



16

39

Núm. 359.408

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey,
Estados Unidos.

Enunciado: X "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 5 β -
TAUROCOLENICOS Y ACIDOS 5 β -TAUROCOLADIENICOS"

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No.
677.080 del 23 de octubre de 1.967.

MJ/S



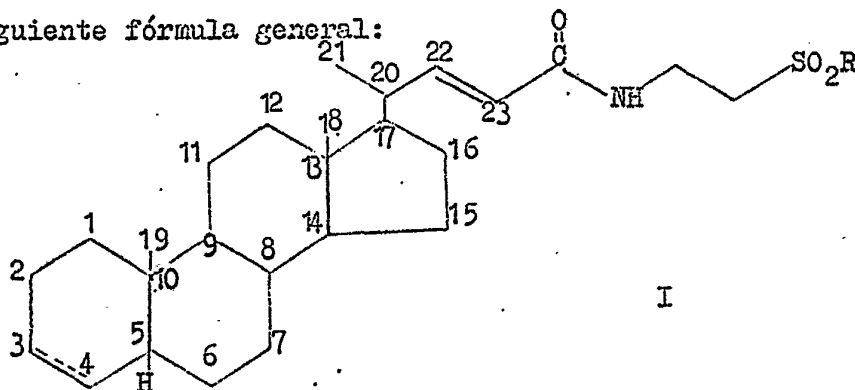
22 OCT

1 Este invento se refiere a una nueva clase de com-
puestos químicos que pueden ser descritos en general co-
mo ácidos 5 β -taurocolénicos y ácidos 5 β -taurocoladiénicos
y a las sales, ésteres y amidas derivados de los mismos,
5 no tóxicos y farmacológicamente aceptables.

También es un objeto de este invento la descrip-
ción de un nuevo método de preparación de estos productos,
sus sales, ésteres y amidas.

10 Los estudios demuestran que el colesterol y los
triglicéridos desempeñan un importante papel en la forma-
ción de placas ateroscleróticas por aceleración del depó-
sito de lípidos de la sangre sobre la pared arterial. El
objeto de este invento es descubrir una nueva clase de com-
puestos químicos que reducen efectivamente la concentra-
15 ción de colesterol, triglicérido y otros lípidos en el sue-
ro sanguíneo y, por lo tanto, mejoran las condiciones aso-
ciadas con el depósito de lípidos de la sangre.

Los ácidos 5 β -taurocolénicos y 5 β -taurocoladiéni-
cos de este invento son compuestos que responden a la si-
20 guiente fórmula general:





22

1 donde R es hidroxilo, alcoxilo, por ejemplo alcoxilo inferior como metoxi, etoxi, etc., -OM donde M es un catión derivado de un metal del primer grupo del Sistema Periódico, por ejemplo el catión derivado de un hidróxido,
5 carbonato, nitrato, etc., de metal alcalino como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, nitrato de plata, etc., o un radical amino de fórmula $-NR^1R^2$ donde R^1 y R^2 son miembros iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno o alquilo inferior como metilo, etilo,
10 lo, etc., y cuando R es hidroxilo, las sales de adición con ácido, no tóxicas y farmacológicamente aceptables, del ácido resultante como, por ejemplo, las sales obtenidas tratando dicho ácido con una amina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo metilamina, dimetilamina, trietilamina, etc., o con hidrazina, N,N-dimetilhidrazina,
15 etc.

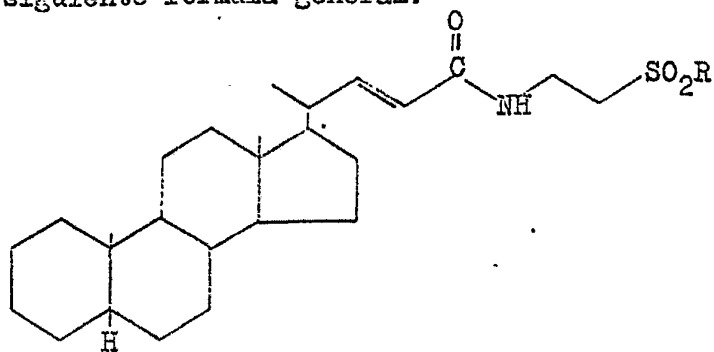
La línea de puntos que aparece en la posición 3 de la fórmula (I) anterior indica que estos productos pueden contener o no un enlace doble insaturado dentro del
20 anillo de colano e indica además que el centro de insaturación nuclear no está limitado a la posición 3 del anillo sino que se incluyen todos los demás derivados isoméricos del mismo, como por ejemplo los isómeros Δ^7 , Δ^{11} , etc.

25 Las diversas variedades de productos abarcados



1 por este invento pueden ser ilustrados también por las si-
guintes fórmulas planas. Así, por ejemplo, los ácidos
5 β -taurocolénicos (Ia, infra) son productos que responden
a la siguiente fórmula general:

5

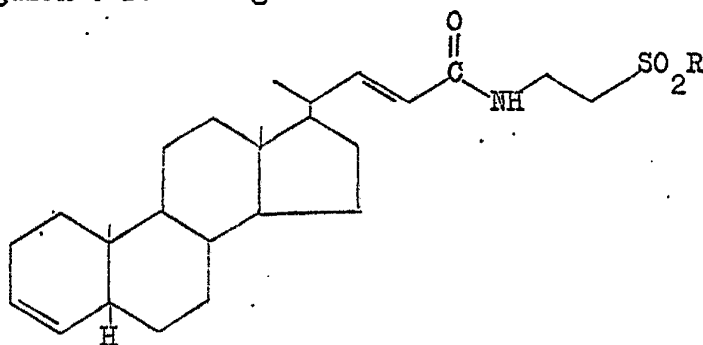


10

Ia

donde R es el definido anteriormente; y los ácidos 5 β -tau-
rocoladiénicos (Ib, infra) son productos que responden a
la siguiente fórmula general:

15



20

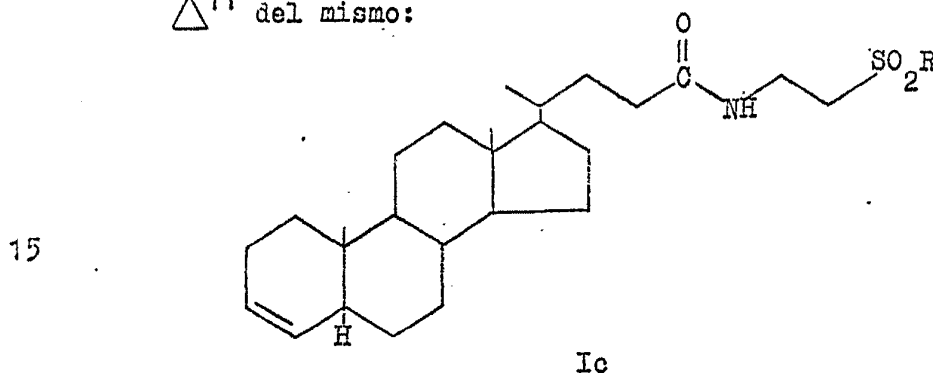
Ib

donde R es el definido anteriormente y donde debe enten-
derse que el doble enlace Δ^3 puede encontrarse en una
cualquiera entre varias posiciones en el núcleo de colano,
por ejemplo en las posiciones Δ^7 y Δ^{11} , etc.

25



1 También están incluidos dentro de este invento los
 derivados isoméricos de ácido 5 β -taurocolénico (Ia, supra)
 donde el doble enlace está situado únicamente dentro del
 núcleo carbocíclico. Son ejemplos típicos de estos deriva-
 5 dos los isómeros Δ^3 , Δ^6 , Δ^7 , $\Delta^{9(11)}$ y Δ^{11} ilustrados
 por la fórmula plana Ic que aparece a continuación. Aunque
 la siguiente fórmula (Ic) ilustra el producto ácido Δ^3 -5 β -
 taurocolénico, debe entenderse que el centro de insatura-
 10 ción nuclear no está limitado a la posición 3 sino que in-
 cluye también los derivados isoméricos Δ^6 , Δ^7 , $\Delta^{9(11)}$ y
 Δ^{11} del mismo:



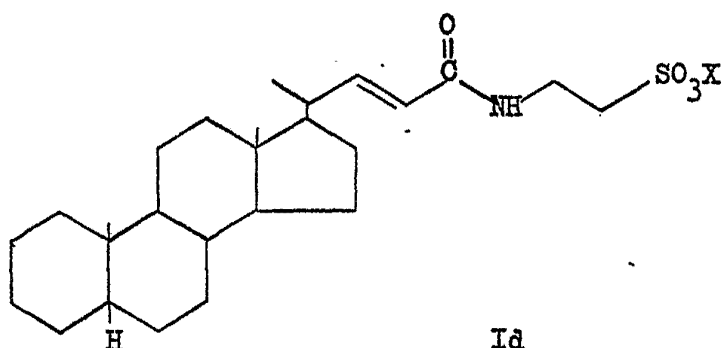
20 donde R es el definido anteriormente. Los productos ante-
 riores (Ic) también producen una reducción notable en la
 concentración de colesterol en el suero sanguíneo y, por
 lo tanto, como sus isómeros Δ^{22} , son de utilidad análo-
 ga en el tratamiento de las condiciones asociadas con el
 depósito de lípidos de la sangre.

25 Aunque todos estos productos (I) reducen eficaz-



1 mente la concentración de colesterol y triglicérido en el
 suero sanguíneo, se ha encontrado que las sales de metales
 alcalinos del ácido Δ^{22} -5 β -taurocolénico (Id, infra) son espe-
 cialmente adecuadas para este fin. Esta subclase de com-
 5 puestos combina un alto orden de actividad con unos efec-
 tos secundarios adversos escasos o nulos y, por lo tanto,
 representan un subgrupo preferido dentro de los límites de
 este invento. La siguiente fórmula estructural ilustra es-
 ta realización preferida:

10




15

Id

donde X es un catión derivado de un metal del primer gru-
 po del Sistema Periódico, por ejemplo sodio, potasio, etc.

20

La presencia del doble enlace etilénico Δ^{22} en
 estos productos (I) da lugar a isomerismo geométrico, es
 decir, la posibilidad de una disposición cis-trans de los
 grupos funcionales. La disposición espacial deseada se con-
 sigue de la forma más ventajosa empleando como reactivo en
 el método preparatorio que discutiremos más adelante el ma-
 25 terial de partida cis o trans correspondiente al producto

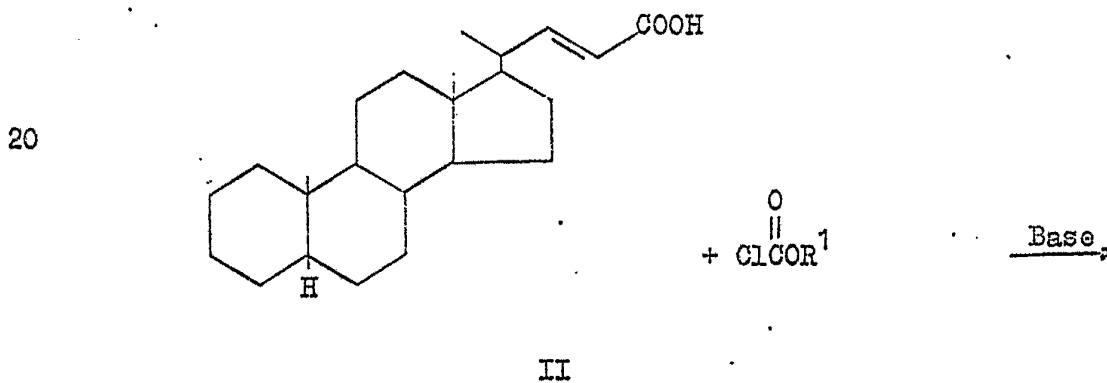
22 0 

1 isomérico deseado; no obstante, los expertos en la técnica
observarán que también pueden emplearse otros métodos, por
ejemplo la separación de una mezcla cis y trans del produc
to (I) mediante técnicas de separación convencionales. Am-
5 bas variedades cis y trans de estos compuestos (I) son úti
les en el tratamiento de la hipercolesterolemia y debe en
tenderse que ambos derivados isoméricos, así como las mez-
clas estereoisómeras de estos isómeros se encuentran den-
tro de los límites de este invento.

10 Los ácidos 5 β -taurocolénicos y 5 β -taurocoladiéni-
cos de este invento se obtienen convenientemente tratando
un ácido 5 β -colénico apropiado (II, infra) o un ácido 5 β -
coladiénico con un haloformiato de alquilo en presencia de
una base, seguido por la reacción del anhídrido mixto (por
15 ejemplo, III, infra) así obtenido con taurina en un medio
básico, por ejemplo en solución acuosa de un hidróxido de
metal alcalino, etc., o en presencia de una trialkilami-
na, etc.; a continuación la sal de ácido 5 β -taurocolénico
(Ie, infra) o de ácido 5 β -taurocoladiénico así formada pue
20 de ser aislada y purificada como el producto del invento
o, si se desea, dicha sal puede ser convertida en su corres
pondiente ácido sulfónico (por ejemplo, If, infra) por
aplicación de técnicas convencionales como el paso de una
solución de la sal (If) en dimetilformamida acuosa o en
25 metanol acuoso a través de una columna cambiadora de ión



1 sulfonatada, seguido de evaporación del disolvente a va-
 cío para separarlo del eluato resultante. La siguiente
 ecuación ilustra el método anterior de preparación; no obs-
 tante, debe entenderse que el ácido Δ^{22} -5 β -colénico des-
 crito más abajo como material de partida (II) en el proce-
 5 so es solamente ilustrativo de los varios tipos de deriva-
 dos isoméricos que pueden ser empleados análogamente; por
 ejemplo, cuando se emplea como material de partida en el
 proceso un isómero Δ^3 , Δ^6 , Δ^7 , $\Delta^{9(11)}$ o Δ^{11} del áci-
 10 do Δ^{22} -5 β -colénico (II) y la reacción se lleva a cabo de
 forma análoga, se obtiene el correspondiente producto áci-
 do Δ^3 , Δ^6 , Δ^7 , $\Delta^{9(11)}$ y Δ^{11} -5 β -taurocolénico y cuan-
 do el citado reactivo ácido Δ^{22} -5 β -colénico (II) se sus-
 tituye por el ácido $\Delta^{3,22}$, $\Delta^{7,22}$ o $\Delta^{11,22}$ -5 β -coladiéni-
 15 co apropiado, se obtiene el correspondiente ácido $\Delta^{3,22}$,
 $\Delta^{7,22}$ y $\Delta^{11,22}$ -5 β -taurocoladiénico, etc:



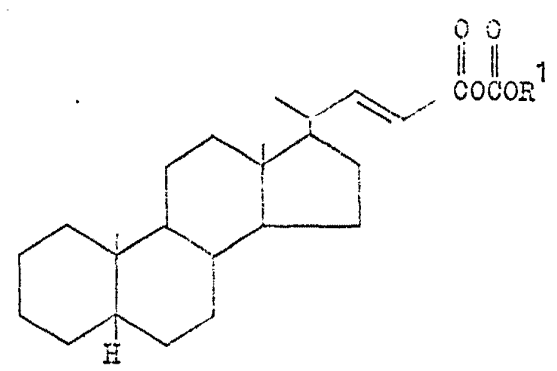
25



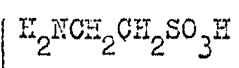
1

5

Base
→



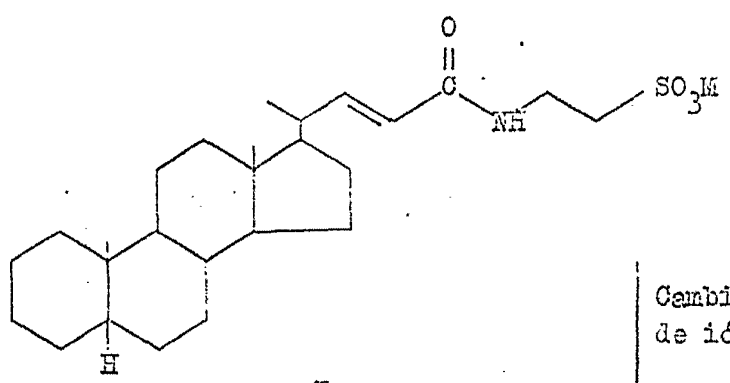
III



Base
↓

10

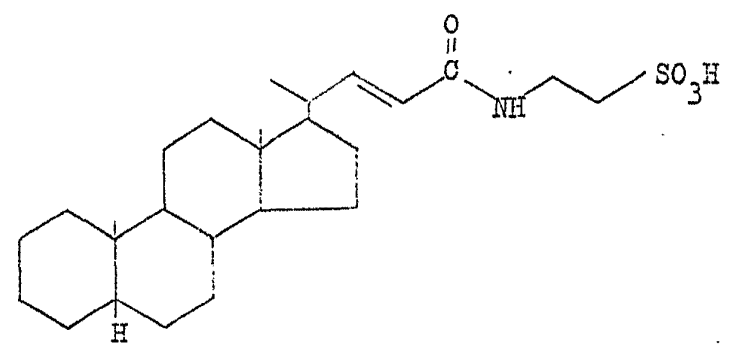
15



Ie

Cambio
de ión
↓

20



If

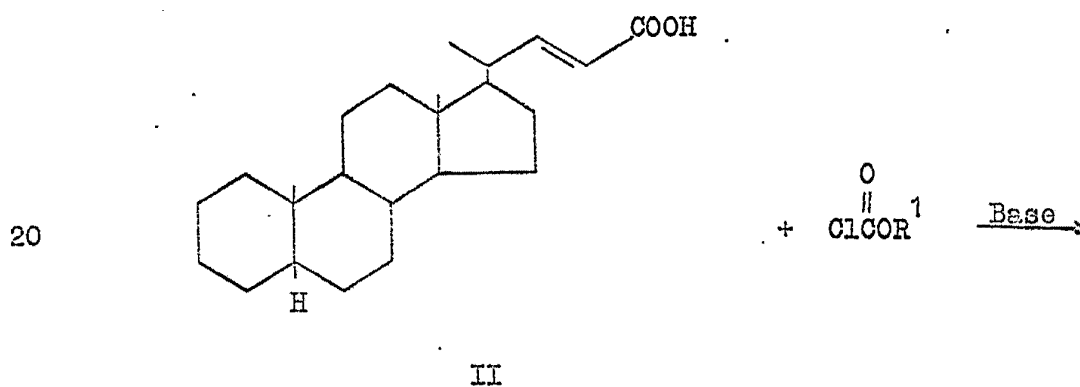
25



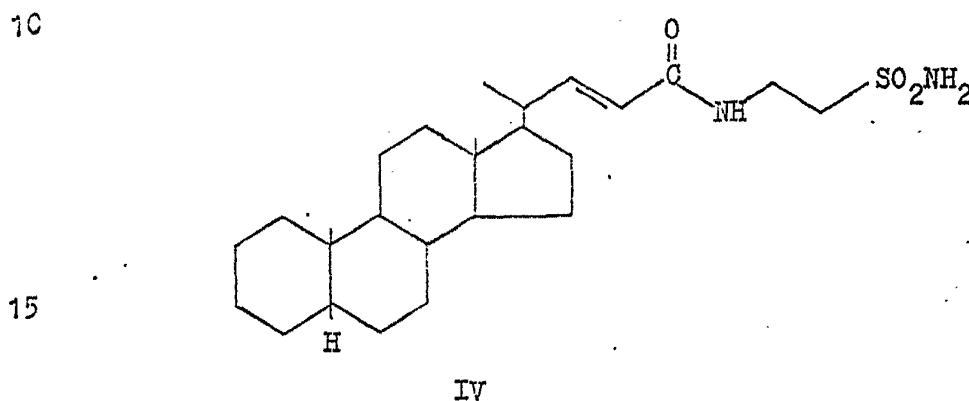
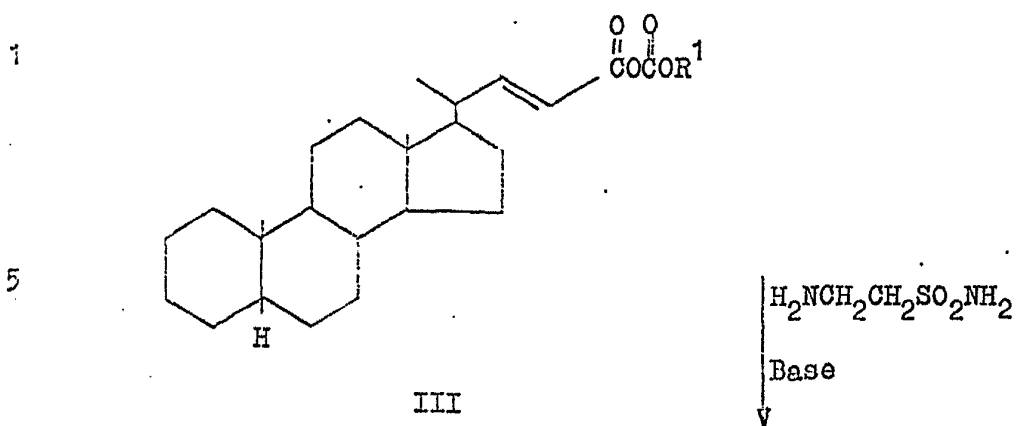
1 donde R¹ es alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo,
isobutilo, etc. y M es el definido anteriormente.

Igualmente en la ecuación anterior se puede em-
plear en lugar de taurina una amida de taurina y realizar
5 el proceso de forma similar para dar la correspondiente
amida de taurina de ácido 5β-colénico (IV, infra) o la ami-
da de taurina de ácido 5β-coladiénico. No obstante, cuando
el material de partida taurina se sustituye por amida de
taurina debe entenderse, naturalmente, que ya no es nece-
10 saria la operación de cambio de ión de la ecuación anterior
porque la amida de taurina reacciona directamente con el
producto intermedio anhídrido mixto (III) para dar la ami-
da de taurina de ácido 5β-colénico (IV) deseada. La si-
guiente ecuación ilustra este método de preparación.

15



25



20

25

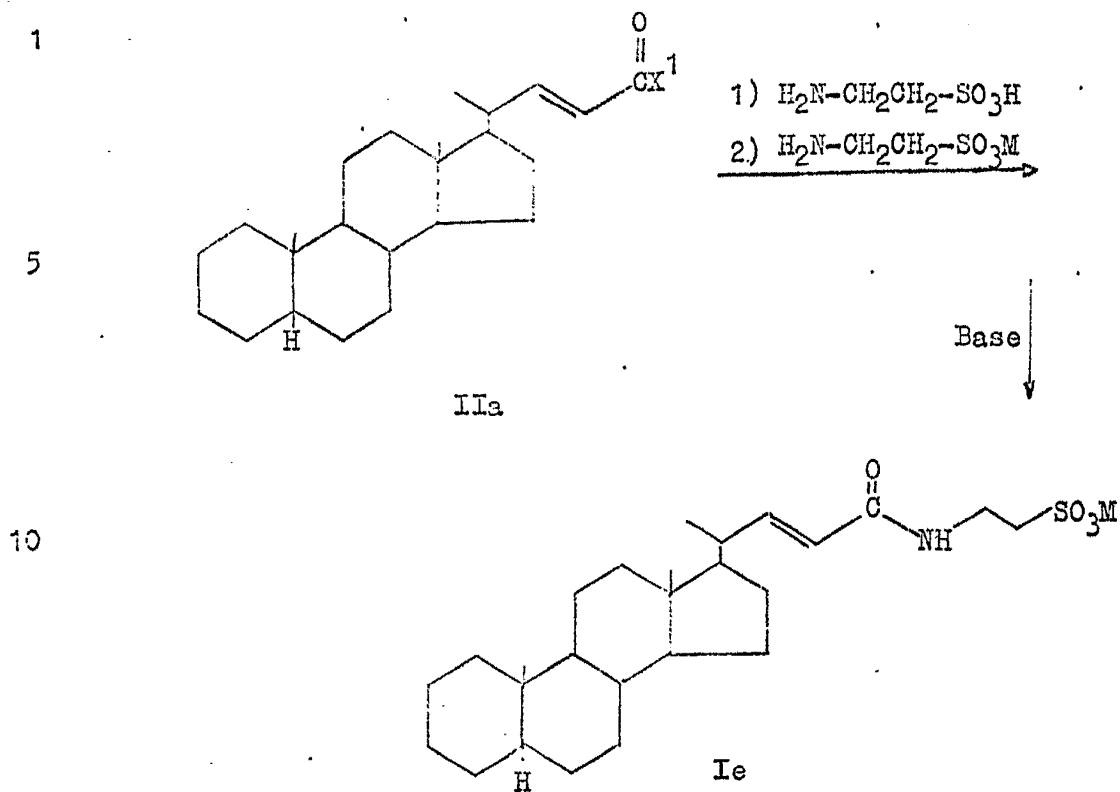
donde R^1 es el definido anteriormente. La ecuación anterior está dirigida a la síntesis de la amida de taurina de ácido Δ^{22} - 5β -colénico pero observarán los expertos en la técnica que también pueden obtenerse los derivados isoméricos Δ^3 , Δ^6 , Δ^7 , $\Delta^9(11)$ y Δ^{11} de la misma y también la amida de taurina de ácido $\Delta^{3,22}$, $\Delta^{7,22}$ y $\Delta^{11,22}$ - 5β -coladiénico, etc., simplemente sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} - 5β -colénico (II) allí descrito por



1 el material de partida apropiado ácido 5 β -colénico o ácido
do 5 β -coladiénico y por lo demás llevando a cabo la reac-
ción de forma análoga.

5 Todavía otro método para la preparación de estos
productos consiste en tratar el haluro de ácido del ácido
colénico o del ácido coladiénico con taurina o con una
sal de taurina adecuada en presencia de una base. Solamen-
te es necesario añadir el haluro de colenoílo o el haluro
de coladienoílo a una solución básica de la taurina o de
10 la sal de taurina para efectuar la síntesis; no obstante,
en la práctica generalmente es conveniente realizar el
proceso en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o
acetona con aplicación de calor, por ejemplo calentando a
la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La si-
15 guiente ecuación, en la que el haluro de ácido Δ^{22} -5 β -
colénico (IIa, infra) es el material de partida empleado
ilustra este método de preparación; no obstante, debe en-
tenderse que en su lugar pueden emplearse otros derivados
isoméricos de dicho haluro de ácido siguiendo un método
20 análogo para dar los correspondientes derivados isoméri-
cos de ácido 5 β -taurocolénico y 5 β -taurocoladiénico:

25



donde X^1 es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo y similares y M es el definido anteriormente. Los haluros de colenoílo y de coladienoílo empleados como materiales de partida en el método anterior se obtienen convenientemente por reacción del ácido colénico o del ácido coladiénico correspondiente con un agente de halogenación adecuado como cloruro de tionilo y similares. Por separación de cualquier exceso de agente de halogenación, el haluro de ácido así obtenido es generalmente de pureza suficiente



1 para poder ser utilizado directamente como material de partida en el método preparatorio citado.

5 Los ácidos Δ^{22} -5 β -colénicos (II) empleados como materiales de partida en los métodos anteriores de preparación se obtienen convenientemente tratando el ácido
10 5 β -colánico (V, infra) con un agente de halogenación apropiado y después con un alcohol o con agua para dar, respectivamente, el 5 β -23-halocolanato de alquilo o el ácido 5 β -23-halocolánico correspondientes (VI, infra) y el éster o
15 ácido carboxílico intermedio así obtenido se deshidrohalogena después para dar el correspondiente trans- Δ^{22} -5 β -colenato de alquilo o derivado de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico (VII, infra) por tratamiento con un reactivo adecuado, por ejemplo tratándolo con bromuro sódico y carbonato cálcico en dimetilformamida. Igualmente, cuando el producto intermedio sometido a deshidrohalogenación es el trans- Δ^{22} -
20 5 β -colenato de alquilo correspondiente a la fórmula VII, infra, donde R² es alquilo, el citado producto intermedio puede ser hidrolizado al ácido correspondiente por tratamiento con una solución acuosa de una base y después con un ácido para dar el ácido Δ^{22} -5 β -colénico deseado (II). En la práctica, generalmente es deseable purificar el producto intermedio Δ^{22} -5 β -colenato de alquilo (VII) del método anterior por extracción con un disolvente adecuado. En
25 general, puede emplearse cualquier diluyente en el que el

22 OCT 1958

1 citado producto intermedio colenato (VII) sea selectivamen
te soluble, por ejemplo tetracloruro de carbono, cloroformo
o un haluro de metileno como cloruro de metileno y simi
lares; no obstante, se ha encontrado que los hidrocarburos
5 son especialmente adecuados para este fin ya que son más
selectivos en la solubilización del Δ^{22} -5 β -colenato de
alquilo intermedio (VII). Los hidrocarburos que han resul-
tado ser especialmente adecuados como disolventes de ex-
tracción son, por ejemplo, hexano, ciclohexano, ligroína,
10 queroseno y similares. La siguiente ecuación, en el que el
agente halogenante empleado es bromo en una mezcla de te-
tracloruro de carbono y tribromuro de fósforo y donde el
agente deshidrohalogenante es bromuro sódico y carbonato
cálcico en dimetilformamida, ilustra el método citado de
15 preparación; no obstante, debe entenderse que pueden em-
plearse otros agentes halogenantes y deshidrohalogenantes
funcionalmente equivalentes llevando a cabo el proceso de
la misma forma para dar un ácido Δ^{22} -5 β -colénico (II)
idéntico:

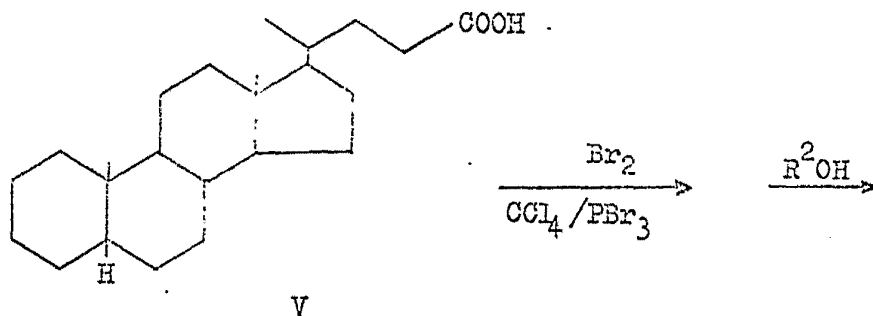
20

25

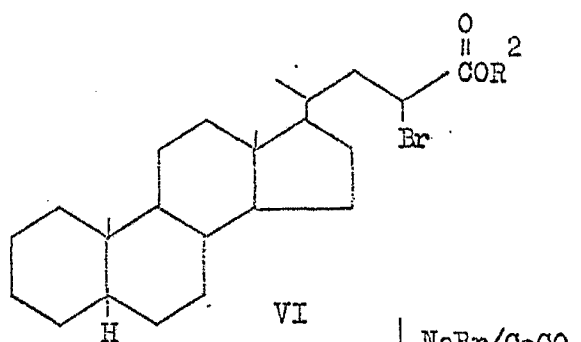
22 OCT 1968

1

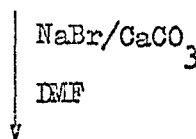
5



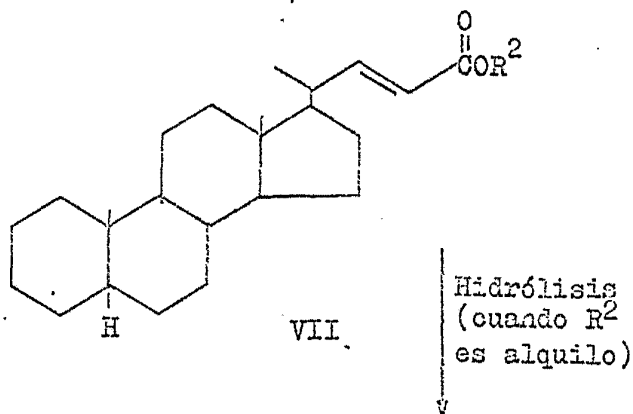
10



15



20



25

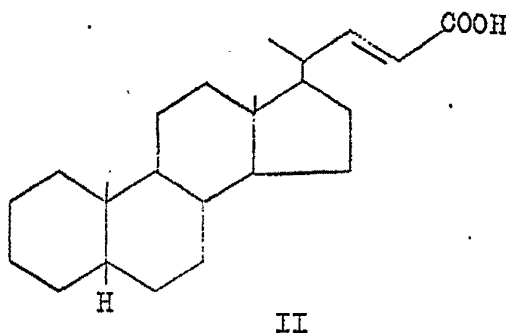
Hidrólisis
(cuando R²
es alquilo)



1

Hidrólisis
↓

5



donde R^2 es hidrógeno o alquilo, por ejemplo alquilo infe-
 10 rior como metilo, etilo, etc., y R^2OH es agua o un alcanol,
 por ejemplo un alcanol inferior como metanol, etanol, etc.
 También, en lugar de convertir el producto intermedio
 5 β -23-halocolanato de alquilo (VI, supra) en su correspon-
 diente Δ^{22} -5 β -colenato de alquilo (VII, supra), es posi-
 15 ble hidrolizar el primero (es decir, VI) en la forma habi-
 tual por tratamiento con una solución acuosa de una base
 para dar ácido 5 β -23-halocolánico. El compuesto de ácido
 halocolánico así obtenido también presenta actividad hipo-
 colesterolémica y, por lo tanto, también puede ser empleado
 20 en el tratamiento de las condiciones asociadas con el depó-
 sito de lípidos de la sangre.

El descrito es un método conveniente para la pre-
 paración de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico de partida (II)
 pero, desgraciadamente, no es adecuado para la preparación
 25 de los isómeros cis correspondientes. Dichos ácidos cis-

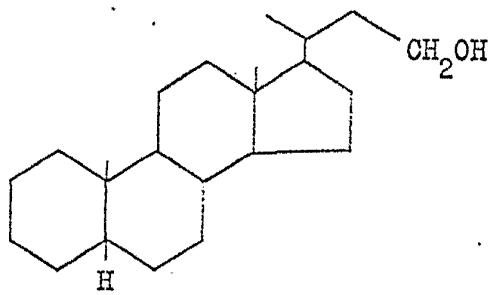


1 Δ^{22} -5 β -colénicos se obtienen tratando 23-nor-24-hidroxi-
5 β -colano (VIII, infra) con un agente oxidante adecuado co
mo, por ejemplo, una mezcla de trióxido de cromo y ácido
sulfúrico y el 23-nor-24-oxo-5 β -colano (IX, infra) así ob-
5 tenido se halogena después al 23-nor-24-dihalo-5 β -colano
(X, infra) correspondiente y este último se somete a deshi-
drohalogenación para dar 20 α -etinil-5 β -pregnano (XI, infra);
el compuesto etinílico (XI) así obtenido se trata después
con metil-litio en presencia de dióxido de carbono y a con-
10 tinuación con una solución acuosa de un ácido, como ácido
clorhídrico, para dar un ácido 22-5 β -colínico (XII, infra)
que después se somete a hidrogenación catalítica, por ejem-
plo tratando el ácido 22-5 β -colínico (XII) con hidrógeno en
presencia de un catalizador de paladio en carbonato cálcico
15 envenenado con plomo, es decir un catalizador de Lindlar,
para dar el ácido cis- Δ^{22} -5 β -colénico deseado (IIb). La
siguiente ecuación ilustra este método de preparación; no
obstante, el agente halogenante pentacloruro de fósforo,
el agente deshidrohalogenante sodamida y el catalizador de
20 hidrogenación allí descritos son solamente ilustrativos de
la amplia variedad de reactivos que pueden ser empleados y
los expertos en la técnica observarán que pueden utilizar-
se otros reactivos funcionalmente equivalentes en su lu-
gar llevando a cabo el procedimiento en forma análoga para
25 dar un compuesto de ácido cis- Δ^{22} -5 β -colénico idéntico:

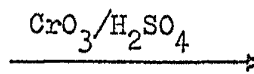


1

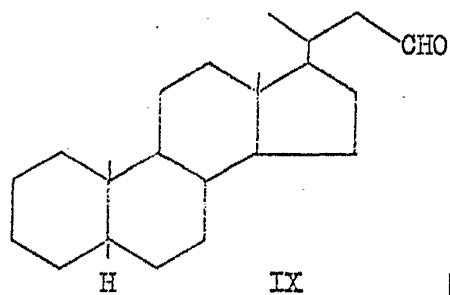
5



VIII



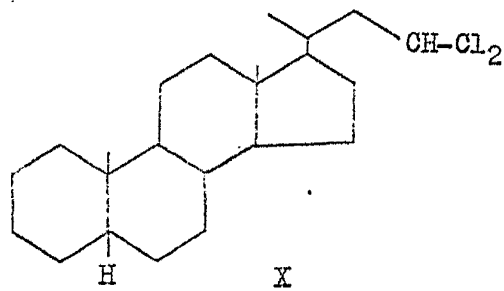
10



IX



15



X



20

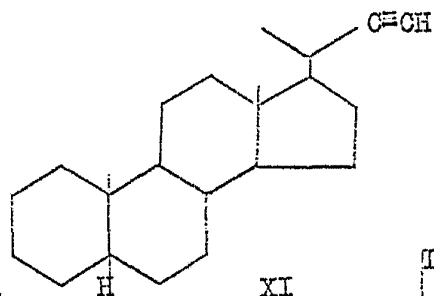
25

22 OCT 1988

1

NaNH_2

5

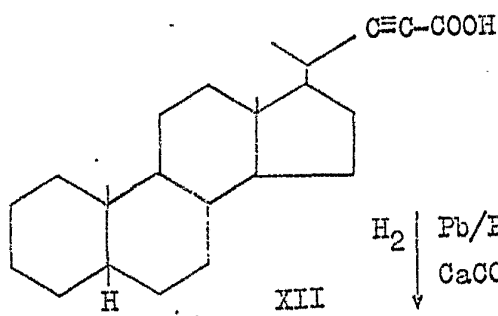


$\text{LiCH}_3/\text{CO}_2$

10

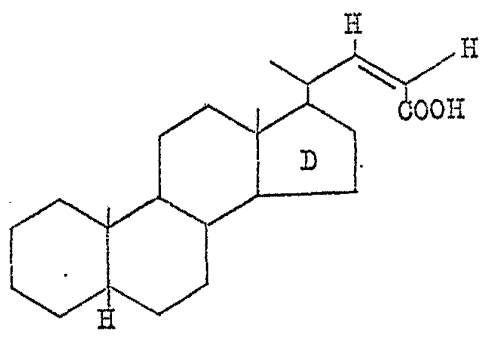
$\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$

15



H_2 | Pb/Pd/
 CaCO_3

20



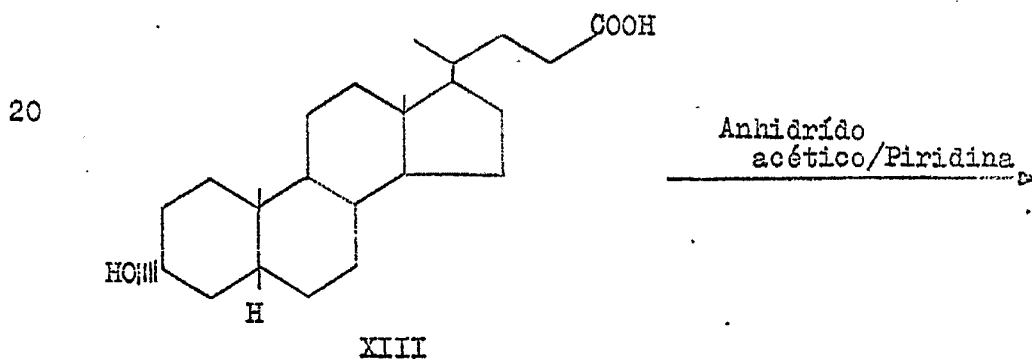
25



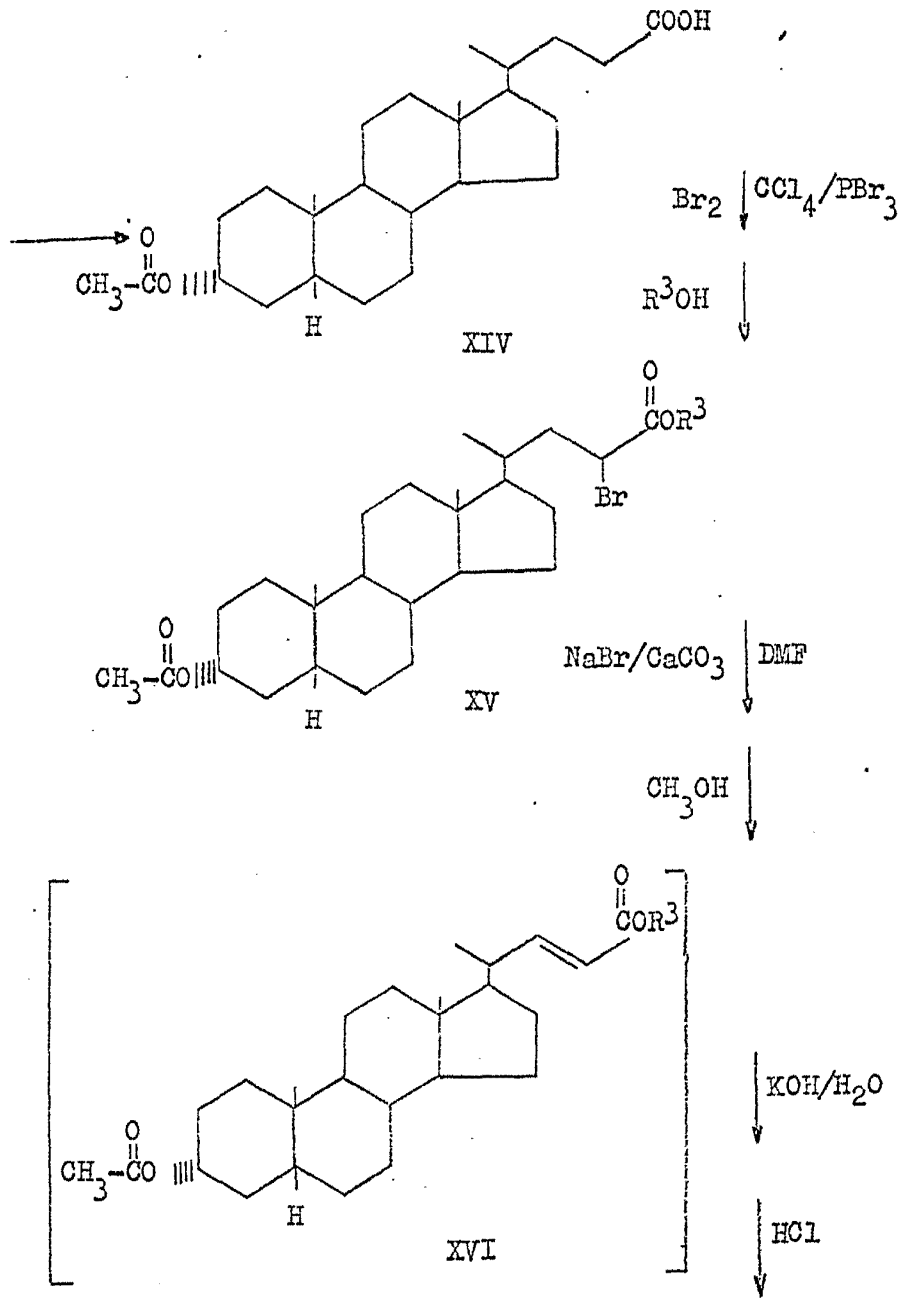
22 00

1 Los ácidos 5 β -coladiénicos de este procedimiento
se obtienen tratando un ácido 5 β -colánico sustituido con
hidroxilo nuclear apropiado (XIII, infra) con un agente
de acilación como anhídrido acético en piridina y el áci-
5 do 5 β -colánico sustituido con un grupo alcanciloxi en el
núcleo (XIV, infra) se trata después con un agente de halo-
genación apropiado y a continuación con un alcohol para
dar el correspondiente alcanciloxi-5 β -23-halocolanato de
alquilo (XV, infra), cuyo producto intermedio se deshidro-
10 halogena después a su correspondiente alcanciloxi-trans-
 Δ^{22} -5 β -colenato de alquilo (XVI, infra) por tratamiento
con un reactivo apropiado, por ejemplo por tratamiento con
bromuro sódico y carbonato cálcico en dimetilformamida; a
continuación el citado alcanciloxi-trans- Δ^{22} -5 β -colena-
15 to (XVI) de alquilo así obtenido se hidroliza por trata-
miento con una solución hidroalcohólica de una base y des-
pués con un ácido para dar el correspondiente ácido trans-
 Δ^{22} -5 β -colénico sustituido en el núcleo con un grupo hi-
droxilo (XVII, infra) que después se esterifica por trata-
20 miento con un alcohol inferior en un ácido fuerte, como
ácido clorhídrico anhidro, para dar un trans- Δ^{22} -5 β -co-
lenato de alquilo sustituido con hidroxilo en el núcleo,
que es un producto intermedio (XVIII, infra); el colenato
intermedio (XVIII) así obtenido se convierte después en su
25 correspondiente para-toluensulfonato de trans- Δ^{22} -5 β -co-

1 lenato de alquilo sustituido con hidroxilo nuclear (XIX,
 infra) por tratamiento del primero (es decir, XVIII) con
 cloruro de para-toluensulfonilo en piridina y dicho sulfo-
 5 nato intermedio (es decir, XIX) se convierte después en su
 correspondiente ácido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico (XX,
 infra) por tratamiento con terc-butóxido potásico en un
 disolvente adecuado, como dimetilsulfóxido, a temperaturas
 elevadas. La siguiente ecuación, en el que el ácido colá-
 10 nico de partida empleado es ácido 3 α -hidroxi-5 β -colánico
 (XIII), ilustra el procedimiento; no obstante, los exper-
 tos en la técnica observarán que dicho ácido 3 α -hidroxi-5 β -
 colánico puede ser sustituido por ácido 7 α -hidroxi-5 β -colá-
 nico, 12 α -hidroxi-5 β -colánico, etc., y llevar a cabo la
 reacción de la misma forma para dar el correspondiente áci-
 15 do Δ^7 -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico, Δ^{11} -trans- Δ^{22} -5 β -
 coladiénico, etc.:

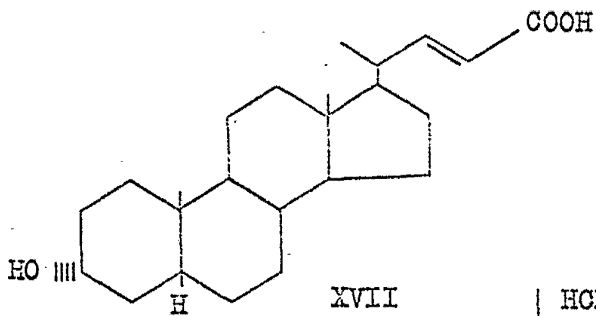


1
5
10
15
20
25



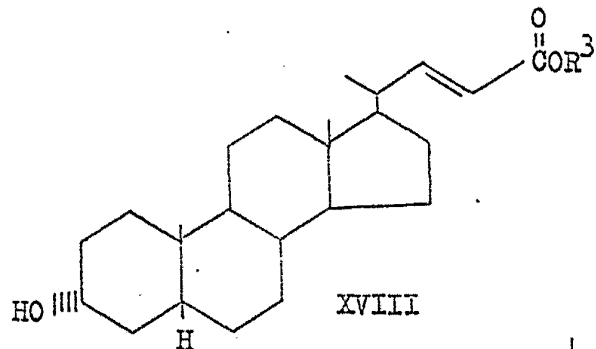
1

5



HCL
R³OH/H₂O

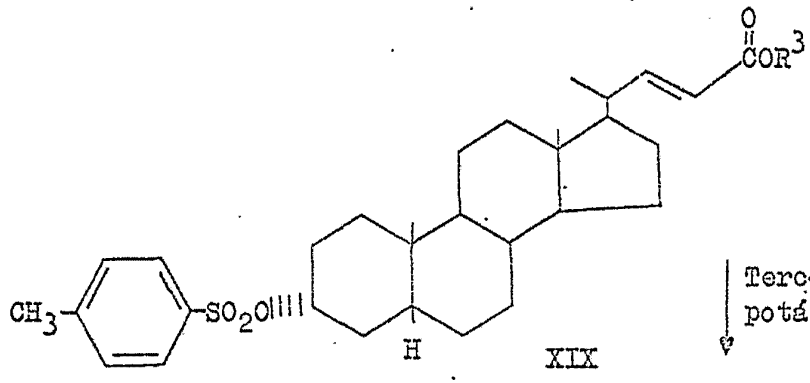
10



15

CH₃-C₆H₄-SO₂Cl / piridina

20



25

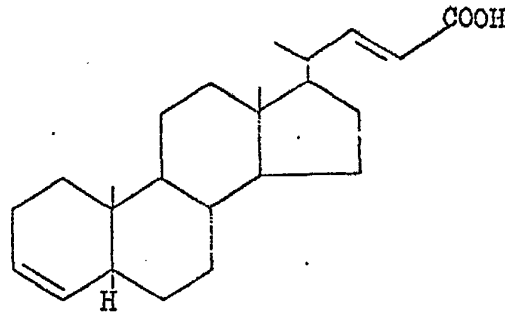
Terc-butóxido
potásico



1

Terc-butóxido
potásico

5



10

XX

donde R^3 es alquilo, por ejemplo, alquilo inferior, como metilo, etilo y similares y R^3OH es un alcanol, por ejemplo alcanol inferior como metanol, etanol y similares.

15

No existe un acuerdo claro sobre el papel real desempeñado por la síntesis de colesterol y triglicérido en la localización de las placas ateroscleróticas pero numerosos estudios apoyan el concepto de que el colesterol y el triglicérido desempeñan un importante papel en la patogénesis de la aterosclerosis porque junto con otros lípidos y la fibrina se acumulan en la íntima y subíntima arterial para producir la corrosión arterial.

20

25

El colesterol y los triglicéridos se encuentran presentes hasta cierto punto en todas las dietas ordinarias y, también, son sintetizados por los órganos del cuer-



1 po a partir de productos intermedios de origen metabólico;
por consiguiente, la puesta a punto de un agente quimiote-
rapéutico que produzca una reducción notable en el nivel
de colesterol y triglicérido en el suero se considera inte-
5 resante. Para este fin se han probado los ácidos 5 β -tauro-
colénicos y 5 β -taurocoladiénicos de este invento y se ha
encontrado que presentan una buena actividad hipocolestero-
lémica e hipolipémica. La capacidad de los productos para
inhibir y reducir la concentración de colesterol y otros
10 lípidos en el suero apoya su utilidad como compuestos far-
macológicamente activos que tienen aplicación en el trata-
miento de las condiciones asociadas con las enfermedades
cardiovasculares.

15 Los ejemplos que siguen ilustran los ácidos 5 β -tau-
rocolénicos y 5 β -taurocoladiénicos de este invento y los
métodos para su preparación. No obstante, estos ejemplos
son solamente ilustrativos y resultará evidente para los
que posean una experiencia ordinaria en la técnica que to-
dos estos productos pueden ser preparados de forma análoga
20 sustituyendo los materiales de partida indicados en los
ejemplos por otros productos apropiados.

EJEMPLO 1

Acido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico, sal notásica

Etapa A: 5 β -23-Bromocolanato de metilo

25 Se añaden lentamente 3,6 ml de bromo a la tempe-



22

1 ratura ambiente a una mezcla agitada mecánicamente de 25,0 g
de ácido 5 β -colánico, 100 ml de tetracloruro de carbono y
6,9 ml de tribromuro de fósforo en un matraz de 250 ml pro-
visto de un condensador de reflujo cubierto con un tubo de
5 secador que contiene sulfato cálcico anhidro. Al cabo de
30 minutos se añaden 13,2 ml adicionales de bromo desde un
embudo de decantación y la mezcla se calienta a reflujo du-
rante 16 horas. La solución de color rojo oscuro se enfría
a 0-5°C y se añaden gota a gota 50 ml de metanol. La este-
rificación se completa calentando a reflujo la mezcla du-
10 rante 1 hora. A continuación se enfría la mezcla a la tem-
peratura ambiente, se diluye con 100 ml de tetracloruro de
carbono, se decolora con 2,5 g de carbón decolorante, se
filtra y se evapora a sequedad en vacío. La goma residual
15 se disuelve en una mezcla de 93 ml de acetato de etilo y
93 ml de metanol y las paredes del matraz se rascan para
inducir la cristalización. Después se evapora la mezcla a
presión reducida en un evaporador rotatorio a 40°C hasta
unos 100 ml y se añade más metanol (200 ml). A continua-
20 ción la mezcla se enfría a 0-5°C y se filtra. El producto
se lava con metanol frío y se seca a vacío a 50°C para dar
5 β -23-bromocolanato de metilo (26,2 g, 85 %) en forma de
un sólido amarillo. Ambas formas diestereoisómeras del pro-
ducto se encuentran presentes en cantidades prácticamente
25 iguales.



1 Análisis para Br:

Calculado: 17,65 %;

Encontrado: 17,69 %.

Etapa B: Trans- Δ^{22} -5 β -coleanato de metilo

5 Método 1: Durante 4 horas se calienta a 130°C con
agitación, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 20,0 g
de 5 β -23-bromocolanato de metilo, 8,0 g de bromuro sódico
y 8,0 g de carbonato cálcico en 400 ml de dimetilformami-
da. La solución oscura resultante se enfría a la temperatu-
10 ra ambiente, se separa por filtración el material inorgáni-
co y la solución se diluye con 2 litros de agua y se extrae
tres veces con porciones de 200 ml de cloruro de metileno.
Los extractos en cloruro de metileno combinados se lavan
después con 200 ml de agua, se decoloran con 4,0 g de car-
15 bón decolorante a la temperatura ambiente, se filtran y se
evaporan a sequedad en vacío dando un residuo identificado
como trans- Δ^{22} -5 β -coleanato de metilo, p.f. 76-78,5°C.

Método 2: Se añaden 145 g de 5 β -23-bromocolanato
de metilo, 57,8 g de bromuro sódico y 57,8 g de carbonato
20 cálcico a 1,35 litros de dimetilformamida y la mezcla se
calienta a 130°C durante 4 horas, con agitación. Se enfría
la mezcla a la temperatura ambiente y se filtra. Los resi-
duos inorgánicos se lavan con tres porciones de 20 ml de
dimetilformamida y los filtrados combinados se diluyen con
25 650 ml de agua y 150 ml de hexano. Después de agitar du-



1 rante 20 minutos se separa la capa de hexano, se concentra
 a vacío y se cristaliza el trans- Δ^{22} -5 β colenato de meti-
 lo por adición de 400 ml de metanol. La suspensión se en-
 fría a 0-5°C y el producto se recoge en un embudo y se seca
 5 al aire dando 99,4 g de trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo,
 p.f. 76-78,5°C.

El trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo intermedio des-
 crito en el método preparatorio precedente también ha sido
 aislado, purificado por cromatografía sobre gel de sílice
 10 y cristalizado en etanol para dar un compuesto puro con un
 punto de fusión de 77-78°C.

Análisis para $C_{25}H_{40}O_2$:

Calculado: C, 80,60; H, 10,33

Encontrado: C, 80,45; H, 11,10

15 Etapa C: Acido trans- Δ^{22} -5 β -colénico

El trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo obtenido en
 la Etapa B, Método 1 ó Método 2, se disuelve en 300 ml de
 etanol caliente y se hidroliza mediante la adición de 400
 ml de solución acuosa caliente al 10 % de hidróxido potási-
 20 co, refluendo la mezcla de reacción durante 1 hora. La so-
 lución oscura se enfría después a la temperatura ambiente
 y se acidula a pH 2-3 con solución acuosa concentrada de
 ácido clorhídrico (100-120 ml). Se añaden 400 ml de agua pa-
 ra completar la precipitación. El producto se separa por
 25 filtración y se lava hasta quedar exento de ácido dando



1 15,0 g (95 %) de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico en forma
de un sólido amarillo, p.f. 152-165°C. Por purificación
por cromatografía en caliente (45-50°C) en benceno sobre
5 gel de sílice, seguido de cristalización en éter se obtie
ne un 60 % de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico en forma de
sólido incoloro, p.f. 181-182°C.

Análisis para $C_{25}H_{38}O_2$:

Calculado: C, 80,39; H, 10,68

Encontrado: C, 80,11; H, 10,76.

10 Etapa D: Anhídrido 5 β - Δ^{22} -colénico-etilcarbónico

En un matraz de 250 ml, provisto de agitador, baño
de hielo y termómetro, se introducen 10,0 g de ácido trans-
 Δ^{22} -5 β -colénico y 139 ml de tetrahidrofurano. Después de
enfriar a 0-5°C, se añaden 3,89 ml de trietilamina con agi
15 tación, seguido de la adición de 2,69 ml de cloroformiato
de etilo. Con ello precipita inmediatamente hidrocioruro
de trietilamina y la temperatura asciende a 10°C. Después
de envejecer durante 1 hora a 0-5°C, se recoge el hidroclo-
ruro de trietilamina y se lava con dos porciones de 10 ml
20 de tetrahidrofurano mantenido a 0-5°C. El filtrado se con
centra a sequedad en vacío. A continuación se añaden 20 ml
de acetonitrilo y se repite la concentración. Después de
lavar con una cantidad adicional de acetonitrilo (20 ml),
el residuo se disuelve en 43 ml de acetonitrilo a reflujo.
25 Enfriando lentamente y envejeciendo a 0-5°C durante 1 hora,



1 se recoge el producto, se lava con dos porciones de 10 ml de acetonitrilo frío y se seca al aire a 25°C hasta peso constante. De esta forma se obtienen 10,0 g (83%) de anhídri
do 5β - Δ^{22} -colénico-etilcarbónico, p.f. 92-93°C.

5 Etapa E: Acido trans- Δ^{22} -5β -taurocolénico, sal potásica.

Se añaden 215 ml de acetona al anhídrido 5β - Δ^{22} -colénico-etilcarbónico obtenido en la Etapa D, seguido de - la adición de una solución de 5,35 g de taurina en 43 ml de solución acuosa N de hidróxido potásico y 215 ml de acetona.
10 La mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente, se enfría a 0-5°C y el producto crudo (16,9 g) se separa por filtración en forma de sólido incoloro. El monohidrato de sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5β -tauro-colénico así
15 obtenido se purifica después recristalizando dos veces en tetrahidrofurano acuoso, seguido de secado al aire para dar 9,5 g del citado monohidrato en forma de un sólido incoloro. Un termograma por análisis térmico diferencial (en vacío) muestra un endotermo para el monohidrato a 235°C y un endotermo de descomposición a 356°C. El producto se seca después a 100°C
20 durante 2 horas para dar sal potásica anhidra de ácido trans- Δ^{22} -5β -taurocolénico.

Análisis para $C_{26}H_{42}NSO_4K$:

Calculado: C, 61,98; H, 8,40; N, 278; S, 6,34

Encontrado: C, 62,20; H, 8,43; N, 292; S, 6,56

25

EJEMPLO 2

Acido trans- Δ^{22} -5β -taurocolénico, sal sódica



1 Sustituyendo la solución acuosa N de hidróxido po-
tásico citada en el Ejemplo 1, Etapa E, por 43 ml de solu-
ción acuosa N de hidróxido sódico y siguiendo el procedi-
miento allí descrito, se obtiene el producto monohidrato
5 de sal sódica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

El monohidrato de la sal sódica de ácido trans-
 Δ^{22} -5 β -taurocolénico se disuelve después en 5 partes
de ácido acético glacial, se filtra para separarlo de las
materias insolubles y después se precipita a la temperatura
10 ambiente mediante la lenta adición, con agitación, de 30
partes de acetona. El producto se filtra, se lava con ace-
tona y se seca a vacío a 60°C dando sal sódica de ácido
trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico con un rendimiento del 75 %.

Análisis para $C_{26}H_{42}NSO_4Na$:

15 Calculado: C, 64,03; H, 8,68; N, 4,72

Encontrado: C, 64,28; H, 8,80; N, 4,53

EJEMPLO 3

Trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato de etilo

Etapa A: Sal trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato de plata

20 Una solución de 5,0 g de nitrato de plata en 25 ml
de agua caliente se añade a una solución de 5,0 g de sal
sódica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico en 100 ml de
agua caliente, produciéndose inmediatamente un precipitado.
El precipitado resultante se mantiene caliente durante 15
25 minutos, se enfría a la temperatura ambiente y después se fil-
tra. La sal de plata se lava con agua y se seca a vacío a 70°C



1 dando 4,80 g de la sal trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato de plata.

Etana B: Trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato de etilo

5 Se calientan a reflujo 6,0 g de Δ^{22} -5 β -taurocole-
nato de plata con un exceso de yoduro de etilo durante 1 ho-
ra, se enfría a 0°C y el yoduro de plata se separa por fil-
tración lavando con cloruro de metileno y los filtrados com-
binados se evaporan a sequedad en vacío. El residuo de és-
ter etílico crudo (6,5 g) así obtenido se purifica por cro-
matografía en una mezcla de éter y tetrahidrofurano sobre
10 gel de sílice dando 54 % de trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato
de etilo, p.f. 112-114°C.

Análisis para $C_{28}H_{47}NSO_4$:

Calculado: C, 68,11; H, 9,59; N, 2,84

Encontrado: C, 68,20; H, 9,49; N, 2,87

15

EJEMPLO 4

Amida de taurina de ácido Δ^{22} -5 β -colénico

A una solución de 1,44 g de ácido trans- Δ^{22} -5 β -
colénico en 20 ml de tetrahidrofurano y 0,56 ml de trieti-
lamina a 0-5°C se añaden 0,38 ml de cloroformiato de eti-
lo y el anhídrido 5 β - Δ^{22} -colénico-etilcarbónico in-
20 termedio así obtenido se mantiene a la temperatura citada
durante 1 hora. A continuación se añaden 0,642 g de hidro-
cloruro de amida de taurina en 4 ml de agua conteniendo
0,56 ml de trietilamina y la mezcla se mantiene a la --
25 temperatura ambiente durante 4 horas. Después se evapora



1 la mezcla a sequedad en vacío y el residuo se disuelve en
 cloroformo. La solución se lava con agua, se seca sobre
 sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío dando
 amida de taurina de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico cruda
 5 en forma de un sólido gomoso. El producto crudo se disuel-
 ve después en 9 ml de tetrahydrofurano, se filtra y se añaden
 30 ml de éter de petróleo para precipitar la amida de
 taurina de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico (1,2 g) en forma
 de sólido incoloro. El producto se purifica de nuevo repiti-
 10 tiendo la precipitación y secando el sólido resultante a
 vacío.

Análisis para $C_{26}H_{44}N_2SO_3$:

Calculado: C, 66,96; H, 9,68; N, 5,94

Encontrado: C, 67,20; H, 9,55; N, 6,03

15

EJEMPLO 5

Sal potásica de ácido Δ^3 -5 β -taurocolénico

20

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del
 Ejemplo 1, Etapa D, por ácido Δ^3 -5 β -colénico y siguien-
 do el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto
 sal potásica de ácido Δ^3 -5 β -taurocolénico, p.f. 225-
 235°C.

Análisis para $C_{26}H_{42}NSO_4K$:

Calculado: C, 61,98; H, 8,40

Encontrado: C, 61,87; H, 8,76

25



1

EJEMPLO 6

Sal potásica de ácido Δ^6 -5 β -taurocolénico

5

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del Ejemplo 1, Etapa D, por ácido Δ^6 -5 β -colénico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto sal potásica de ácido Δ^6 -5 β -taurocolénico.

EJEMPLO 7

Sal potásica de ácido Δ^7 -5 β -taurocolénico

10

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del Ejemplo 1, Etapa D, por ácido Δ^7 -5 β -colénico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto sal potásica de ácido Δ^7 -5 β -taurocolénico.

EJEMPLO 8

Sal potásica de ácido $\Delta^{9(11)}$ -5 β -taurocolénico

15

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del Ejemplo 1, Etapa D, por ácido $\Delta^{9(11)}$ -5 β -colénico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto sal potásica de ácido $\Delta^{9(11)}$ -5 β -taurocolénico.

EJEMPLO 9

Sal potásica de ácido Δ^{11} -5 β -taurocolénico

20

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del Ejemplo 1, Etapa D, por ácido Δ^{11} -5 β -colénico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto sal potásica de ácido Δ^{11} -5 β -taurocolénico.

25



EJEMPLO 10

Sal potásica de ácido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -taurocoladiénico

Etapa A: Acido 3 α -acetoxi-5 β -colánico

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una solución de 1 g de ácido 3 α -hidroxi-5 β -colánico en 5 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético y después se enfría a la temperatura ambiente. Se añaden gota a gota 0,5 ml de agua para hidrolizar el exceso de anhídrido acético y el anhídrido mixto. La reacción se modera enfriando en agua fría y al cabo de 10 minutos la solución templada se diluye más con 4,5 ml de agua para producir un precipitado cristalino que se separa por filtración; se lava con agua y se seca a vacío a 60°C para dar ácido 3 α -acetoxi-5 β -colánico.

Etapa B: 3 α -Acetoxi-5 β -23-bromocolanato de metilo

Sustituyendo el ácido 5 β -colánico del Ejemplo 1, Etapa A, por ácido 3 α -acetoxi-5 β -colánico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el compuesto 3 α -acetoxi-5 β -23-bromocolanato de metilo.

Etapa C: Acido 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colénico

Sustituyendo el 5 β -23-bromocolanato de metilo del Ejemplo 1, Etapa B, Método 1 o Método 2, por 3 α -acetoxi-5 β -23-bromocolanato de metilo y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el compuesto ácido 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colénico.



1 Etapa D: 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo

Se disuelven 10 g de ácido 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colénico en 50 ml de metanol anhidro y se hace burbujear por la mezcla 0,5 g de cloruro de hidrógeno gaseoso. A continuación la solución se hierve a reflujo durante 15 minutos, se concentra a vacío mientras está todavía caliente para inducir la cristalización y después se enfría a la temperatura ambiente. A continuación se filtra el producto, se lava con metano y se seca a vacío dando 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo en forma de sólido cristalino incoloro.

10 Etapa E: 3-Para-toluensulfonato de 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo

Se calienta a 60°C durante 24 horas una solución de 4,00 g de 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo y 2,34 g (relación molar, 1,20) de cloruro de para-toluensulfonilo en 10 ml de piridina. A continuación se enfría la solución a la temperatura ambiente y se diluye lentamente con 30 ml de agua mientras se agita con intensidad. Se obtiene un precipitado que se separa por filtración, se lava a fondo con agua y se seca a vacío dando 3-para-toluensulfonato de 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo.

20 Etapa F: Acido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico

Se añade 3-para-toluensulfonato de 3 α -hidroxi-trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo a una solución de terc-butó-

25



1 xido potásico en dimetilsulfóxido y la mezcla se calienta
 a una temperatura de 100-110°C durante 1 hora. Después se
 enfría la solución, se diluye con 5 volúmenes de agua
 fría y se acidula con ácido clorhídrico concentrado acuoso.
 5 El precipitado resultante se lava con agua fría y se
 seca a vacío dando ácido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico.
Etapa G: Sal potásica de ácido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -tauro-

coladiénico

10 Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del
 Ejemplo 1, Etapa D, por ácido Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -cola-
 diénico de la Etapa F y siguiendo el procedimiento allí
 descrito, se obtiene el producto sal potásica de ácido
 Δ^3 -trans- Δ^{22} -5 β -taurocoladiénico.

EJEMPLO 11

15 Sal potásica de ácido Δ^7 -trans- Δ^{22} -5 β -cola-
diénico

Sustituyendo el ácido 3 α -hidroxi-5 β -colánico del
 Ejemplo 10, Etapa A, por ácido 7 α -hidroxi-5 β -colánico y
 siguiendo el procedimiento allí descrito en las Etapas
 20 A-G, se obtiene el producto sal potásica de ácido Δ^7 -trans-
 Δ^{22} -5 β -coladiénico.

EJEMPLO 12

25 Sal potásica de ácido Δ^{11} -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico
 Sustituyendo el ácido 3 α -hidroxi-5 β -colánico del
 Ejemplo 10, Etapa A, por ácido 12 α -hidroxi-5 β -colánico y

1 siguiendo el procedimiento descrito en las Etapas A-G de
dicho Ejemplo, se obtiene el producto sal potásica de áci-
do Δ^{11} -trans- Δ^{22} -5 β -coladiénico.

EJEMPLO 13

5 Sal potásica de ácido cis- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Etapa A: 23-Nor-24-oxo-5 β -colano

A lo largo de un período de 25 minutos se añade go-
ta a gota una solución acuosa 8 N de trióxido de cromo en
0,75 ml (2,0 equivalentes) de ácido sulfúrico sobre una
10 solución intensamente agitada de 1,00 g (2,0 equivalentes)
de 23-nor-24-hidroxi-5 β -colano en 75 ml de acetona a 20°C.
Después la mezcla se diluye con 100 ml de éter y 500 ml
de agua y la capa etérea se lava con solución acuosa 0,1 N
de hidróxido sódico y después con agua. Se seca sobre sul-
15 fato magnésico, se filtra y se evapora dando 0,627 g de
23-nor-24-oxo-5 β -colano en forma de sólido incoloro. Una
porción del compuesto se purifica por cromatografía en una
mezcla de benceno y petróleo sobre gel de sílice, seguido
de cristalización en etanol para dar 23-nor-24-oxo-5 β -co-
20 lano puro, p.f. 102,5-104°C.

Análisis para $C_{23}H_{38}O$:

Calculado: C, 83,55; H, 11,58

Encontrado: C, 83,03; H, 11,48

Etapa B: 23-Nor-24-dicloro-5 β -colano

25 Una solución de 0,627 g (1,0 moles) de 23-nor-24-



1 oxo-5 β -colano en 5 ml de benceno se añade gota a gota a
lo largo de un periodo de 5 minutos sobre una suspensión
de 0,500 g (1,25 moles) de pentacloruro de fósforo en 4 ml
de benceno a 20°C. La mezcla se agita a la temperatura am-
5 biente durante 17 horas y después se vierte sobre una mez-
cla de hielo machacado y petróleo. La capa de petróleo se
lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca
sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a unos
40°C/1 mm. El producto crudo así obtenido es 23-nor-24-
10 dicloro-5 β -colano (0,710 g) que no puede ser cristalizado
y que se obtiene en forma de una goma.

Etapas C: 20 α -Etinil-5 β -pregnano

Se añaden 15 g de un reactivo de sodamida al 90 %
en aceite sobre una solución de 7,76 g de 23-nor-24-di-
15 cloro-5 β -colano en 125 ml de xileno y la mezcla se calien-
ta a reflujo durante 4 horas con agitación. A continua-
ción se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se
vierte sobre una mezcla de hielo machacado y petróleo. Al-
gunas materias insolubles se separan por filtración de la
20 capa de petróleo y la solución orgánica se lava después
con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se
evapora a vacío. El residuo se cromatografía en petróleo
sobre una columna de alúmina básica para dar 20 α -etinil-
5 β -pregnano en forma de un sólido cristalino (1,60 g).
25 Una porción del producto se recristaliza en etanol dando



1 20 α -etinil-5 β -pregnano puro con un punto de fusión de
129-133°C.

Análisis para C₂₃H₃₆:

Calculado: C, 88,39; H, 11,61

5 Encontrado: C, 88,38; H, 11,50

Etapas D: Acido 22-5 β -colínico

Se añaden 16 ml de una solución 1,68 M de metil-litio
a una solución de 1,62 g de 20 α -etinil-5 β -pregnano en 10 ml
de éter a 20°C, produciéndose un intenso desprendimiento de
10 metano y la formación de un precipitado. La mezcla se expo-
ne a una atmósfera de dióxido de carbono a 800 psi (56 kg/
cm²) de presión, a la temperatura ambiente, durante 17 ho-
ras y después se diluye la mezcla con 100 ml de éter, se
lava con solución acuosa de ácido clorhídrico y finalmente
15 con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se
evapora a vacío. El residuo crudo así obtenido se cristali-
za por trituración con petróleo dando 0,86 g de ácido
22-5 β -colínico, p.f. 155-160°C. Una porción del producto
recristalizada en hexano da ácido 22-5 β -colínico puro que
20 también funde a 155-160°C.

Análisis para C₂₄H₃₆O₂:

Calculado: C, 80,85; H, 10,13

Encontrado: C, 81,30; H, 10,39

Etapas E: Acido cis- Δ ²²-5 β -colénico

25 Se reducen selectivamente 125 mg de ácido 22-5 β -colí-



1 nico a la cis-olefina en 10 ml de solución etanólica, em-
pleando un catalizador de paladio en carbonato cálcico pre-
viamente reducido, envenenado con plomo, e hidrógeno a la
5 presión atmosférica. El catalizador se separa por filtra-
ción a través de tierra de diatomáceas y el filtrado se
evapora a vacío. El producto crudo se purifica por cromato-
grafía en capa delgada sobre gel de sílice empleando una
mezcla de cloroformo y metanol al 6 % y después se recrís-
taliza en metanol dando 64 mg de ácido cis- Δ^{22} -5 β -colé-
10 nico, p.f. 137-147°C. Una porción del producto recristali-
zada en metanol da ácido cis- Δ^{22} -5 β -colénico puro con
un punto de fusión de 151-153°C.

Análisis para $C_{24}H_{38}O_2$:

Calculado: C, 80,39; H, 10,68

-----15 ----- Encontrado: C, 80,10; H, 10,87.

Etapa F: Sal potásica de ácido cis- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Sustituyendo el ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico del
Ejemplo 1, Etapa D, por ácido cis- Δ^{22} -5 β -colénico y si-
guiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el pro-
20 ducto sal potásica de ácido cis- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

EJEMPLO 14

Acido 5 β -23-fluorcolénico

Etapa A: 5 β -2,3-Fluorcolonato de metilo

25 Se suspenden 5,23 g de dihidrato de fluoruro potási-
co en 80 ml de dietilenglicol y se deshidrata calentando



1 a 240°C durante 10 minutos. La mezcla se hace homogénea
y permanece así al enfriar a 160°C. Entonces se añade
5,00 g de 5 β -23-bromocolanato de metilo al reactivo ca-
5 liente, formando una solución transparente que se mantie-
ne a 160°C durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno. A
continuación se enfría la solución, se diluye con 250 ml
de solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y se extrae
con dos porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos
combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y
10 evaporan a vacío dando ácido 5 β -23-fluorcolánico crudo.
El producto así obtenido se purifica después por conver-
sión en su éster metílico correspondiente siguiendo el
método descrito en el siguiente párrafo y a continuación
el éster se convierte en el ácido carboxílico correspon-
15 diente siguiendo el método descrito en la Etapa B, infra.

El ácido 5 β -23-fluorcolánico crudo se convierte en
su éster metílico disolviendo el ácido en 50 ml de metanol
conteniendo ácido sulfúrico concentrado. La solución se
deja a la temperatura ambiente durante la noche, se sepa-
20 ra el metanol a vacío, se disuelve el aceite residual en
200 ml de éter, se lava hasta que queda exento de ácido
sulfúrico con un exceso de solución acuosa de bicarbona-
to sódico y la solución etérea se seca, se filtra y se
evapora a vacío dando 5 β -23-fluorcolanato de metilo
25 (4,31 g). El éster así obtenido se somete después a cro-



1 matografía en dos partes de benceno y una parte de petró-
leo sobre gel de sílice dando 2,80 g de una mezcla dieste-
reoisómera de 5 β -23-fluorcolanato de metilo puro (65 %),
p. f. 89-96°C.

5 Análisis para C₂₅H₄₁FO₂:
Calculado: C, 76,47; H, 10,53; F, 4,83
Encontrado: C, 76,73; H, 10,56; F, 5,20

Etapa B: Acido 5 β -23-fluorcolánico

10 Se disuelven 2,80 g de 5 β -23-fluorcolanato de metilo
en 15 ml de etanol caliente y se añaden 1,20 g de hidróxi-
do potásico en 15 ml de agua y la mezcla se calienta a ebu-
llición con lenta destilación del etanol durante 20 minu-
tos. La solución caliente se acidula con ácido clorhídri-
co concentrado acuoso y el esteroide resultante se extrae
15 con dos porciones de 50 ml de éter. Después los extractos
etéreos combinados se lavan con 20 ml de agua, se secan
sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a vacío
dando ácido 5 β -23-fluorcolánico en forma de sólido cris-
talino (2,76 g). Por recristalización en hexano conteni-
20 do trazas de éter se obtienen 2,31 g de ácido 5 β -23-fluor-
colánico, p. f. 135-148°C. Por recristalización repetida
de una pequeña muestra para análisis se eleva el punto de
fusión del ácido 5 β -23-fluorcolánico a 155-157°C.

25 Análisis para C₃₄H₃₉FO₂:
Calculado: C, 76,15; H, 10,39; F, 5,02
Encontrado: C, 76,31; H, 10,26; F, 4,90



1

EJEMPLO 15Acido 5 β -23-clorocolánico

Se añaden 0,5 g de yodo a una solución de 25 g de ácido 5 β -colánico en 100 ml de cloruro de sulfurilo y la mezcla se calienta a reflujo en un baño de agua a 65°C durante 2 horas y después se calienta gradualmente hasta ebullición a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de sulfurilo se separa por destilación a vacío y el residuo se agita intensamente con 200 ml de agua durante 30 minutos. El ácido 5 β -23-clorocolánico crudo así obtenido es un sólido incoloro que se separa por filtración, se lava con agua caliente, se seca a vacío y se recristaliza en etanol dando ácido 5 β -23-clorocolánico puro.

10

EJEMPLO 16

15 Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Etapas A: Cloruro de trans- Δ^{22} -5 β -colenoílo

Se calienta a 45-55°C durante 30 minutos una solución de 8,5 g de ácido Δ^{22} -5 β -colénico en 40 ml de cloruro de tionilo, después de lo cual el exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío. Eliminando el cloruro de tionilo se obtienen 8,9 g de un sólido cristalino identificado como cloruro de colenoílo.

20

Etapas B: Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Método 1: Una solución de 8,9 g (23,6 milimoles) de cloruro de colenoílo en 150 ml de tetrahidrofurano se en-

25



1 fría a -20°C y se trata durante 1 hora con una solución
de 2,95 g (23,6 milimoles) de taurina en 5 ml de agua con
teniendo 47,2 miliequivalentes de hidróxido potásico. Se
5 prosigue la agitación a -20°C durante 2 horas, después de
lo cual la mezcla se calienta a reflujo. Se enfría la mez
cla de reacción a la temperatura ambiente y el producto
resultante se recoge en un embudo y después se lava con
tetrahidrofurano y agua. Después de secar al aire se ob
tienen 11,0 g de monohidrato de sal potásica de ácido
10 trans- Δ^{22} -taurocolénico. Por análisis térmico diferen
cial del monohidrato (vacío) se obtiene un endotermino a
 235°C y un endotermino de descomposición a 356°C . Secando a
vacío a 100°C durante 2 horas, se obtiene la sal potásica
anhidra de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

15 Método 2: Una mezcla de 8,9 g (23,5 milimoles) de
cloruro de colenoílo y 4,0 g de sal potásica de taurina
en 150 ml de acetona se trata con 3,4 g de carbonato po
tásico anhidro a reflujo durante 3 horas. Se añaden 150
ml de agua y el producto se recoge por filtración. El mono
20 hidrato de trans- Δ^{22} -5 β -taurocolenato potásico así obte
nido se lava con dos porciones de 100 ml de agua y des
pués se seca dando 10,5 g de monohidrato de sal potásica
de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico. El análisis térmi
co diferencial (vacío) presenta un endotermino a 236°C y un
25 endotermino a 355°C (desc.).



EJEMPLO 17

Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Etapa A: 5 β -23-Bromocolanato de metilo

Se añaden 155 g de ácido colánico, a lo largo de 30 minutos, sobre 620 ml de cloruro de tionilo a 40-60°C, después de lo cual la mezcla se calienta a reflujo y se agregan 27,6 ml de bromo. La reacción es completa al cabo de 10-15 horas. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación y el cloruro de 23-bromo-5 β -colanoílo intermedio se diluye con 200 ml de benceno. Entonces se añaden 46 ml de metanol a la mezcla a 72-77°C, a lo largo de 45 minutos y la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente. La solución bencénica de 5 β -23-bromocolanato de metilo se lava con dos porciones de 100 ml de agua y después se concentra por destilación del benceno.

Etapa B: Trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo

Se añaden 145 g de 5 β -23-bromocolanato de metilo, 57,8 g de bromuro sódico y 57,8 g de carbonato cálcico a 1,35 litros de dimetilformamida y la mezcla se calienta a 130°C durante 4 horas, con agitación. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se filtra. Los residuos inorgánicos se lavan con tres porciones de 20 ml de dimetilformamida y los filtrados combinados se diluyen con 650 ml de agua y 150 ml de hexano. Después de agitar durante 20



1 minutos se separa la capa de hexano y se concentra a vacío.
El trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo se cristaliza por adi-
ción de 400 ml de metanol. La suspensión se enfría a 0-5°C
y el producto se recoge en un embudo y se seca al aire dan-
do 99,4 g de trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo, p.f. 76-
5 78,5°C.

Etapa C: Acido trans- Δ^{22} -5 β -colénico

El trans- Δ^{22} -5 β -colenato de metilo obtenido en
la Etapa B se trata con 830 ml de etanol conteniendo 330
10 ml de agua y 12,8 g de hidróxido sódico y se calienta a
reflujo durante 2 horas. La solución se enfría a 75°C y
después se agrega a una solución de 40 ml de ácido clor-
hídrico concentrado en 3,3 litros de agua. La suspensión
de ácido colénico se enfría a la temperatura ambiente, se
15 recoge en un embudo, se lava con tres porciones de 300 ml
de agua y después se seca a 45°C en vacío hasta peso cons-
tante, dando 98,3 g de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colénico; p.f.
181-182,5°C.

Etapa D: Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

20 Una suspensión de 20 g de ácido trans- Δ^{22} -5 β -
colénico en 400 ml de acetona se trata con 8,16 ml de
trietilamina. La mezcla se enfría a 0-5°C y se añaden 5,58
ml de cloroformiato de etilo a lo largo de un periodo de
15 minutos. La mezcla de reacción se envejece a 0-5°C du-
25 rante 2 horas y después se trata con una solución de 7,7 g



1 de taurina en 25 ml de agua conteniendo 12,6 ml de hidró-
xido potásico, 4,63 N. La reacción se calienta suavemente
a la temperatura ambiente y se envejece durante 3 horas.
Por filtración se aísla monohidrato de taurocolenato potá-
5 sico y se lava con 100 ml de acetona, seguido de dos por-
ciones de 100 ml de agua. Después de seco, el monohidrato
tiene un peso de 25,5 g. Un termograma por análisis térmi-
co diferencial (vacío) muestra un endotermo para el mono-
hidrato a 235°C y un endotermo de descomposición a 356°C.
10 Secando a vacío a 100°C durante 2 horas se obtiene la sal
potásica anhidra de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

EJEMPLO 18

Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -tauroco- lénico

15 Etapa A: Acido 5 β -23-bromocolánico

Método 1: Se añaden 155 g de ácido colánico a
lo largo de 30 minutos sobre 620 ml de cloruro de tionilo
a 40-60°C, después de lo cual la mezcla se calienta a re-
flujo y se añaden 27,6 ml de bromo. La reacción es comple-
20 ta al cabo de 10-15 horas. El exceso de cloruro de tioni-
lo se separa por destilación y el cloruro de 23-bromo-5 β -
colanoílo intermedio se diluye con 200 ml de benceno. En-
tonces se añaden 46 ml de agua a la mezcla a 72-77°C, a
lo largo de 45 minutos y la capa bencénica se separa y se
25 concentra hasta dar un residuo. Por recristalización en



1 hexano se obtienen 105 g de ácido 5 β -23-bromocolánico pu-
ro, p.f. 172,5-180°C.

5 Método 2: Una solución de 0,381 g (1 equivalente)
de hidróxido potásico en 5 ml de agua se añade a una solu-
ción de 3,00 g de 5 β -23-bromocolanato de metilo en 15 ml
de etanol hirviendo. Inmediatamente se obtiene un precipi-
tado oleoso pero dejándolo en reposo durante 1 minuto apro-
ximadamente, la mezcla se hace homogénea. La solución se
calienta a reflujo durante 4 minutos, se enfría a la tempe-
10 ratura ambiente, se acidula con ácido clorhídrico concentra-
do acuoso y el precipitado se extrae con dos porciones de
50 ml de éter. Las soluciones etéreas combinadas se lavan
después con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se fil-
tran y evaporan a vacío dando 2,87 g de ácido 5 β -23-bromo-
15 colánico crudo. Por recristalización en hexano se obtienen
1,44 g de ácido 5 β -23-bromocolánico puro, p.f. 172-179°C.

Una pequeña muestra del producto se purifica para
análisis por cromatografía en capa delgada en cloroformo
sobre gel de sílice dando ácido 5 β -23-bromocolánico de
20 gran pureza, p.f. 173-183°C.

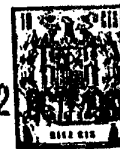
Análisis para C₂₄H₃₉BrO₂:

Calculado: C, 65,59; H, 8,94

Encontrado: C, 65,74; H, 8,96

Etapa B: Acido trans- Δ ²²-5 β -colénico

25 Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla



1 de 4,4 g de ácido 5 β -23-bromocolánico en 50 ml de dimetil-
formamida conteniendo 2,0 g de carbonato cálcico y 2,0 g
de bromuro sódico. La mezcla de reacción se enfría a 80°C
y la materia inorgánica se separa por filtración. La solu-
5 ción en dimetilformamida de ácido colénico se vierte sobre
150 ml de agua para precipitar el ácido colénico y dicho
producto se aísla por filtración, se lava con tres porciones
de 25 ml de agua y después se seca al aire; peso, 2,7 g. De
esta forma se obtienen 2,7 g de ácido trans- Δ^{22} -5 β -colé-
10 nico, p.f. 181-182°C.

Etapa C: Sal potásica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico

Sustituyendo el hidróxido potásico citado en el
Ejemplo 17, Etapa D, por carbonato potásico y siguiendo el
procedimiento allí descrito se obtiene la sal potásica an-
15 hidra de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

Los productos de este invento pueden ser adminis-
trados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en los
vehículos convencionales, por ejemplo por administración
oral en forma de cápsula o tableta, así como por inyección
20 intravenosa. También la dosis de los productos puede variar
se entre amplios límites como, por ejemplo, en forma de
cápsulas o tabletas rayadas conteniendo 5, 10, 20, 25, 50,
100, 150, 250 y 500 mg, es decir de 5 a unos 500 mg del
ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosis
25 al paciente en tratamiento. Estas dosis están muy por de-

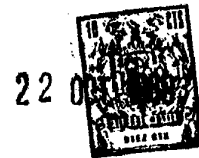


1 bajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

 Una forma de unidad de dosificación adecuada de
los productos de este invento puede ser preparada mezclan
do 50 mg de un ácido 5 β -taurocolénico adecuado, un ácido
5 5 β -taurocoladiénico o una sal, éster o amida adecuados de-
rivados de los mismos, con 144 mg de lactosa y 6 mg de es-
tearato magnésico y colocando los 200 mg de mezcla en una
cápsula de gelatina del número 3. Análogamente, empleando
más ingrediente activo y menos lactosa, pueden introducir-
se en cápsulas de gelatina del nº 3 otras formas de dosi-
10 ficación y, si fuera necesario mezclar más de 200 mg de in-
gredientes, pueden emplearse cápsulas mayores. Los compri-
midos, las píldoras u otras dosis unitarias deseadas pue-
den prepararse incorporando los compuestos de este invento
15 por métodos convencionales y, si se desea, pueden preparar-
se también elixires o soluciones inyectables siguiendo mé-
todos bien conocidos por los farmacéuticos.

 También se encuentra dentro del espíritu de este
invento la combinación de 2 ó más de los compuestos del
20 mismo en una forma de dosis unidad o la combinación de uno
o más de estos compuestos con otros hipocolesterolémicos
e hipolipémicos conocidos o con otros agentes terapéuticos
y/o nutritivos deseados en forma de unidad de dosificación.

 El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la
25 preparación de una forma de dosificación representativa:



1

EJEMPLO 19

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo por cápsula

| | <u>Por cápsula</u> |
|---|--------------------|
| 5 Sal sódica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico | 50 mg |
| Lactosa | 144 mg |
| Estearato magnésico | <u>6 mg</u> |
| Cápsula tamaño nº 3 | 200 mg |

10

La sal sódica de ácido trans- Δ^{22} -5 β -taurocolénico se reduce a un polvo del nº 60 y después se pasa la lactosa y el estearato magnésico a través de un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 3.

15

Pueden prepararse unas cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del Ejemplo anterior por otro cualquiera de los nuevos compuestos de este invento.

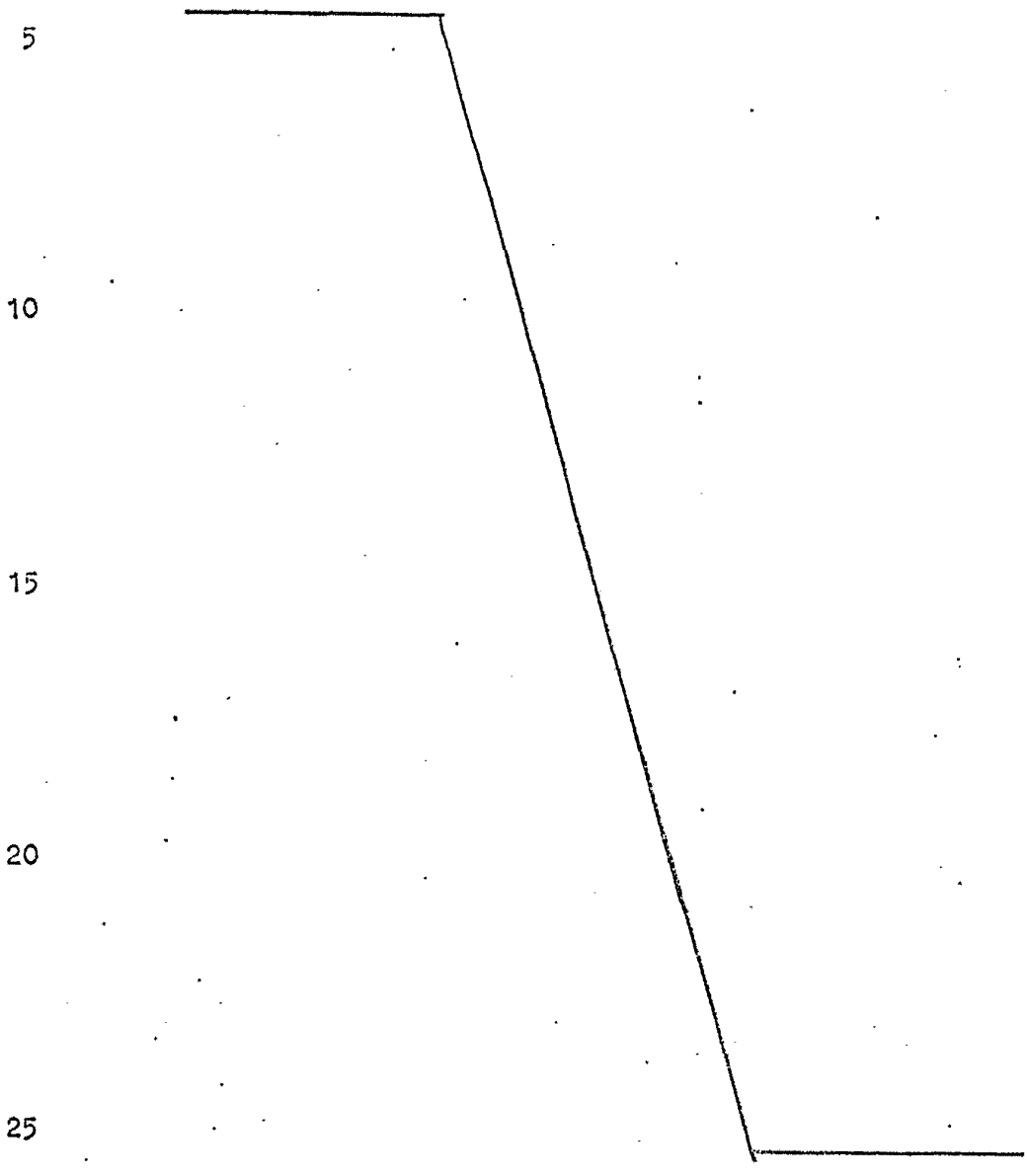
20

De la descripción precedente resultará evidente que los ácidos 5 β -taurocolénicos y 5 β -taurocoladiénicos de este invento y sus sales, ésteres y amidas constituyen una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados hasta ahora. Los expertos en la técnica también apreciarán que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son

25

22 30 1968

1 simplemente ilustrativos y son susceptibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de este invento.

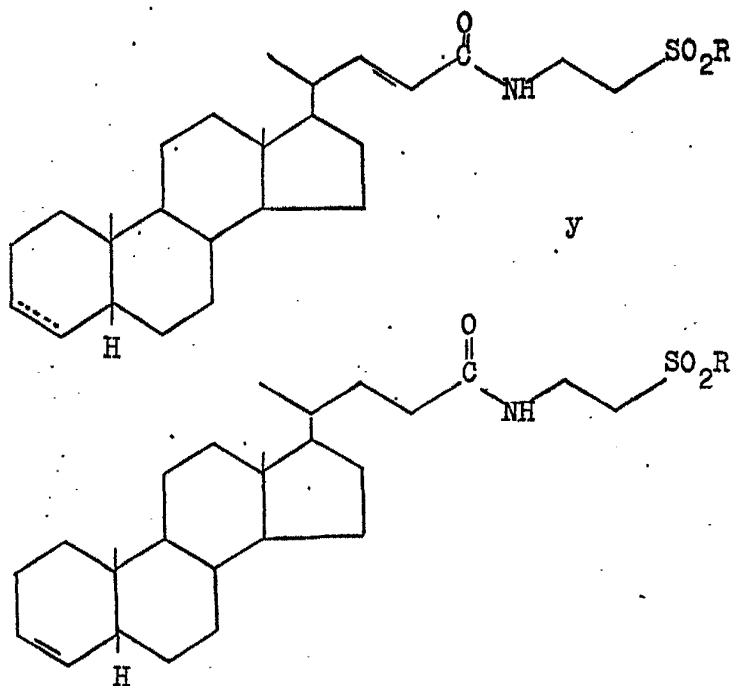




16 Lit.

REIVINDICACIONES

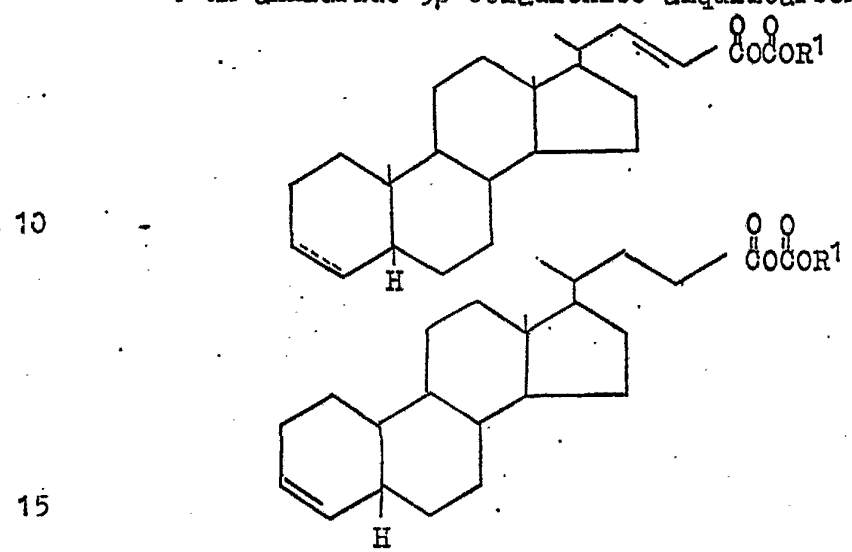
1. Un método para la preparación de ácidos 5 β -taurocolénicos y ácidos 5 β -taurocoladiénicos de fórmula:



donde R en ambas fórmulas representa hidróxilo, alcoxilo, -OM donde M es un catión derivado de un metal del primer grupo del Sistema Periódico o -NR¹R² donde R¹ y R² son miembros iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno y alquilo inferior y, cuando R es hidróxilo, las sales de adición de ácido, no tóxicas y farmacológicamente aceptables, del mismo; y la línea de puntos en la posición 3 de la primera fórmula indica que ese compuesto puede con



1 tener o no un doble enlace insaturado dentro del núcleo de
 colano y también indica que dicho doble enlace puede encon-
 5 trarse en cualquier otra de las diversas posiciones isoné-
 ricas dentro del núcleo; cuyo método consiste en tratar,
 respectivamente, un anhídrido 5 β -colénico-alkilcarbónico
 o un anhídrido 5 β -coladiénico-alkilcarbónico de fórmula:



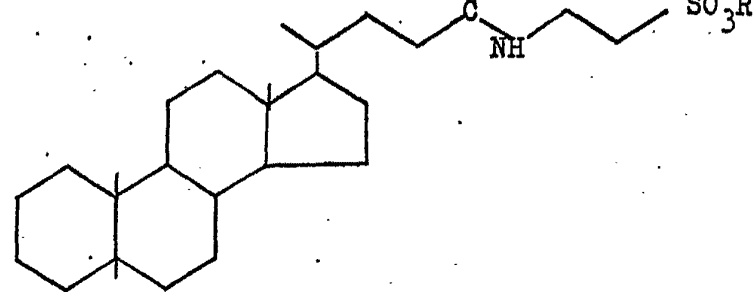
donde R¹ es alquilo, con taurina en un medio básico para dar
 la correspondiente sal de ácido 5 β -taurocolénico o de áci-
 20 do 5 β -taurocoladiénico y, si se desea, convertir la sal de
 ácido 5 β -taurocolénico o la sal de ácido 5 β -taurocoladiéni-
 co así obtenida en el correspondiente ácido sulfónico, és-
 ter alquílico, amida, monoalquilamida o dialquilamida por
 los métodos convencionales.

25 2. Un método según la Reivindicación 1 para la pre-



1

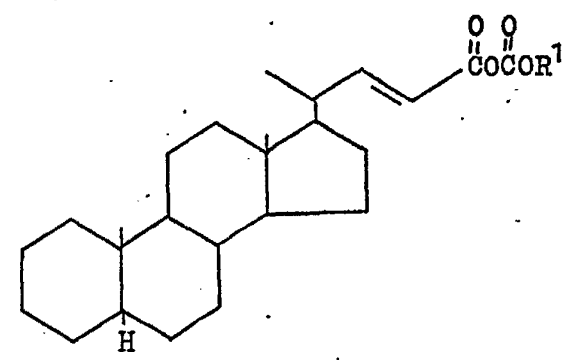
paración de un compuesto de fórmula:



5

donde M es un catión derivado de un metal del primer grupo del Sistema Periódico; cuyo método consiste en tratar un anhídrido 5 β - Δ^{22} -colénico-alkilcarbónico de fórmula:

10



15

donde R¹ es alquilo, con taurina en un medio básico adecuado para dar el producto deseado.

20

3. El método de la Reivindicación 2 en el que el medio básico es hidróxido potásico y el producto del procedimiento es la sal potásica del ácido- Δ^{22} -5 β -taurocolénico.

25

4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 5 β -TAUROCOLENICOS Y ACIDOS 5 β -TAUROCOLADIENICOS".



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cincuenta y ocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 Octubre 1968
BERNARDO UNGRIA
P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', written in a cursive style.

10

15

20

25