-24-oico (precursor de AOC)



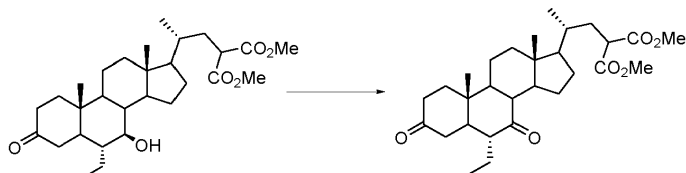
Ejemplo 52 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico



A una disolución de  $\text{ZnCl}_2$  (0,5 M en THF; 2,1 mL; 0,6 eq) en THF (2,7 mL; 4 vol) en argón a -15  $^\circ\text{C}$  se añadió EtMgBr (1 M en TBME; 2,1 mL; 1,8 eq) gota a gota durante 20 min. Se añadió CuCl (12 mg; 0,05 eq) en una porción y la suspensión se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota éster dimetílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico (535 mg) disuelto en THF (2,2 mL; 4 vol) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 90 min. Se añadió gota a gota  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso; 1,5 mL; 2,5 vol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso, 2 x 20 mL) y agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó éster dimetílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colanon-23-carboxi-24-oico como un sólido cristalino blanco (49 %),  $R_f$  0,43 (1:1, EtOAc:heptano); RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz): 5,83 (1H; s); 4,20 (1H; m); 3,75 (3H; s; COOMe); 3,72 (3H; s; COOMe); 3,48 (1H; dd,  $J$  11,0 Hz; 3,9 Hz); 3,13 (1H; dt,  $J$  9,8 Hz; 4,4 Hz); 2,40-2,28 (3H; m); 2,21-2,15 (1H; m); 2,05-1,90 (5H; m); 1,83 (1H; m); 1,73 (1H; dt,  $J$  13,2 Hz; 4,8 Hz); 1,65-1,53 (4H; m); 1,50-1,33 (4H; m); 1,19 (3H; s); 1,16 (1H; m); 1,08 (1H; m); 1,01 (1H; dt,  $J$  12,2 Hz; 3,8 Hz); 0,94 (3H; d,  $J$  6,5 Hz); 0,91 (3 H; t,  $J$  7,4 Hz); 0,72 (3 H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (175 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 199,8; 170,4; 170,0; 169,5; 122,6; 61,5; 61,3; 60,4; 55,5; 55,3; 52,6; 52,4; 49,7; 49,4; 48,2; 43,7; 43,0; 39,5; 38,5; 35,3; 35,1; 34,2; 33,4; 28,5; 26,8; 21,5; 18,8; 18,3; 12,1.

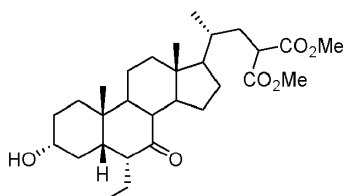
Ejemplo 53 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-23-carboxi-24-oico

Una disolución de éster dimetílico del ácido (6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico (250 mg) en DMF (0,75 mL; 3 vol) y MeCN (1,5 mL; 6 vol) se evacuó y se purgó con argón 3 veces y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió Pd al 10 % sobre C en una porción y el matraz se evacuó y se llenó con argón 3 veces. El matraz se evacuó y se llenó con hidrógeno 3 veces y se agitó durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno. El matraz se evacuó y se purgó con argón 3 veces y la suspensión se filtró a través de un cartucho de filtro de PTFE de HPLC y la torta se lavó con TBME (2 x 20 mL). El filtrado se lavó con agua (2 x 20 mL) y NaCl al 5 % (acuoso, 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\beta$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-23-carboxi-24-oico (70 mg, 28 %), R<sub>f</sub> 0,53 (1:1, EtOAc:heptano), RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz): 4,20 (1H; m); 3,75 (3H; s; COOMe); 3,72 (3H; s; COOMe); 3,48 (1H; dd, J 11,0 Hz; 4,0 Hz); 3,23 (1H; dt, J 9,9 Hz; 4,8 Hz); 2,33 - 2,23 (2H; m); 2,21 - 2,17 (3H; m); 2,12 - 2,03 (2H; m); 1,98 - 1,77 (4H; m); 1,65 (1H; m); 1,6 - 1,34 (9H; m); 1,24 (1H; m); 1,20 (1H; dt, J 13,2 Hz; 4,2 Hz); 1,10 (1H; c; J 9,7 Hz); 1,04 (3H; s); 1,03 - 0,99 (1H; m); 0,94 (3H; d; J 6,5 Hz); 0,88 (3 H; t, J 7,0 Hz); 0,70 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (175 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 212,1; 170,4; 170,0; 75,0; 56,0; 55,5; 52,6; 52,4; 49,4; 45,1; 44,0; 43,7; 43,5; 40,1; 39,5; 37,7; 37,0; 36,6; 35,2; 34,8; 34,3; 28,5; 26,8; 22,6; 21,9; 20,7; 18,3; 12,2; 11,1.

Ejemplo 54 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dioxo-colan-23-carboxi-24-oico (precursor de AOC)

A una disolución de éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-6-etil-7-hidroxi-3-oxo-colan-23-carboxi-24-oico (95 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 mL; 25 vol) en argón se añadió periodinano de Dess-Martin (DMP; 98 mg; 1,2 eq). Después de 60 min, se añadió una porción adicional de DMP (50 mg; 0,6 eq). Después de otros 60 min, se añadió una porción adicional de DMP (50 mg; 0,6 eq). Después de 30 min, la mezcla se repartió entre EtOAc (10 mL) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % / NaHCO<sub>3</sub> al 2 % (95 mL) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 M (acuoso, 2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dioxo-colan-23-carboxi-24-oico (67 %) como un sólido cristalino blanco, R<sub>f</sub> 0,36 (1:1, EtOAc:heptano);

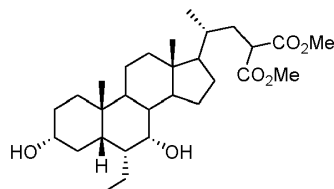
RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3,75 (3H; s); 3,73 (3H; s); 3,47 (1H; dd; J=11,0; 4,0); 2,74 (1H; dd; J=11,0; 6,6); 2,47 (1H; t; J = 11,3); 2,29 - 2,16 (5H; m); 2,09 - 1,96 (3H; m); 1,89 - 1,80 (2H; m); 1,72 - 1,46 (6H; m); 1,39 - 1,34 (1H; m); 1,33 (3H; s); 1,32 - 1,23 (2 H; m); 1,21 - 1,13 (2H; m); 1,10 - 1,07 (1H; m); 0,99 - 0,95 (1H; m); 0,94 (3H; d; J = 6,5); 0,81 (3H; t; J = 7,4); 0,68 (3H; s); RMN de <sup>13</sup>C (176 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 212,1; 210,5; 170,3; 170,0; 55,3; 52,6; 52,4; 52,3; 52,2; 49,9; 49,34; 48,8; 43,7; 42,7; 38,8; 38,3; 36,6; 35,9; 35,4; 35,1; 34,2; 28,2; 24,5; 22,9; 22,2; 18,6; 18,2; 12,1; 11,8.

Ejemplos 55-58 - Síntesis de AOC a partir del éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dioxo-colan-23-carboxi-24-oicoEjemplo 55 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-colan-23-carboxi-24-oico.

A una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (27 mg, 1 eq) en AIP (2,3 mL) a -20 °C se añadió una disolución de éster dimetílico del ácido (5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dioxo-colan-23-carboxi-24-oico (350 mg) en EtOAc (2,3 mL; 6,5 vol) durante 10 minutos. Después de 30 minutos se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,7 M (2,5 mL) gota a gota durante 10 minutos y la disolución se dejó calentar a 18 °C. La disolución se diluyó con EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y disolución acuosa al 5 % de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna proporcionó éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-colan-23-carboxi-24-oico (298 mg, 85 %)

RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,74 (3H; s); 3,72 (3H; s); 3,52 (1H; m); 3,47 (1H; dd; J = 11,0; 4,0); 2,69 (1H; dd; J = 12,8; 5,9); 2,34 (1H; t; J = 11,3); 2,21 - 2,16 (2H; m); 1,99 - 1,94 (2H; m); 1,85 - 1,68 (7H; m); 1,50 - 1,43 (4H; m); 1,37 - 1,23 (5H; m); 1,21 (3H; s); 1,20 - 1,10 (4H; m); 0,92 (3H; d; J = 6,5); 0,80 (3H; t; J = 7,4); 0,64 (3H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 212,8; 170,4; 170,0; 71,1; 55,3; 52,6; 52,4; 52,0; 50,7; 49,9; 49,4; 49,0; 43,7; 42,7; 39,0; 35,7; 35,1; 34,3; 34,2; 31,8; 29,8; 28,3; 24,6; 23,5; 21,8; 18,8; 18,2; 12,0; 12,0.

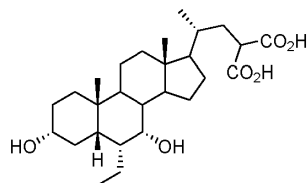
Ejemplo 56 - Síntesis de éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico.



A una disolución de éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-6-etil-3-hidroxi-7-oxo-colan-23-carboxi-24-oico (200 mg) en THF (20 mL, 100 vol) y agua (5 mL, 25 vol) a 0 °C se añadió  $\text{NaBH}_4$  (154 mg, 10 eq) en 3 porciones. La disolución se agitó durante una hora, dejando que se calentara a 18 °C. Se añadió gota a gota  $\text{MeOH}$ /agua (10 mL, 1:1) y se eliminó el disolvente orgánico al vacío. A la disolución acuosa se le añadió disolución acuosa 2 M de  $\text{HCl}$  (20 mL) gota a gota. La disolución acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5 % (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico (90 mg, 45 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,75 (3 H; s); 3,72 (3H; s); 3,48 (1H; dd; J = 11,0; 4,0); 3,69 (1H; s a); 3,40 (1H; m); 2,18 (1H; m); 1,97 - 1,93 (2H; m); 1,85 - 1,75 (4H; m); 1,73 - 1,57 (4H; m); 1,51 - 1,11 (18H; m); 1,00 (1H; dt; J = 14,3; 3,4); 0,93 (3H; d; J = 6,5); 0,90 (3H; t; J = 7,3); 0,64 (3H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (176 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,5; 170,1; 72,3; 70,9; 56,3; 52,6; 52,4; 50,5; 49,4; 45,2; 42,8; 41,2; 40,0; 39,6; 35,6; 35,5; 35,2; 34,4; 34,0; 33,2; 30,6; 28,2; 23,7; 23,2; 22,2; 20,7; 18,2; 11,8; 11,7.

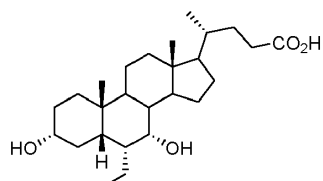
Ejemplo 57- Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico.



A una disolución de éster dimetílico del ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico (70 mg) en AIP (2 mL, 28 vol) se le añadió  $\text{NaOH}$  acuoso 0,5 M (2 mL, 28 vol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y la disolución acuosa se ajustó a pH 1 con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ac. 2 M. Se añadió  $\text{EtOAc}$  (20 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se volvió a extraer con  $\text{EtOAc}$  (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaCl}$  acuoso al 5 % (2 x 10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico como un sólido blanco (54 mg, 81 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (700 MHz, d-6 acetona):  $\delta$  = 3,58 (1H; s a); 3,32 (1H; dd; J = 11,1; 3,6); 3,18 (1H; m); 2,03 (1H; m); 1,90 - 1,62 (6H; m); 1,57 (1H; m); 1,48 - 1,31 (8H; m); 1,28 - 1,13 (6H; m); 1,11 - 1,05 (3H; m); 0,98 (3H; m); 0,87 (3H; d; J = 6,1); 0,85 (1H; m) 0,79 (3H; s); 0,75 (3H; t; J = 7,3); 0,74 (3H; s); RMN de  $^{13}\text{C}$  (176 MHz; d-6 acetona):  $\delta$  = 171,7; 171,3; 72,5; 70,4; 57,5; 51,4; 46,7; 43,4; 42,6; 41,3; 40,7; 36,7; 36,3; 36,2; 35,3; 34,6; 34,0; 31,5; 30,6; 29,0; 24,3; 23,7; 23,2; 21,6; 18,7; 12,3; 12,1.

Ejemplo 58 - Síntesis de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico (AOC).

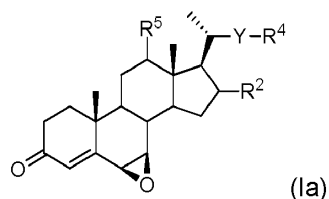


Se recogió ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-23-carboxi-24-oico (25 mg) en xileno (1,25 mL, 50 vol) y piridina (250  $\mu\text{L}$ , 10 vol) y la disolución se calentó para hervir a reflujo durante 90 minutos. La disolución enfriada se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (20 mL) y se lavó con  $\text{HCl}$  ac., 1 M (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL), disolución acuosa al 5 % de  $\text{NaCl}$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico como un sólido blanco (19 mg, 82 %).

Las RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  eran coherentes con una muestra auténtica de ácido (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ )-6-etil-3,7-dihidroxi-colan-24-oico.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (Ia):



en donde:

5  $R^2$  es H, halo, OH o un grupo OH protegido;

Y es un enlace o un grupo ligante alquileo  $C_{1-20}$ , alquenileno  $C_{2-20}$  o alquinileno  $C_{2-20}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más  $R^3$ ;

en donde cada  $R^3$  es independientemente H, halo, OH, un grupo OH protegido o  $NR^8R^9$ ;

10 en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)Ph$ , bencilo, ftalimida, *tert*-butiloxicarbonilo o carboxibencilo;

$R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $SO_2R^{10}$ ,  $OSO_2R^{10}$ ,  $SO_3R^{10}$ ,  $OSO_3R^{10}$ , halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)CH_2N_2$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $CH(BR^{10}R^{11})_2$ , azida,  $NO_2$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH(R^{10})(XR^{11})$ , ftalimida o un grupo mimético de ácido carboxílico como tetrazol;

15 en donde cada X es independientemente O, S o  $NR^8$ ;

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

a) hidrógeno

o

20 b) alquilo  $C_{1-20}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquenilo  $C_{2-20}$  o alquinilo  $C_{2-20}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $OSO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$ ,  $OSO_3R^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$  y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  y  $N(R^{19})_2$

25 o

c) un arilo de 6 a 14 miembros, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$ , fenilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, metilendioxi y etilendioxi

30 y etilendioxi

o

d) un resto polietilenglicol

o

35 e) cuando  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $CH(BR^{10}R^{11})_2$ , un grupo  $R^{10}$  y uno  $R^{11}$ , junto con el átomo o los átomos a los que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros;

en donde cada  $R^{19}$  es independientemente:

H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

40 haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

y en donde cada R<sup>13</sup> es independientemente:

a) alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub> o alquinilo C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

5 halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>

o

b) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

10 alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>;

en donde cada R<sup>19</sup> es independientemente:

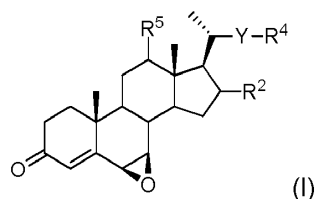
H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>; o

Y y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>; y

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

15 o una sal o variante isotópica del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, de fórmula general (I):



en donde:

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

20 Y es un enlace o un grupo ligante alquilenos C<sub>1-20</sub>, alquenileno C<sub>2-20</sub> o alquinileno C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>;

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

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

25 R<sup>4</sup> es C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OR<sup>10</sup>, OSi(R<sup>13</sup>)<sub>3</sub>, S(O)R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>, halo, CN, CH(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(R<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), CH(SR<sup>10</sup>)(SR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, CH[C(O)OR<sup>10</sup>]<sub>2</sub>, CH(BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, azida o un grupo mimético de ácido carboxílico tal como tetrazol;

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

a) hidrógeno

o

30 b) alquilo C<sub>1-20</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub> o alquinilo C<sub>2-20</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>

35

o

c) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup> y N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>

o

d) un resto polietilenglicol

o

5 e) cuando  $R^4$  es  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $CH(OR^{10})(OR^{11})$ ,  $CH(SR^{10})(SR^{11})$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $BR^{10}R^{11}$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$  o  $CH(BR^{10}R^{11})_2$ , un grupo  $R^{10}$  y uno  $R^{11}$ , junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros;

en donde cada  $R^{19}$  es independientemente:

10 H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , o un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

y en donde cada  $R^{13}$  es independientemente:

a) alquilo  $C_{1-20}$ , alqueno  $C_{2-20}$  o alquinilo  $C_{2-20}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

15 halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$ ,  $OSO_3R^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$  y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  y  $N(R^{19})_2$

o

b) un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

20 alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  y  $N(R^{19})_2$ ;

en donde cada  $R^{19}$  es independientemente:

H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ ; y

$R^5$  es H, OH o un grupo OH protegido;

25 o una sal o variante isotópica del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $R^2$  es H.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es un enlace o un grupo ligante alquileo  $C_{1-3}$  o alqueno  $C_{2-3}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos  $R^3$ , en donde  $R^3$  es como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y es preferiblemente  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH=CH-$ .

30 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $SO_3R^{10}$  u  $OSO_3R^{10}$ ; o

$R^4$  es halo, CN,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ,  $CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ,  $BR^{10}R^{11}$  o Y y  $R^4$  juntos forman un grupo  $=CH_2$ .

35 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^4$  es  $C(O)OR^{10}$ ,  $OC(O)R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $OSi(R^{13})_3$ ,  $OSO_2R^{10}$ , halo, CN,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $CH[C(O)OR^{10}]_2$ , azida,  $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ ,  $CH(XR^{10})(XR^{11})$ ; ftalimida, tetrazol o tetrazol sustituido.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente:

a) hidrógeno; o

b) alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$  o alquinilo  $C_{2-10}$ , estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

40 alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $OSO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$ ,  $OSO_3R^{19}$ ,  $N(R^{19})_2$  y un grupo arilo de 6 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN,  $OR^{19}$ ,  $SR^{19}$ ,  $C(O)OR^{19}$ ,  $C(O)N(R^{19})_2$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $SO_3R^{19}$  y  $N(R^{19})_2$ ; o

45 c) un grupo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>19</sup>, C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, SR<sup>19</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>19</sup>, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, metilendioxi y etilendioxi; o

d) un resto polietilenglicol; o

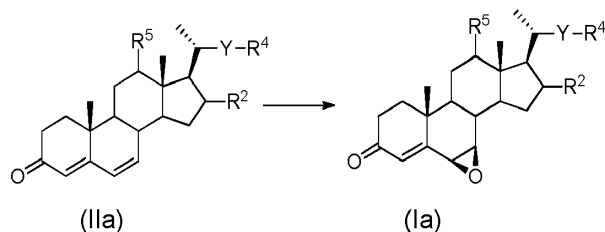
5 e) cuando R<sup>4</sup> es C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CH(XR<sup>10</sup>)(XR<sup>11</sup>), NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o BR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> un grupo R<sup>10</sup> y uno R<sup>11</sup>, junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> como alquilo C<sub>1-3</sub> o C<sub>2-6</sub> como alqueno C<sub>2-3</sub>, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con arilo de 6 a 14 miembros tal como fenilo, especialmente alquilo C<sub>1-6</sub> o bencilo.

10 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>5</sup> es H.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Ia) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa) con un agente halogenante seguido de reacción con una base:



15 en donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

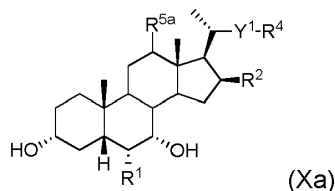
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en donde el agente halogenante es Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-yodosuccinimida (NYS), cloramina-T (tosilcloramida), hipoclorito de *tert*-butilo, ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH), 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH), peróxido de di-*tert*-butilo con TiCl<sub>4</sub>; Ca(OCl)<sub>2</sub> con NaCl en AcOH o TMSCl con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en donde el agente halogenante es ácido tricloroisocianúrico (ATCC), ácido tribromoisocianúrico (ATBC), ácido triyodoisocianúrico (ATYC), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (DYDMH); o

en donde el agente halogenante es ácido tricloroisocianúrico (ATCC) o hipoclorito de *tert*-butilo.

25 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre acetona, DMF, MeCN o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, alcohol *t*-butílico, ácido acético, dioxano, DMSO, ácido fórmico y agua, y mezclas de los mismos; y se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente seleccionado entre acetona, agua, ácido fórmico, ácido acético y mezclas de los mismos.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (Xa):



o una sal o una variante isotópica del mismo,

en donde

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

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

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

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

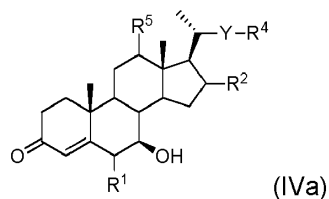
Y<sup>1</sup> es un enlace, o un grupo ligante alquileo C<sub>1-20</sub> que está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>; o

Y<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> juntos forman un grupo =CH<sub>2</sub>;

en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;

5 comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

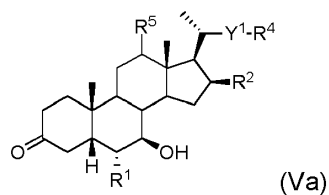
(a) alquilación selectiva de un compuesto de fórmula general (Ia) con un reactivo organometálico para dar un compuesto de fórmula general (IVa):



en donde R<sup>1</sup> es como se define para un compuesto de fórmula general (Xa); e

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

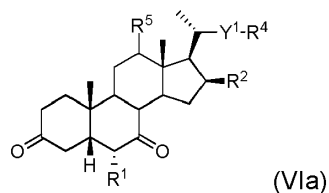
(b) reducir el compuesto de fórmula general (IVa) usando un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula general (Va):



en donde Y<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Xa); y

15 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

(c) oxidar el compuesto de fórmula general (Va) usando un agente oxidante adecuado para dar un compuesto de fórmula general (VIa):



en donde Y<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son los definidos para un compuesto de fórmula general (Xa); y

20 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

(d) reducción del compuesto de fórmula general (VIa) usando un agente reductor adecuado y, donde R<sup>2</sup> y/o R<sup>5</sup> es un OH protegido, eliminación del grupo o de los grupos protectores, para dar un compuesto de fórmula general (Xa) como se definió anteriormente, en donde la eliminación del grupo protector puede tener lugar antes o después de la reducción.

25 15. Un compuesto de fórmula general (Ia) según la reivindicación 1 seleccionado de:

éster etílico del ácido (6β, 7β, 22E)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (ejemplo 1);

éster etílico del ácido (6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-3-oxo-4,22-coladien-24-oico (ejemplo 5);

(6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-hidroximetil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 41);

(6β, 7β, 20S)-6,7-epoxi-20-bromometil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 42);

- (20S)-metanosulfoniloximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-4-pregnen-3-ona (ejemplo 43);  
(20R)-cianometil-6,7- $\beta$ -epoxi-4-pregnen-3-ona (ejemplo 44);  
(20S)-20-acetoximetil-6,7- $\beta$ -epoxi-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 45);  
(6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-*terc*-butildifenilsiloximetil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 46);  
5 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-azidometil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 47);  
(6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(*N*-ftalimidometil)-pregna-4,6-dien-3-ona (ejemplo 48);  
(6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-formil-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 49);  
(6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 20S)-6,7-epoxi-20-(etilendioximetil)-pregna-4-en-3-ona (ejemplo 50) y  
éster dimetílico del ácido (6 $\beta$ , 7 $\beta$ )-6,7-epoxi-3-oxo-4-colen-23-carboxi-24-oico (ejemplo 51);  
10 o una sal o variante isotópica del mismo.

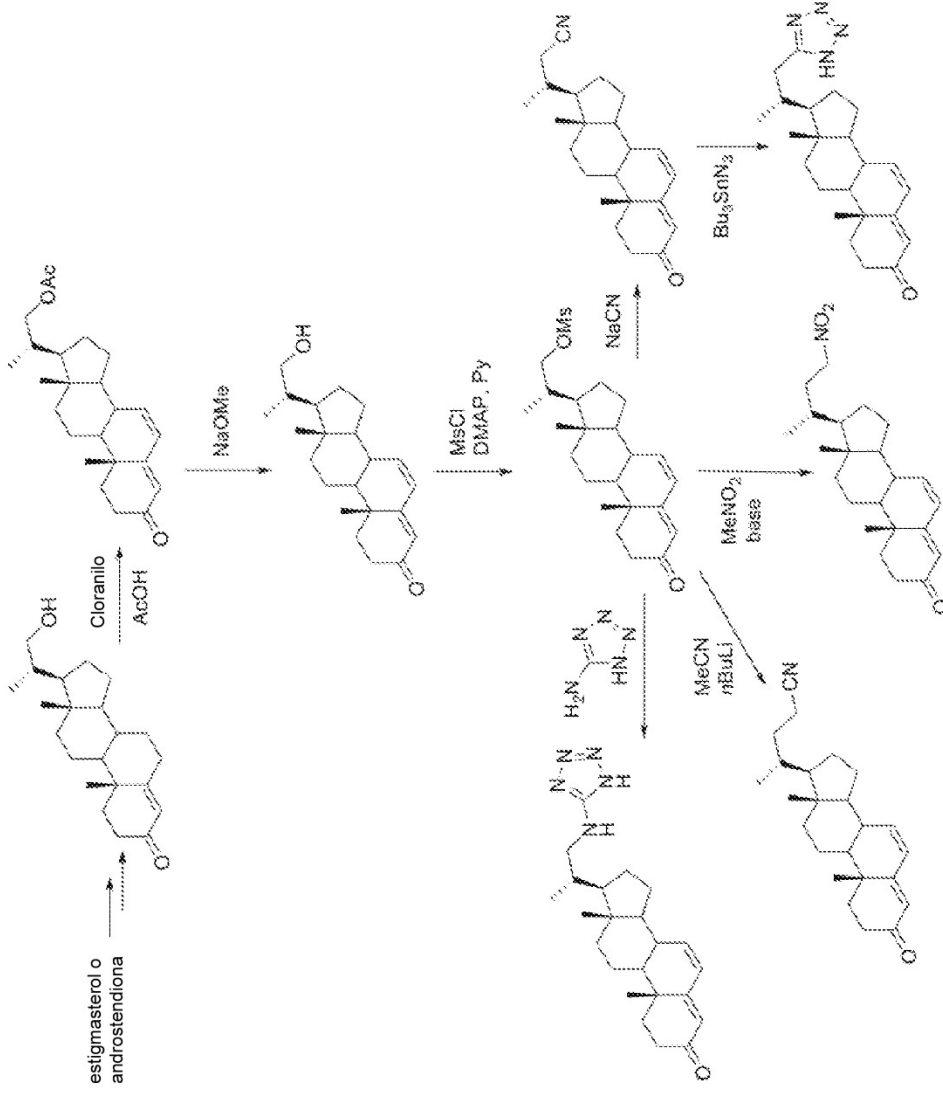


FIG. 1

PARTE 1

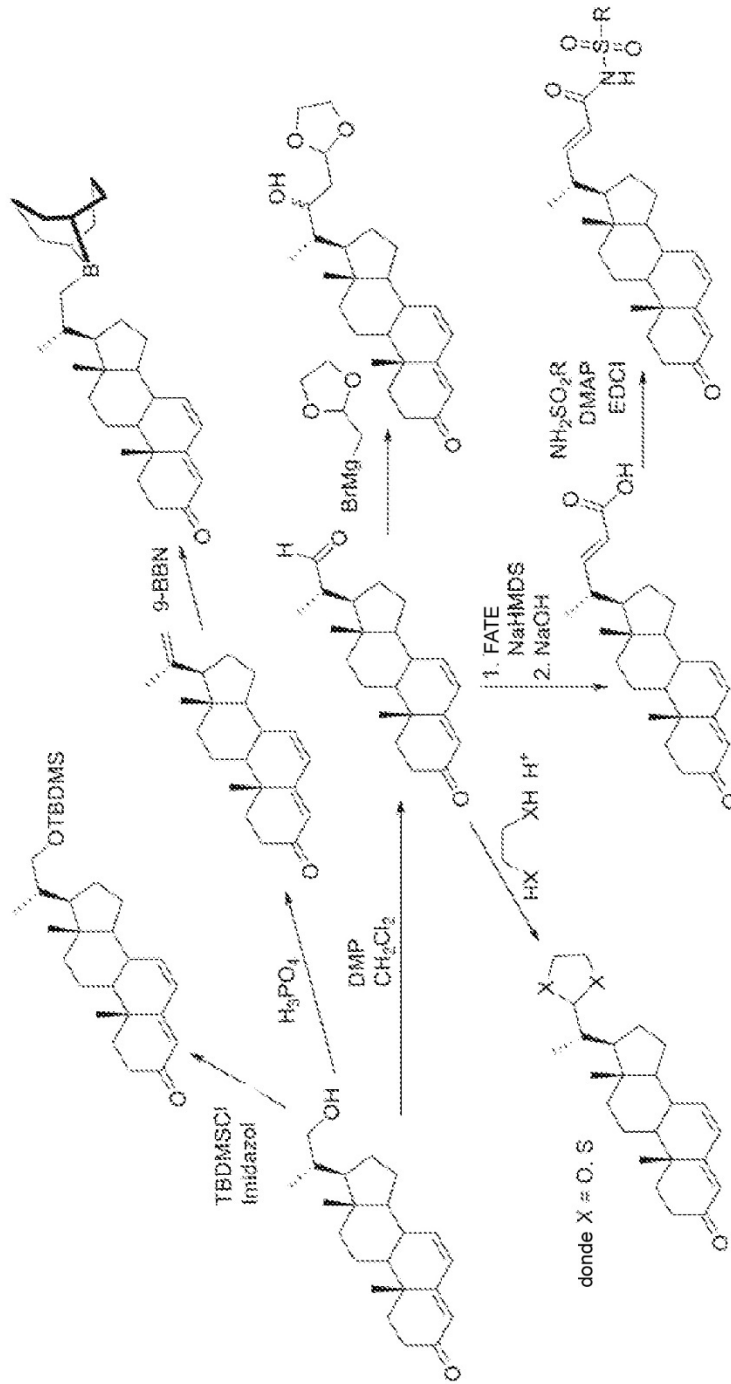


FIG. 1

PARTE 2

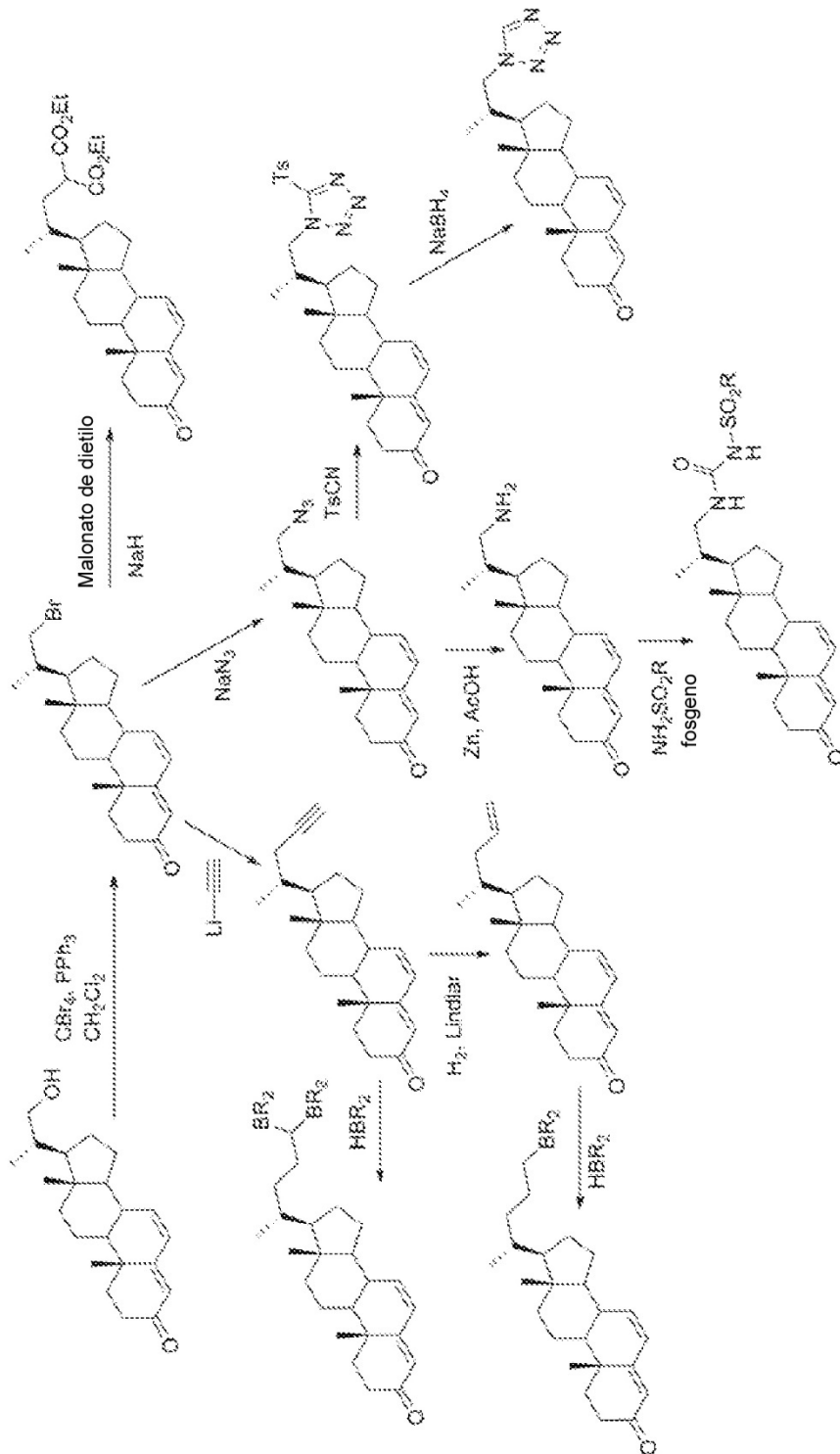


FIG. 1

PARTE 3

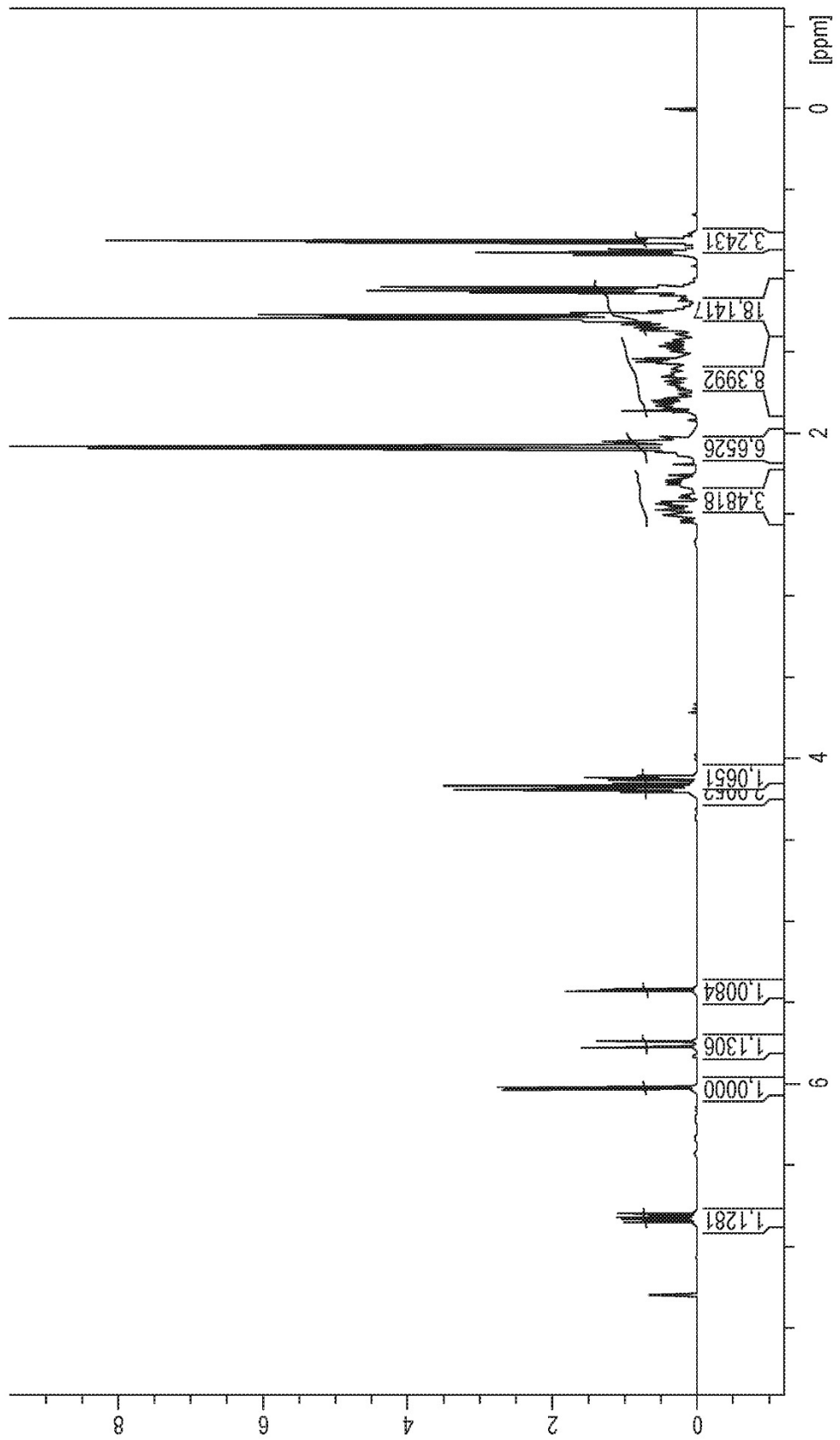


FIG. 2

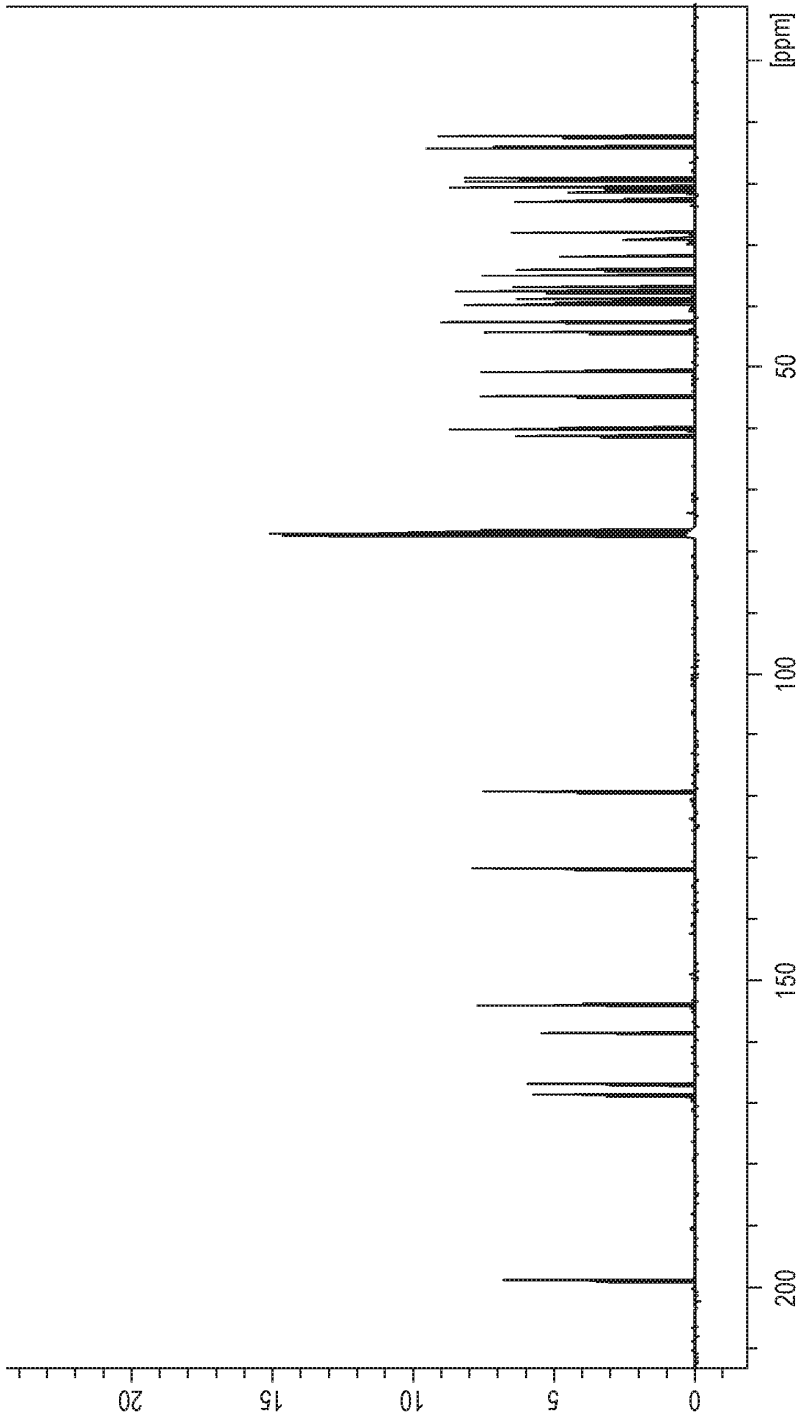


FIG. 3

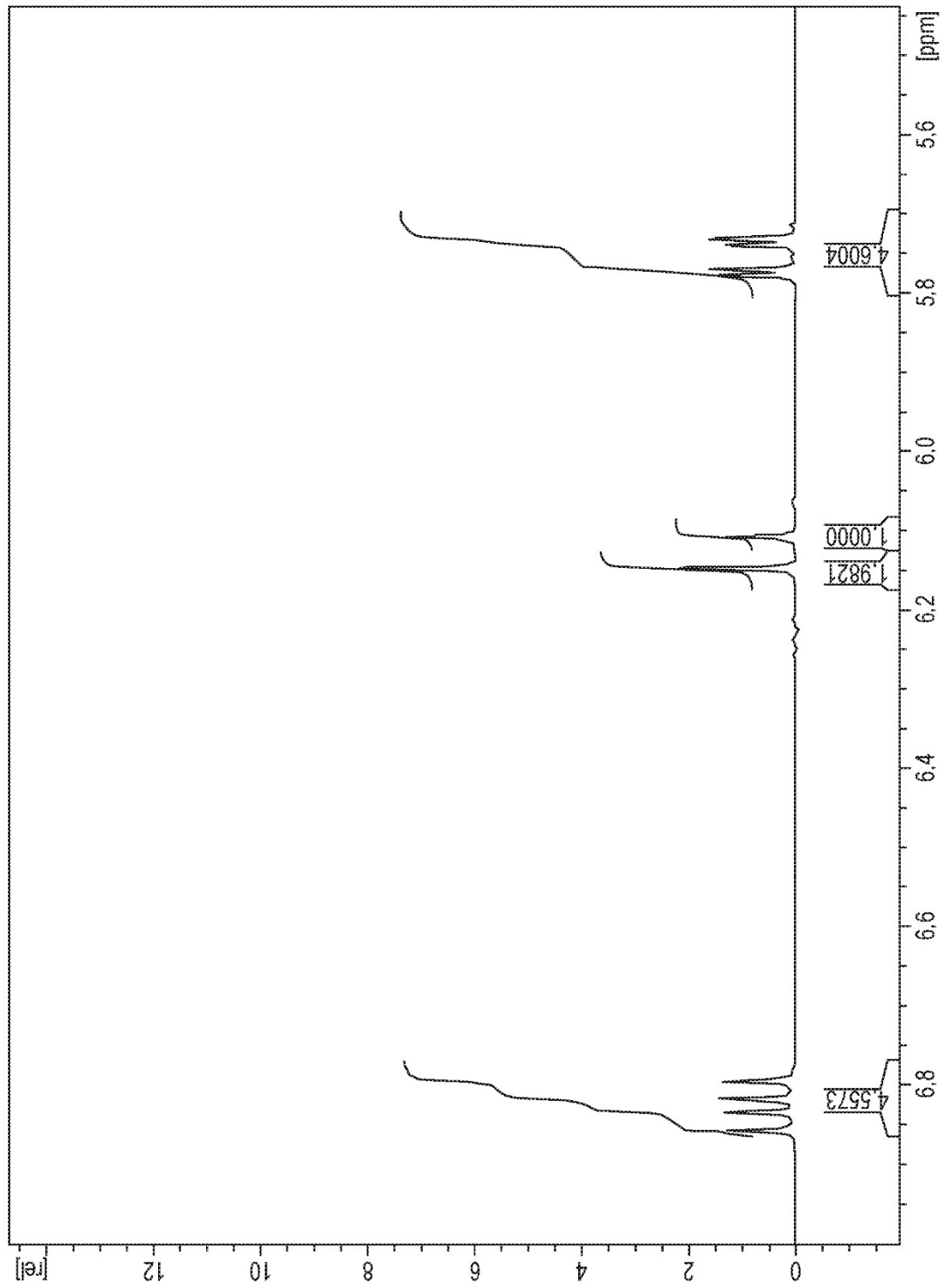
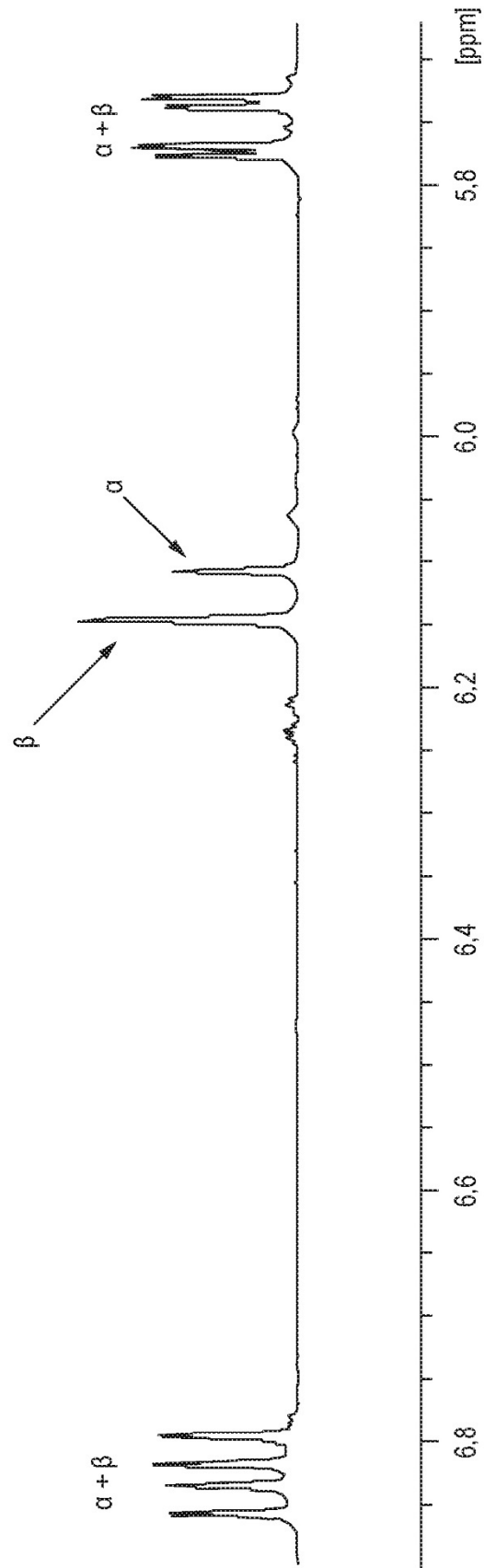
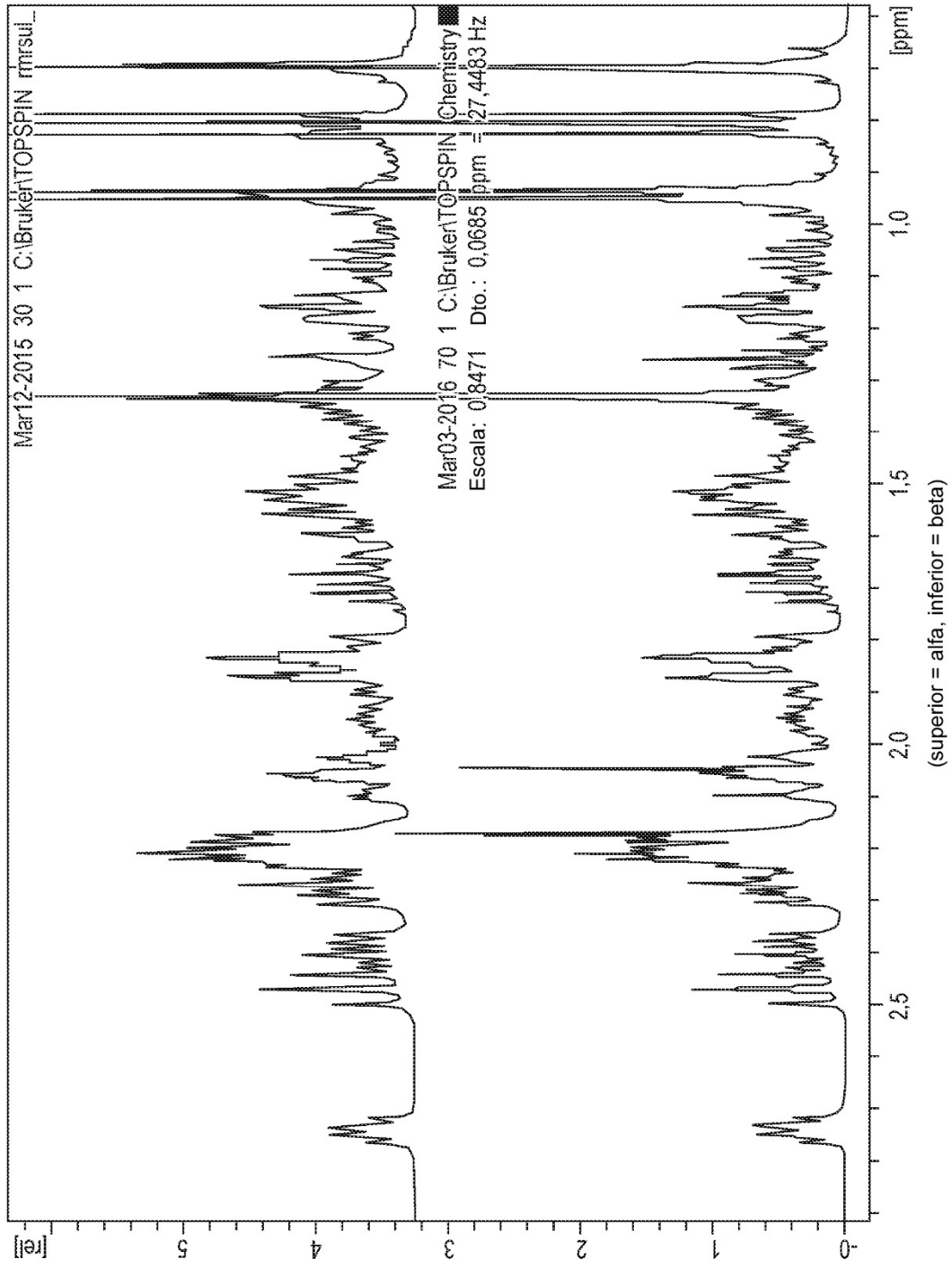


FIG. 4

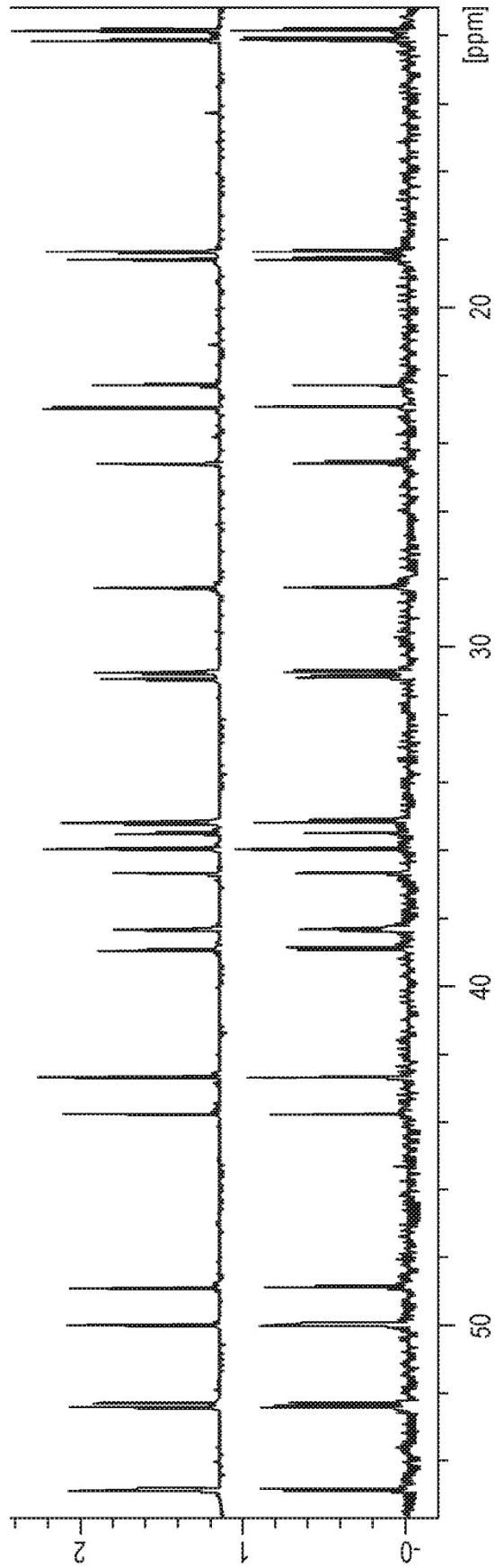


**FIG. 4**  
(cont.)



(superior = alfa, inferior = beta)

FIG. 5



(superior = alfa; inferior = beta)

**FIG. 6**