

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



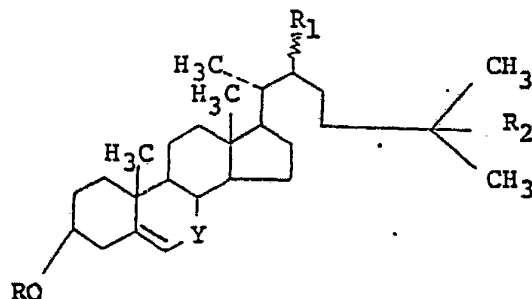
19	ES	11	NUMERO	472877	12	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	28 AGO. 1978		

**PATENTE DE INVENCION**

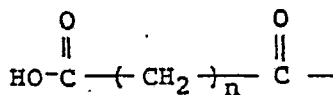
Concedido el Registro de acuerdo  
en los términos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
828.385	29.8.77	EE.UU. de A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J   A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 25-ALQUILCOLESTEROL.		
71 SOLICITANTE (ES)		
G.D. SEARLE & CO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
Robert John Chorvat		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

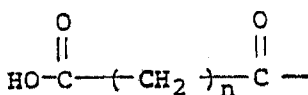
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar un grupo de derivados de 25-alkilcolesterol, de fórmula:



5 en la que  $R_2$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R es hidrógeno, alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono o un radical de fórmula:

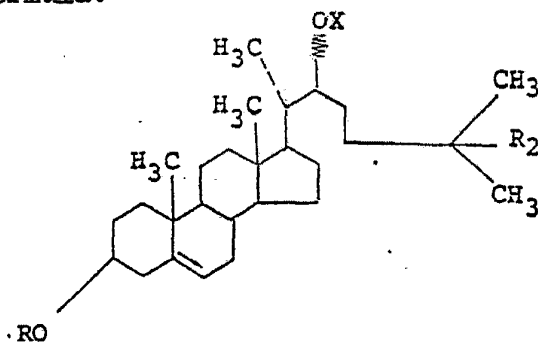


10 en la que n es un entero positivo inferior a 4; Y es metileno o carbonilo; y cuando Y es carbonilo,  $R_1$  representa hidrógeno; y cuando Y es metileno,  $R_1$  representa OX en donde X es hidrógeno, alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono, o un radical de fórmula:

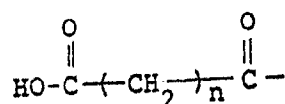


15 en la que n es un entero positivo inferior a 4; y la línea ondulada representa la estereoquímica R ó S.

Según una modalidad de la invención, se obtienen compuestos de fórmula:

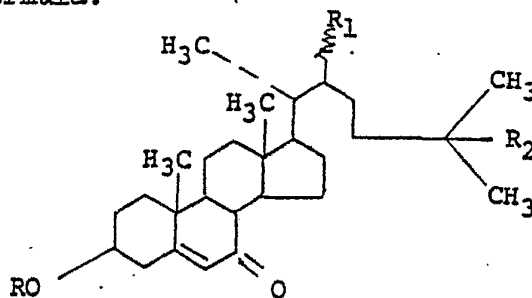


en la que  $R_2$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R y X son cada uno hidrógeno, alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono o un radical de fórmula:

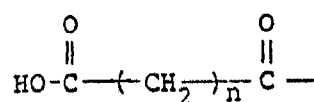


5 en la que n es un entero positivo inferior a 4; y la línea ondulada representa la estereoquímica R ó S.

Según otra modalidad de la invención, se obtienen compuestos de fórmula:



10 en la que  $R_2$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono;  $R_1$  es hidrógeno; R es hidrógeno, alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono o un radical de fórmula:



15 en la que n es un entero positivo inferior a 4; y la línea ondulada es la estereoquímica R ó S.

Los compuestos obtenidos por el proceso de la invención son útiles en virtud de sus valiosas propiedades farmacológicas. Así, por ejemplo, inhiben la actividad del beta-hidróxi-beta-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, un enzima  
20 que controla la velocidad a la cual se sintetiza colesterol en el hígado de mamíferos (uno de las dos principales fuentes de colesterol de suero).

El principal riesgo en el desarrollo de las enferme-

dades arteroscleróticas y estados clínicos asociados, es el nivel de colesterol de suero total en circulación. A medida que el nivel de colesterol total en suero sube por encima de 180 mg/ml, aumenta también el riesgo de la arterosclerosis. Las lipoproteínas de baja densidad, que son ricas en colesterol, están implicadas como vehículo principal para transportar el colesterol que se deposita en los tejidos.

La principal fuente de colesterol arterial en los pacientes arteroscleróticos, parece ser de origen endógeno. La reducción en la velocidad de biosíntesis de colesterol conducirá a una disminución de los niveles de colesterol en suero. La etapa limitadora de la velocidad en la biosíntesis de colesterol en la reducción enzimática de beta-hidroxi-beta-metilglutaril CoA (HMG CoA) a ácido mevalónico (MVA) por el enzima HMG CoA reductasa. Portanto, la regulación de la biosíntesis de colesterol, suprimiendo la actividad de HMG CoA reductasa, conducirá a una disminución de los niveles de colesterol en suero.

Los compuestos obtenidos según la invención inhiben la actividad de HMG CoA reductasa. Este tipo de actividad debe ser particularmente útil en el control de la hipercolesterolemia de tipo II, un estado heredado causado por una mutación dominante autosomal de un sólo foco genético (Brown y Goldstein, Science 191, 150 (1976)).

La reducción de la actividad de HMG CoA reductasa por los presentes compuestos se demuestra por el siguiente ensayo. Se usan ratas macho de la raza CD de Charles River, con un peso de 180-250 g inicialmente, mantenidas con una dieta regular de laboratorio. Las ratas se mantienen en una habitación con ciclo de luz invertida durante 3-6 días. Durante un total de 6 días,

se administra 20,25-diazacolesterol, a una dosis de 5 mg/kg/día (IG). Los tres últimos días, el compuesto del ensayo se administra junto con el 20,25-diazacolesterol. Ambos compuestos se administran 2 horas antes del ensayo del último día. Las ratas se anestesian con éter, se sacrifican y se extraen los hígados. Los microsomas del hígado se recogen por centrifugado diferencial después de la homogenación. Los microsomas de hígado se usan como fuente de HMG CoA reductasa. Los detalles del ensayo se ofrecen en L. W. White y H. Rudney, *Biochemistry* 9, 2713 (1970); Brown *et al.*, *J. Biol. Chem.* 248, 4731 (1973); y C.A. Edwards, *Biochem. Biophys. Acta.* 409, 39 (1975). El porcentaje de cambio en la formación de ácido [ $^{14}C$ ]-mevalónico a partir de [ $^{14}C$ ]-HMG CoA se emplea como una medida de la actividad enzimática para los grupos tratados versus los grupos de control de ratas. Si los grupos tratados tienen menos actividad y la disminución es estadísticamente significativa en  $P < 0,05$ , el compuesto es considerado como activo.

Según el ensayo anterior, resultaron ser activos, a una dosis de 5 mg/kg (IG), los compuestos 25-metilcolest-5-en-3 $\beta$ ,22-diol y 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona obtenidos según el proceso de la invención. Los correspondientes compuestos de la serie natural que carecen del grupo 25-metilo, es decir colest-5-en-3 $\beta$ ,22-diol y 3 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-7-ona, resultaron ambos inactivos en el ensayo anterior, a una dosis de 30 mg/kg (IG y SC). La explicación de la diferencia en las actividades biológicas de la serie natural versus sintética, se debe probablemente a la diferencia en la velocidad de metabolismo de las dos series; vease Counsell *et al.*, *J. de Lipid Research*, 18, No. 1, 24-31, (1977). Estos resultados son sorprendentes a la vista de M.S. Brown y J.L. Goldstein, *J. de*

Biol. Chem., 249, No. 22; 7306-7314, 7308 (1974), que establecen que la adición de un grupo metilo o etilo a la posición 24 de colesterol reduce significativamente su actividad inhibidora de HMG CoA reductasa.

5

El compuesto 25-metilcolest-5-en-3 $\beta$ -ol-3 $\beta$ -acetato de la presente invención ha sido descrito en Elser, W. et al., Mol. Cryst. y Liq. Cryst. 13, p. 255-270 (1971). El artículo describe el comportamiento mesomórfico de los colesteroles modificados y no hace mención de la utilidad farmacéutica o de preparados farmacéuticos.

10

Los compuestos obtenidos por la invención se combinan según técnicas ya establecidas, con vehículos farmacéuticamente aceptables, para proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas. La concentración de ingrediente activo en la composición no es crítica, pero con preferencia es de 1 a 80%. Estas composiciones pueden administrarse oralmente, incluyendo las formas adecuadas para dicha administración, las tabletas, comprimidos, cápsulas, grageas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones y jarabes.

15

Los vehículos farmacéuticos aceptables vienen ejemplificados por cápsulas de gelatina; azúcares tales como lactosa o sucrosa; almidones tales como almidón de maiz o almidón de patata; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa o acetato-ftalato de celulosa; gelatina; talco; fosfatos de calcio tales como fosfato de dicalcio y fosfato de tricalcio; sulfato sódico; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona; acacia; alcohol polivinílico; ácido esteárico; esteratos de metales alcalinotérreos tal como estearato de magnesio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maiz, aceite de teobroma; agua; agar; ácido alginico; y alcohol bencílico;

20

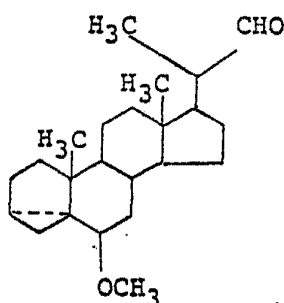
25

30

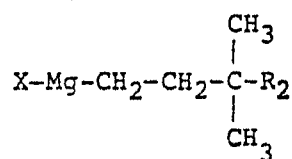
así como otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en las formulaciones farmacéuticas.

5 Además de la utilidad anterior, los compuestos obtenidos según el proceso de la invención, son también de utilidad como agentes antiprotozoarios, particularmente anti-Trichomonas vaginalis.

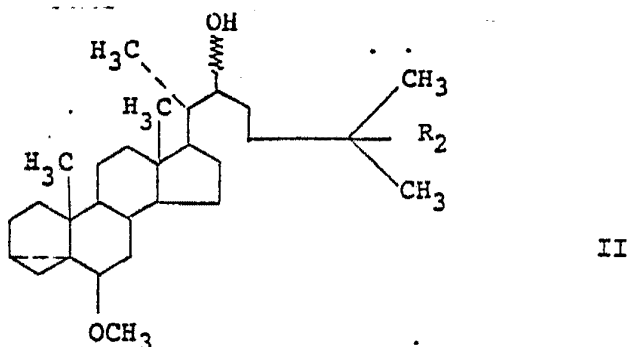
10 El procedimiento de la invención para preparar los citados compuestos, parte del compuesto  $6\beta$ -metoxi- $3\alpha,5$ -ciclo- $5\alpha$ - $23,24$ bisnortolan- $22$ -al (Steroids, 15, 113 (1970)), de fórmula:



el cual se alquila por adición de un haluro de 3,3-dimetilalquil magnesio de fórmula:

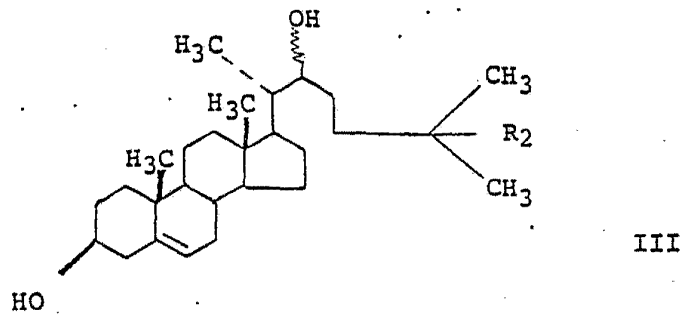


15 en donde X es un halógeno y  $R_2$  es un alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. El alcohol 1-esteroide resultante de fórmula:



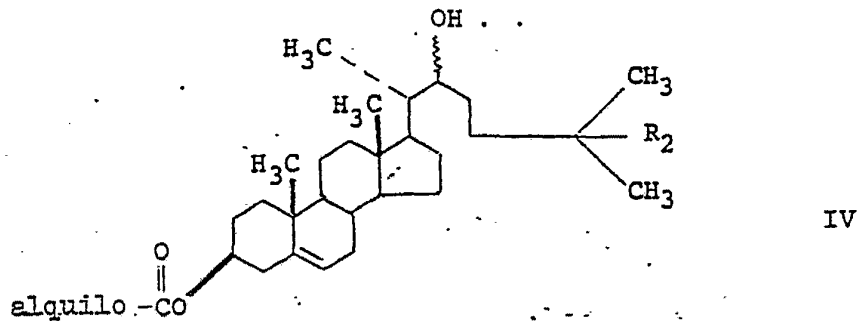
se transpone por calentamiento en dioxano acuoso con un ácido

tal como monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico, dando lugar a un diol de la invención, de fórmula:



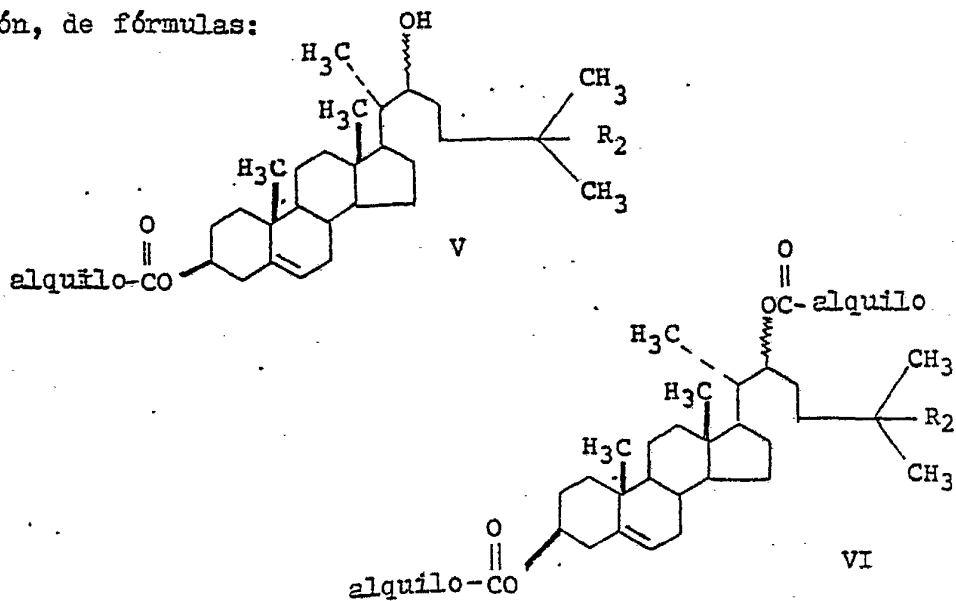
5

El calentamiento de un compuesto de fórmula II con un ácido alcanoico proporciona un 3-éster de la invención, de fórmula:



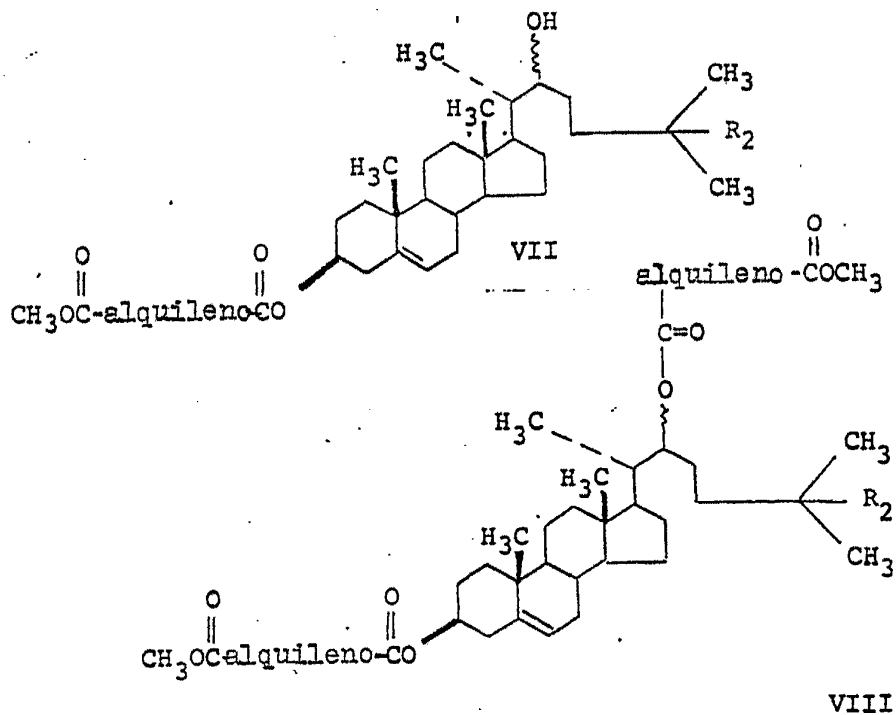
10

mientras que el calentamiento de un compuesto de fórmula III en piridina, con un anhídrido de ácido alcanoico o cloruro de ácido alcanoico, proporciona una mezcla de ésteres de la invención, de fórmulas:



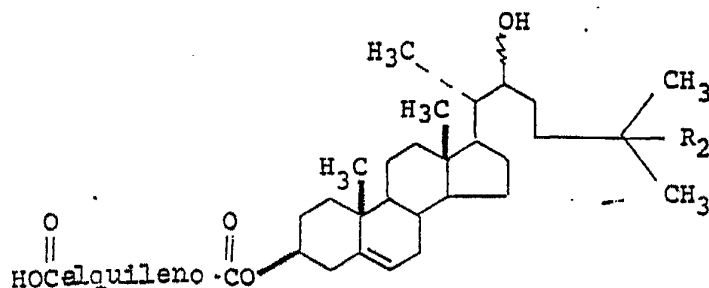
separables por cromatografía sobre gel de sílice, usando metilbenceno y mezclas del mismo, con cantidades en aumento de acetato de etilo, como disolventes de desarrollo. Similarmente, el calentamiento de un compuesto de fórmula III en piridina, con un  $\Omega$ -cloro- $\Omega$ -oxoalcanoato de metilo, proporciona una mezcla de ésteres mixtos de fórmulas:

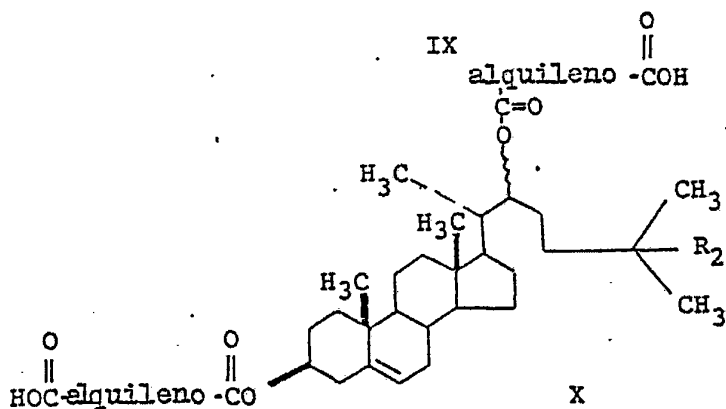
5



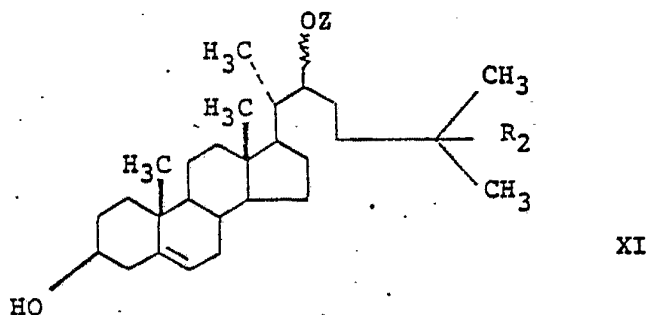
separables por cromatografía sobre gel de sílice como ya se ha mencionado; y el calentamiento de un éster de fórmula VI ó VII con yoduro de litio en piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina, proporciona un éster de la invención, de fórmula:

10

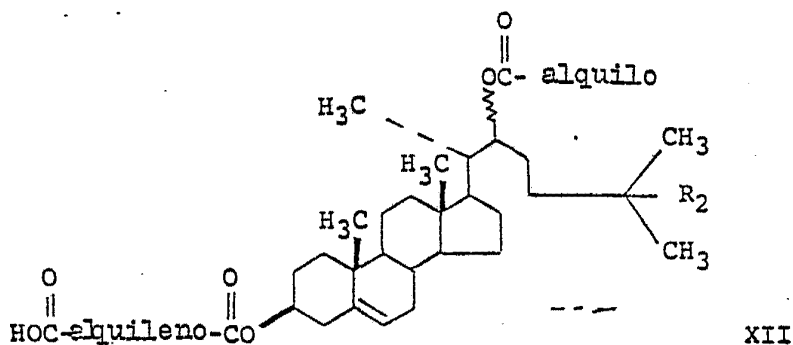




respectivamente. El calentamiento de un compuesto de fórmula VI ó X con bicarbonato sódico en etanol acuoso, proporciona un 22-éster de la invención, de fórmula:



en la que Z es 1-oxoalquilo ó  $\omega$ -carboxi-1-oxoalquilo respectivamente. Por último, el calentamiento de un compuesto de fórmula IX en piridina con un anhídrido o cloruro de ácido alcanoico, proporciona un éster mixto de la invención, de fórmula:

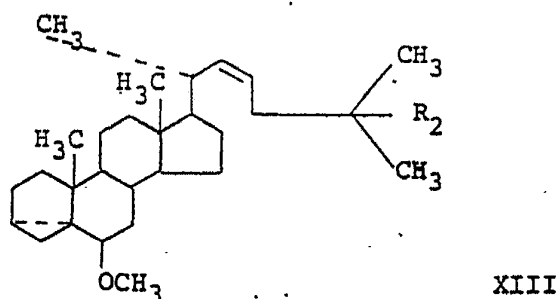


5

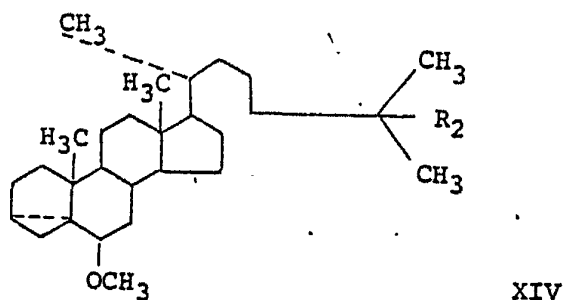
10

5 Como excepción al procedimiento anterior, se prepara preferiblemente un compuesto de fórmula IX en donde la mitad esterificante es 3-carboxi-1-oxopropilo, por calentamiento de un compuesto de fórmula III con anhídrido de ácido butanodioico en piridina. En cada una de las fórmulas I a XIII anteriores, R<sub>2</sub> representa alquilo conteniendo preferentemente menos de 5 átomos de carbono, y la línea ondulada representa la estereoquímica R ó S.

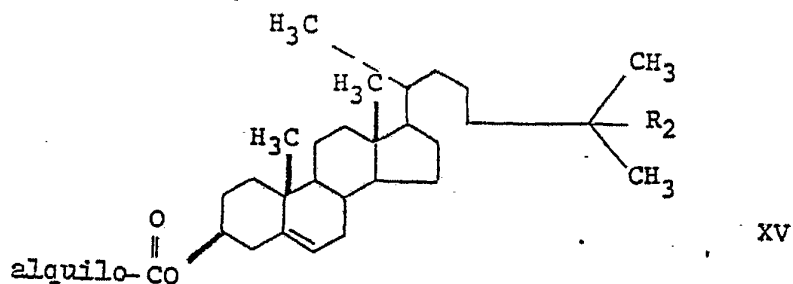
10 Opcionalmente, la alquilación del compuesto de fórmula I puede efectuarse por adición de un yoduro de 3,3-dimetilalquiltrifenilfosfonio, para dar compuestos de fórmula:



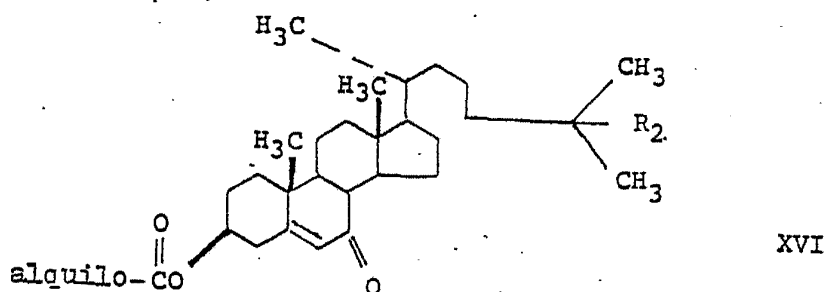
los cuales se hidrogenan sobre 5% paladio/carbón, para dar el compuesto:



15 el cual se puede transponer por calentamiento con un ácido alcanoico, para dar los compuestos de fórmula:

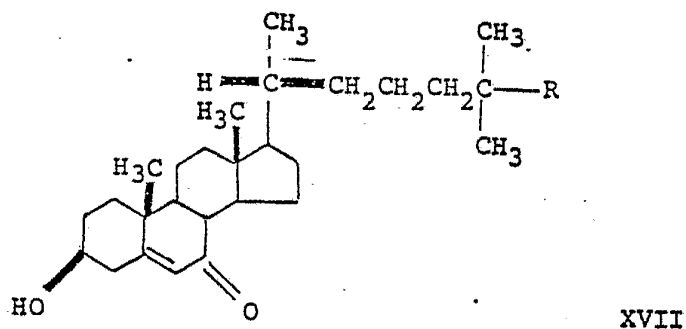


los cuales, cuando entran en contacto con óxido de cromo y piridina, en diclorometano, bajo nitrógeno, proporcionan la correspondiente 7-ona de la invención, de fórmula:



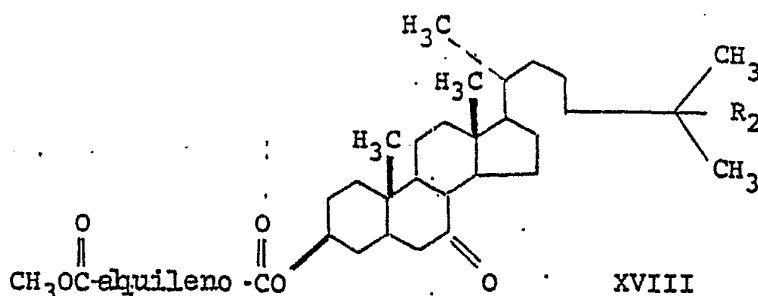
5

El calentamiento de un éster de fórmula XVI con bicarbonato sódico en etanol acuoso, proporciona el correspondiente compuesto 3β-hidroxi de la invención, de fórmula:

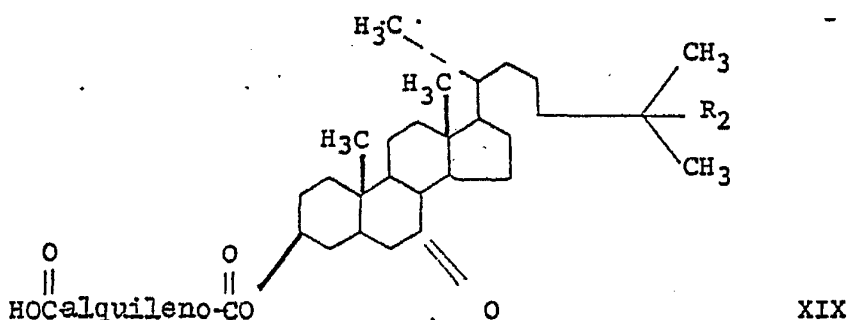


10

El calentamiento de un compuesto de fórmula XVII en piridina con un α-cloro-α-oxoalcanoato de metilo y el calentamiento del éster mixto así obtenido:



con yoduro de litio en piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina, proporciona un éster de la invención, de fórmula:



Como excepción al procedimiento anterior, se prepara preferiblemente un compuesto de fórmula XIX en donde la mitad esterificante es 3-carboxi-1-oxopropilo, por calentamiento de un compuesto de fórmula XVII con anhídrido de ácido butano-dioico en piridina.

En cada una de las fórmulas XIII a XIX anteriores, R<sub>2</sub> es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y la línea ondulada representa la estereoquímica R ó S.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente la preparación de los compuestos según la presente invención.

Para los expertos en la materia serán evidentes muchas modificaciones tanto de materiales como de los métodos, sin desviarse por ello de la finalidad de esta invención. En todos los ejemplos indicados a continuación, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales en partes en peso a menos que se diga que se tratan de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y mililitros.

EJEMPLO 1

Se añaden gota a gota 50 partes en volumen de una solución de cloruro de 3,3-dimetilbutilmagnesio 1,35 M a una solución de 13,4 partes de 6 $\beta$ -metoxi-3 $\alpha$ ,5-ciclo-5 $\alpha$ -23,24-bisnorcolecian-22-ol en 100 partes en volumen de tetrahidrofurano, bajo nitrógeno, a una temperatura de 0-5°C. Terminada la adición, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente. Se añaden luego a la mezcla 100 partes en volumen de solución saturada de cloruro amónico. Se añaden 100 partes en volumen de éter a la solución de reacción hidrolizada y se separan las capas. La fase acuosa se extrae con una porción adicional de éter y los extractos combinados se lavan con solución saturada de sal y se seca sobre sulfato sódico. La separación del disolvente proporciona el producto 6 $\beta$ -metoxi-25-metil-3 $\alpha$ ,5-ciclo-5 $\alpha$ -colecian-22ol como un aceite que se usa en bruto para posteriores reacciones.

EJEMPLO 2

Se añaden 17,2 partes del compuesto preparado en el ejemplo 1 a 75 partes en volumen de ácido acético glacial y se calienta en un baño de vapor de agua durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y se añaden 300 partes en volumen de agua,

formándose un sólido oleoso. El sólido oleoso se extracta con éter y los extractos etéreos se lavan con soluciones al 5% de bicarbonato sódico hasta que los extractos acuosos permanecen básicos. La fase orgánica se seca entonces sobre sulfato sódico y se retira el disolvente. El producto sólido se recrystaliza en acetona para dar el producto en dos cosechas. La cromatografía de los licores madre proporciona una porción adicional del producto deseado. Otra recrystalización en acetona proporciona el compuesto analítico 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3-acetato que funde a 185-187°C.

EJEMPLO 3

Se añaden 0,1 partes de hidrato de ácido tosílico a una solución de 2,5 partes de 6 $\beta$ -metoxi-25-3 $\alpha$ ,5-ciclo-5 $\alpha$ -colestano-22-ol en 60 partes en volumen de dioxano y 20 partes en volumen de agua y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor de agua durante 5 horas. Se añade luego agua a la mezcla de reacción y la solución se extracta con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con una solución saturada de sal y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira para dar un aceite, el cual tras trituración con etanol proporciona un producto sólido. La recrystalización en etanol acuoso proporciona el producto puro 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol que funde a 191-193°C. Alternativamente, el 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol se prepara del siguiente modo. Se añaden 5 partes en volumen de hidróxido sódico al 5% a una solución de 1 parte de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3-acetato en 20 partes en volumen de etanol y la mezcla de reacción se refluje durante 1,5 horas. La mezcla de reacción caliente se filtra y se añade al filtrado una pequeña cantidad de agua. Tras enfriar, el producto se obtiene en dos cosechas. La recrystalización en etanol

proporciona el compuesto puro que funde a 187-191°C.

EJEMPLO 4

5 A 1,6 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol en 25 partes en volumen de piridina, se añade 1 parte de anhídrido succínico y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor de agua durante 18 horas. Se añade luego agua a la mezcla de reacción enfriada y se separa un aceite, el cual solidifica tras la agitación. El sólido se recristaliza en etanol acuoso y luego en acetato de etilo/hexano para proporcionar 25-metil-10 colest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ -semisuccinato que funde a 190-193°C.

EJEMPLO 5

15 A 2,5 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ -acetato en 20 partes en volumen de piridina, se añaden 10 partes en volumen de anhídrido acético y la mezcla de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se calienta luego en un baño de vapor de agua durante una hora. Después de enfriar, se añaden a la mezcla de reacción 200 partes en volumen de agua. El sólido formado se recristaliza 20 en etanol para dar el producto 25-metilcolest-5-en-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ ,22-diacetato que funde a 175-177°C.

EJEMPLO 6

25 A 200 partes en volumen de cloruro de metileno conteniendo 15,8 partes de piridina, bajo una atmosfera de nitrógeno, se añaden en porciones, a temperatura ambiente, 10 partes de ácido crómico, previamente secado sobre pentóxido de fósforo. La solución de color rojo borgoña se agita durante 30 minutos y entonces se añaden rápidamente 2,7 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ ,22-diacetato en 15 partes en volumen de 30 cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura

ambiente durante 20 horas y se decanta luego del residuo insoluble. El residuo se lava con varias porciones de éter y los lavados etéreos se combinan con el decantado. La solución etérea de decantado se trata con Florex y se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lava con ácido clorhídrico 1 N y luego con solución saturada de sal, se seca sobre sulfato sódico tratado con carbón activo y se filtra. El disolvente se retira y el producto sólido en bruto se recristaliza en etanol para dar el compuesto puro  $3\beta$ , 22-dihidroxi-25-metilcolest-5-eno-7-ona- $3\beta$ , 22-diacetato que funde a 260-262°C.

EJEMPLO 7

A 1,3 partes de  $3\beta$ , 22-dihidroxi-25-metilcolest-5-eno-7-ona- $3\beta$ , 22-diacetato en 130 partes en volumen de etanol, se añaden 13 partes en volumen de solución al 5% de bicarbonato sódico y la mezcla de reacción se refluxe durante 2,5 horas. Después de enfriar, la solución de color naranja se acidifica con una pequeña cantidad de ácido acético y se añaden 200 partes en volumen de agua. El precipitado formado se recristaliza en etanol en dos cosechas. Estas se combinan y se recristalizan dos veces en éter/hexano para dar  $3\beta$ , 22-dihidroxi-25-metilcolest-5-eno-7-ona-22-acetato que funde a 217-218°C.

EJEMPLO 8

Se añaden 5 partes en volumen de solución al 5% de bicarbonato sódico a 50 partes en volumen de etanol conteniendo 1 parte de 25-metilcolest-5-eno- $3\beta$ , 22-diol- $3\beta$ , 22-diacetato y se refluxe durante 2,5 horas. Se añade agua y el producto sólido formado se recoge y se recristaliza en etanol para dar 25-metilcolest-5-eno- $3\beta$ , 22-diol-22-acetato que funde a 210-211,5°C.

EJEMPLO 9

A 0,4 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ -acetato, suspendido en 15 partes en volumen de acetona, a temperatura ambiente, se añaden 0,35 partes de reactivo de Jones y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. El reactivo en exceso se destruye luego con una pequeña cantidad de isopropanol y la mezcla de reacción se decanta del residuo insoluble. La adición de agua al decantado causa la formación de un sólido que se recoge y recristaliza en etanol para dar 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-eno-22-ona-3 $\beta$ -acetato que funde a 187-187,5°C.

EJEMPLO 10

A 1,3 partes de 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-eno-22-ona-3 $\beta$ -acetato en 40 partes en volumen de etilenglicol, se añaden 7 partes de hidrato de hidrazina (hidrazina al 65%) y 10 partes en volumen de etanol y la mezcla de reacción se refluxa durante una hora, tras lo cual se hace homogénea. Se añaden 3 partes de pellets de hidróxido potásico y la solución se calienta a 190°C y se mantiene a dicha temperatura durante 16 horas, bajo nitrógeno. Se añaden luego otras 3 partes de hidróxido potásico y se continúa el calentamiento durante 24 horas más. Se añade agua a la solución enfriada y se recoge el precipitado. El precipitado se disuelve en una solución de éter/pentano 1:1 y la solución se filtra a través de una torta de sulfato de magnesio. El disolvente se separa del filtrado y el producto sólido se recristaliza en acetona, luego en metanol, para dar 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ -ol que funde a 153-156°C.

EJEMPLO 11

A 0,9 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ -ol en 12 partes en volumen de piridina, se añaden 5 partes en volumen de anhídrido acético y la mezcla de reacción se deja reposar durante 16 horas. Se añade luego agua y el precipitado recogido

se recristaliza en metanol para dar 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ -ol-3 $\beta$ -acetato que funde a 146-148°C.

EJEMPLO 12

5 A 70 partes en volumen de cloruro de metileno conteniendo 7,8 partes de piridina, en una atmosfera de nitrógeno, se añaden 5 partes de óxido crómico, porciones, a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de color rojo borgoña durante media hora, se añade 1 parte de 25-metilcolest-5-en-3 $\beta$ -ol-3 $\beta$ -acetato en 5 partes en volumen de cloruro de metileno  
10 y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden tres volúmenes de éter a la mezcla de reacción y la solución se decanta del residuo insoluble. Se añade Florex a la solución, la cual se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lava con ácido clorhídrico 1 N,  
15 luego con bicarbonato sódico al 5% y entonces con una solución saturada de sal. La solución se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira para dar un residuo oleoso. La cristalización en etanol conteniendo una ligera cantidad de agua, proporciona 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona-3 $\beta$ -acetato que  
20 funde a 183-186°C.

EJEMPLO 13

A 0,48 partes de 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona-3 $\beta$ -acetato en 40 partes en volumen de etanol, se añaden  
25 4 partes en volumen de solución al 5% de bicarbonato sódico y la mezcla de reacción se refluje durante 3 horas. Después de enfriar, se añade una pequeña cantidad de ácido acético para neutralizar la base, seguido por la adición de 50 partes en volumen de agua, lo cual causa la formación de un precipitado. El precipitado se recoge y se cromatografía sobre gel de sílice Woelm  
30 usando acetato de etilo en benceno como eluyente. La recrista-

lización en etanol acuoso proporciona 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona que funde a 176-178°C.

EJEMPLO 14

5 A 0,2 partes de 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona en 6 partes en volumen de piridina, se añaden 0,5 partes de anhídrido succínico y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor de agua durante 18 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción enfriada, seguido por la adición de ácido clorhídrico 1 N. El sólido se recoge y disuelve en éter. La solución etérea  
10 se lava con ácido clorhídrico 1 N, solución de sal saturada y luego se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El disolvente se separa y el producto se recristaliza en metanol para dar 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona-3 $\beta$ -semisuccinato que funde a 211-212°C.

15 EJEMPLO 15

A 7,8 partes de yoduro de 3,3-dimetilbutiltrifenilfosfonio en 75 partes en volumen de tetrahidrofurano, bajo nitrógeno, se añaden 9,4 partes en volumen de solución de fenil-litio 1,75 molar en un periodo de 5 minutos, y la solución de color  
20 rojo anaranjado se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de enfriar la solución a -70°C, se añaden, en un periodo de 5 minutos, 4 partes de 6 $\beta$ -metoxi-3 $\alpha$ ,5-ciclo-5 $\alpha$ -23,24-bisnorcolan-22-al en 25 partes en volumen de tetra hidrofurano y la mezcla de reacción se agita a -70°C durante 30 minutos  
25 antes de separar el baño de enfriamiento y de dejar que la solución se caliente a temperatura ambiente. Se añade luego solución saturada de cloruro amónico, seguido por la adición de éter, y las capas se separan. La fase acuosa se extracta con más éter y los extractos combinados se lavan con una solución saturada de  
30 sal y se seca sobre sulfato sódico. La separación del disolvente

proporciona un aceite que se recibe en pentano y, después de agitar varios minutos a temperatura ambiente, el precipitado formado se separa por filtración. El volumen del filtrado se reduce a la mitad del original y el precipitado de nuevo formado se separa por filtración. El precipitado es óxido de tri-  
5 fenilfosfeno. La separación del disolvente del filtrado proporciona el producto  $6\beta$ -metoxi-25-metil- $3\alpha$ ,5-ciclo- $5\alpha$ -colest-22-eno como un aceite, el cual se emplea en bruto para ulte-  
riores reacciones.

10 EJEMPLO 16

A temperatura ambiente, y sobre 4,8 partes de 5% pala-  
dio/carbón, se hidrogenan, a  $2,45 \text{ kg/cm}^2$ , 4,8 partes de  $6\beta$ -  
metoxi-25-metil- $3\alpha$ ,5-ciclo- $5\alpha$ -colest-22-eno en 200 partes en  
volumen de etanol, hasta que se consume un equivalente de hi-  
15 drógeno, El catalizador se retira de la solución por filtración  
y el disolvente se separa del filtrado para dar el producto  
 $6\beta$ -metoxi-25-metil- $3\alpha$ ,5-ciclo- $5\alpha$ -colestano.

EJEMPLO 17

En una baño de vapor de agua se calienta, durante 2  
20 horas, 4,3 partes de  $6\beta$ -metoxi-25-metil- $3\alpha$ ,5-ciclo- $5\alpha$ -coles-  
tano en 30 partes en volumen de ácido acético glacial. Se añaden  
30 partes de metanol a la solución y, tras enfriar, se forma el  
producto cristalino. El disolvente se separa y el producto se  
recristaliza en éter/metanol para dar el producto puro 25-  
25 metilcolest-5-en- $3\beta$ -ol- $3\beta$ -acetato que funde a  $152-153^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 18

A una solución de 4 partes de 25-metilcolest-5-eno-  
3 ,22-diol en 25 partes de piridina, se añade una solución de  
1 parte de cloruro de acetilo en 5 partes de piridina. La mezcla  
30 resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, tras

lo cual se diluye con un volumen igual de agua. La mezcla así obtenida se extracta con éter. El extracto se lava consecutivamente con ácido clorhídrico al 5% y agua, se separa entonces el disolvente por destilación en vacío. El residuo se recibe en metilbenceno y la solución metilbencénica se cromatografía sobre gel de sílice, usando metilbenceno y mezclas del mismo con cantidades en aumento de acetato de etilo como disolvente de desarrollo. De los eluados elegidos por vía de la cromatografía de capa fina y una vez separado el disolvente por destilación en vacío, se aislan como residuos 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3-acetato y 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3,22-diacetato los cuales, recristalizados en etanol, funden a 185-187° y 175-177° respectivamente. (El diéster, al ser menos polar, se eluye en primer lugar).

15 EJEMPLO 19

A. Una solución de 2 partes de cloruro de 3-metoxi-3-oxopropanoilo en 5 partes de piridina, se añade a una solución de 4 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol en 25 partes de piridina. La mezcla resultante se agita a 90-95° durante 3 horas, tras lo cual se diluye con un volumen igual de agua. La mezcla resultante se extracta con éter y el extracto se lava consecutivamente con ácido clorhídrico al 5% y agua, tras lo cual se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se recibe en metilbenceno y la solución metilbencénica se cromatografía sobre gel de sílice, usando metilbenceno y mezclas del mismo con cantidades en aumento de acetato de etilo como disolventes de desarrollo. De los eluados seleccionados por cromatografía de capa fina y una vez separado el disolvente por destilación en vacío, se aislan como residuos 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3-(3-metoxi-3-oxopropanoato) y 3,22-bis(3-

metoxi-3-oxopropanoato). El diéster, que es el menos polar, se diluye en primer lugar.

5 B. Una mezcla de 4 partes de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ , 22-diol-3,22-bis(3-metoxi-3-oxopropanoato), 12 partes de yoduro de litio y 30 partes de 2,6-dimetilpiridina, se calienta a la temperatura de ebullición bajo reflujo, con agitación durante la noche, tras lo cual se añade un volumen igual de agua y el precipitado sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca en aire. El producto así aislado es 25-metilcolest-5-eno-10 3 $\beta$ ,22-diol-3-(hidrógeno propanodioato).

EJEMPLO 20

Una mezcla de 1 parte de 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3 $\beta$ -(semisuccinato), 10 partes de piridina y 5 partes de anhídrido acético, se agita a temperatura ambiente durante la noche, diluyéndose luego con un volumen igual de agua. El precipitado sólido recogido se filtra, se lava con agua y se seca en aire. El producto así aislado es 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-22-acetato-3 $\beta$ -semisuccinato.

EJEMPLO 21

20 A. En una solución de 4 partes de 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona en 25 partes de piridina, se añade una solución de 2 partes de cloruro de 3-metoxi-3-oxopropanoilo en 5 partes de piridina. La mezcla resultante se agita a 90-95° durante 3 horas, tras lo cual se diluye con un volumen igual de agua. La mezcla así obtenida se extrae con éter y el extracto 25 se lava consecutivamente con ácido clorhídrico al 5% y agua, separándose entonces el disolvente por destilación en vacío. El residuo es 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona-3-(3-metoxi-3-oxopropanoato).

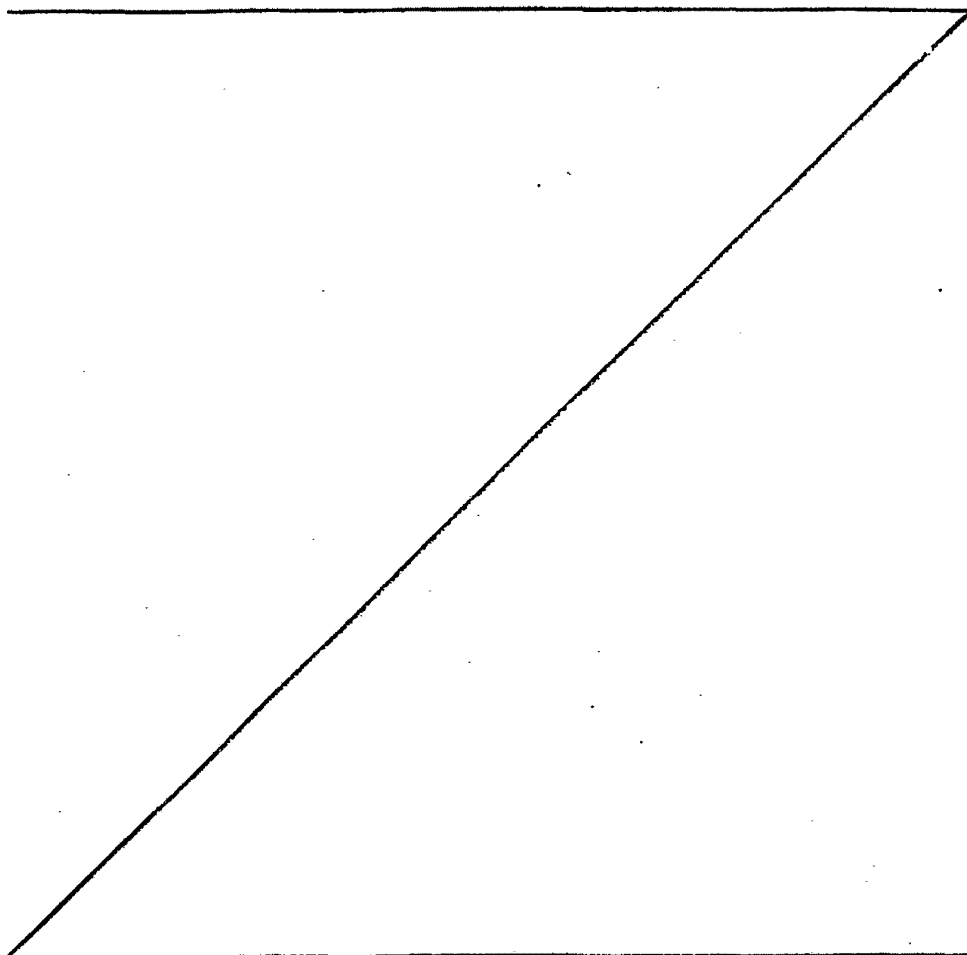
30 B. Una mezcla de 4 partes de 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilco-

5

lest-5-en-7-ona-3-(3-metoxi-3-oxopropanoato), 12 partes de yoduro de litio y 30 partes de 2,6-dimetilpiridina, se calienta al punto de ebullición bajo reflujo, con agitación durante la noche, tras lo cual se añade un volumen igual de agua y el precipitado sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca en aire. El producto así aislado es 3 $\beta$ -hidroxi-25-metil-colest-5-en-7-ona-3-(3-hidrógeno propanodioato).

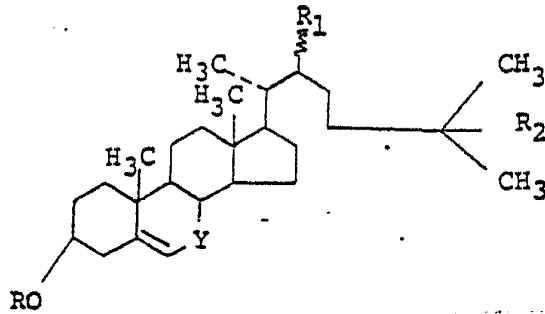
10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica, se hace constar que las disposiciones anteriormente mencionadas son susceptibles de modificaciones de detalle en tanto en cuanto no alteren su principio fundamental.

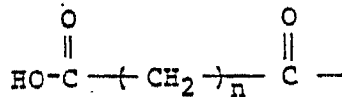


REIVINDICACIONES

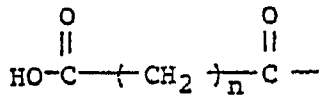
1.- Procedimiento para preparar derivados de 25-alkuil  
colesterol, de fórmula general:



5 en la que R<sub>2</sub> es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R es hidrógeno o un radical de fórmula:

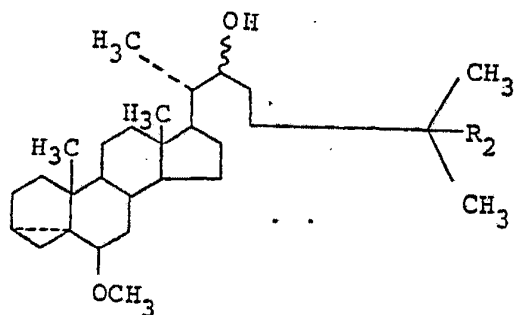


10 en la que n es un entero positivo inferior a 4; Y es metileno o carbonilo; y cuando Y es carbonilo, R<sub>1</sub> representa hidrógeno; y cuando Y es metileno, R<sub>1</sub> representa OX en donde X es hidrógeno o un radical de fórmula:



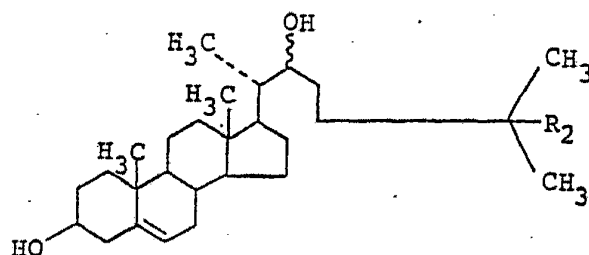
15 en la que n es un entero positivo inferior a 4; y la línea ondulada representa la estereoquímica R ó S; caracterizado por que comprende:

(a) reaccionar un compuesto de fórmula:



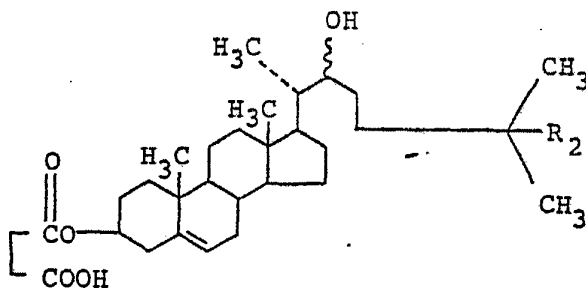
en la que R<sub>2</sub> es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, con H<sub>2</sub>O en presencia de hidrato de ácido tosilico, para producir los compuestos de fórmula:

5



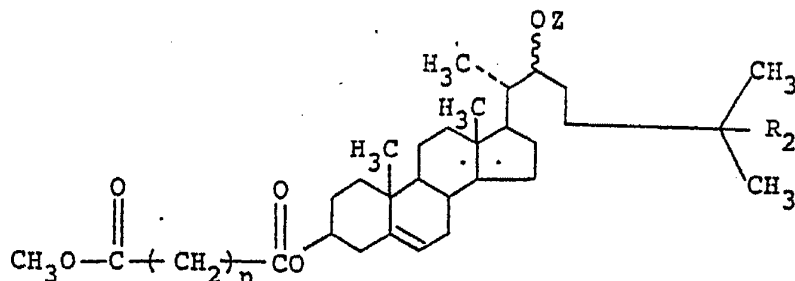
en la que R<sub>2</sub> se define como anteriormente, seguido opcionalmente por calentamiento con anhídrido succínico o cloruro de succinilo, en presencia de piridina, para producir los compuestos de fórmula:

10

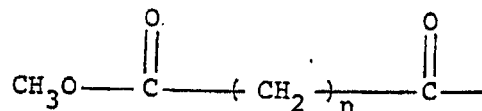


en la que R<sub>2</sub> se define como anteriormente;

(b) calentar un compuesto de fórmula:

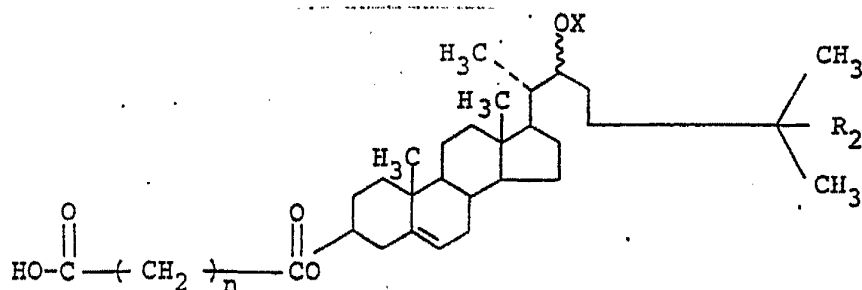


en la que R<sub>2</sub> es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Z es hidrógeno o un radical de fórmula:

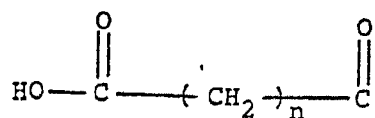


5

y n es un entero positivo inferior a 4, con yoduro de litio, en presencia de piridina, para dar los compuestos de fórmula:

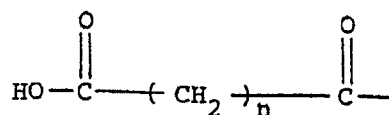


en la que R<sub>2</sub> se define como anteriormente y X' es hidrógeno o un radical de fórmula:

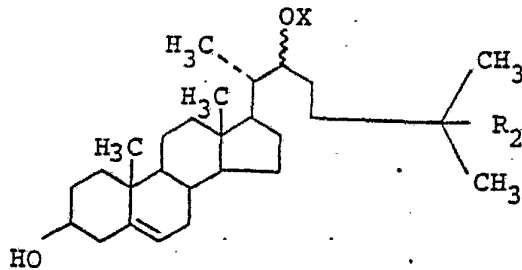


10

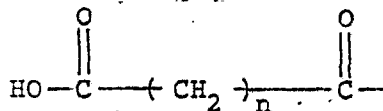
y n es un entero positivo inferior a 4; y cuando X es un radical de fórmula



en donde n es un entero positivo inferior a 4, seguido opcionalmente por calentamiento con bicarbonato sódico en alcohol acuoso, para dar los compuestos de fórmula:



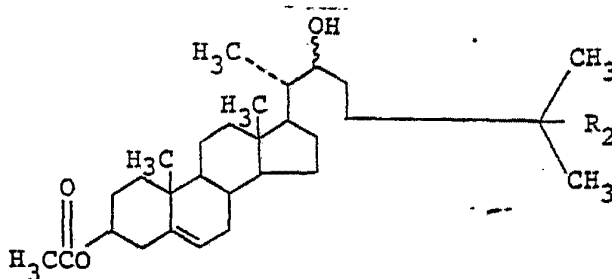
5 en la que R<sub>2</sub> se define como anteriormente y X' es un radical de fórmula:



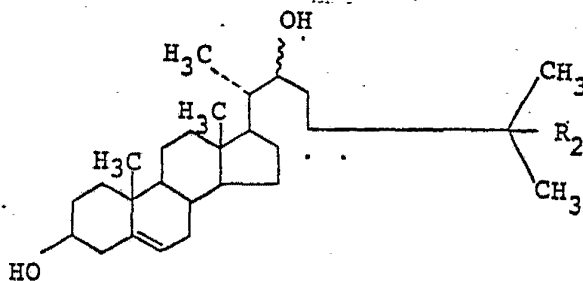
en la que n es un entero positivo inferior a 4;

(c) refluir un compuesto de fórmula:

10

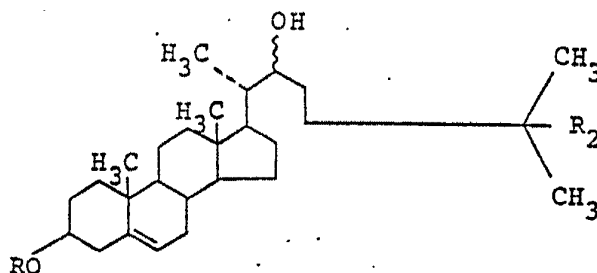


en la que R<sub>2</sub> es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, con hidróxido sódico en alcohol acuoso, para dar los compuestos de fórmula:

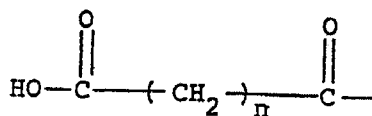


en la que  $R_2$  se define como anteriormente, seguido opcionalmente por calentamiento con un anhídrido de ácido o cloruro de acilo adecuado, en presencia de piridina, para dar los compuestos de fórmula:

5



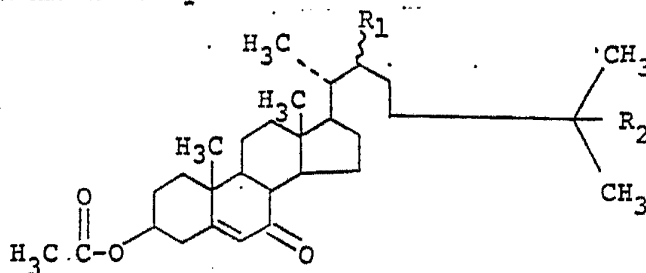
en la que  $R_2$  se define como anteriormente y R es un radical de fórmula:



en la que n es un entero positivo inferior a 4;

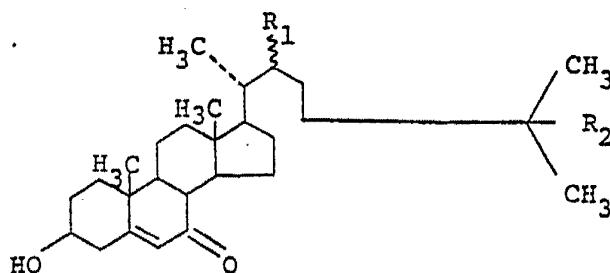
10

(d) refluir un compuesto de fórmula:



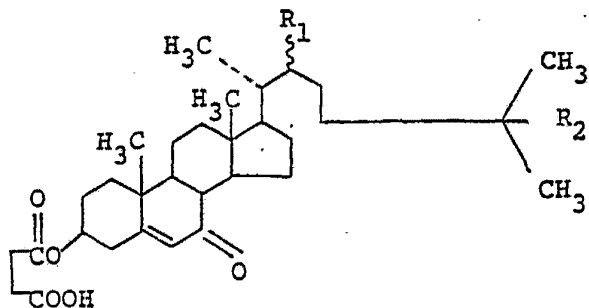
en la que  $R_2$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y  $R_1$  es hidrógeno, con bicarbonato sódico en alcohol acuoso, para dar los compuestos de fórmula:

15



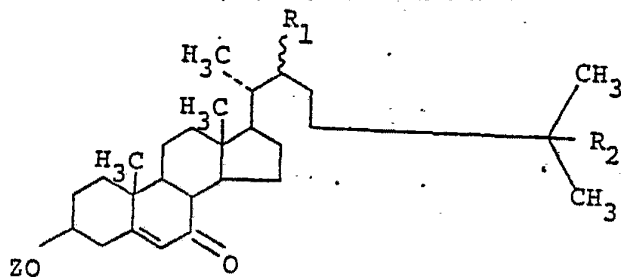
en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, seguido opcionalmente por calentamiento con anhídrido succínico o cloruro de succinilo, en presencia de piridina, para dar los compuestos de fórmula:

5



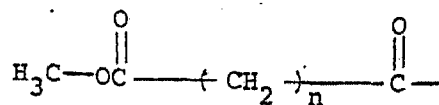
en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente;

(e) calentar un compuesto de fórmula:

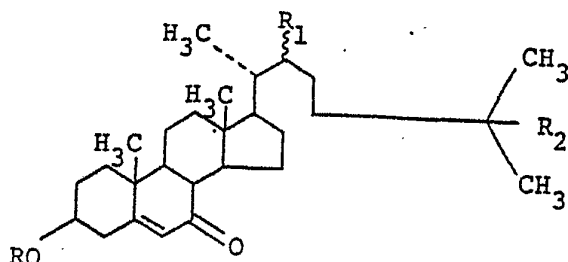


10

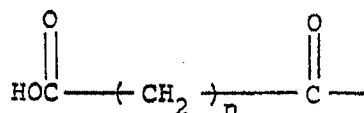
en la que  $R_2$  es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_1$  es hidrógeno y  $Z$  es un radical de fórmula:



en la que  $n$  es un entero positivo inferior a 4, con yoduro de litio, en presencia de piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina, para dar los compuestos de fórmula:



en la que  $R_2$  y  $R_1$  se definen como anteriormente y R es un radical de fórmula:



5 en la que n es un entero positivo inferior a 4.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1(a), caracterizado porque se hace reaccionar 6  $\beta$ -metoxi-25-metil-3 $\alpha$ ,5-ciclo-5 $\alpha$ -colestán-22-ol con agua en presencia de hidrato de ácido tosílico.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1(c), caracterizado porque se refluje 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3-acetato con hidróxido sódico en alcohol acuoso.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1(a), caracterizado porque se hace reaccionar 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol con anhídrido succínico o cloruro de succinilo, en presencia de piridina.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1(b), caracterizado porque se calienta 25-metilcolest-5-eno-3 $\beta$ ,22-diol-3,22-bis(3-metoxi-3-oxopropanoato) con yoduro de litio, en presencia de piridina.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1(d), caracterizado porque se hace reaccionar 3 $\beta$ -hidroxi-25-metilcolest-5-en-7-ona con anhídrido succínico o cloruro de succini-

lo, en presencia de piridina.

7.- Procedimiento para preparar derivados de 25-alquil  
colesterol, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre  
sente memoria.

5

Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

G.D. SEARLE & CO.

27 APR 1978  
J. F. GOMEZ ACEBO Y PARRA  
Exp. Finales del Arjend. Calle López

Fig. 1

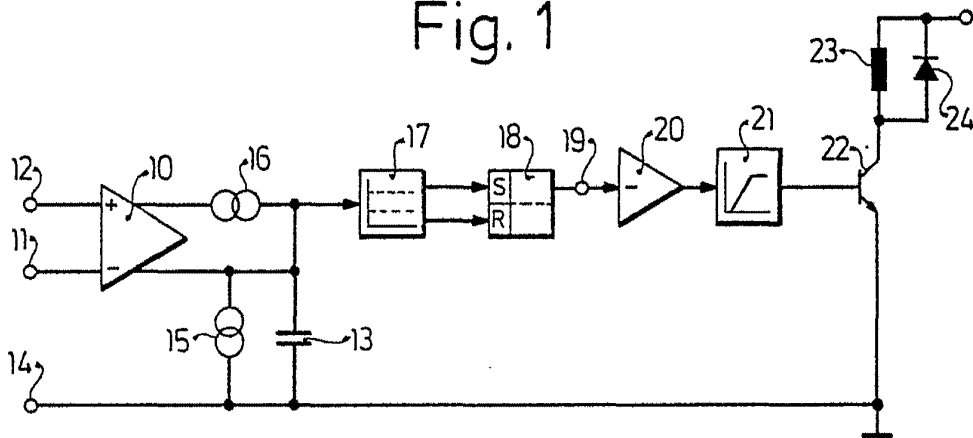
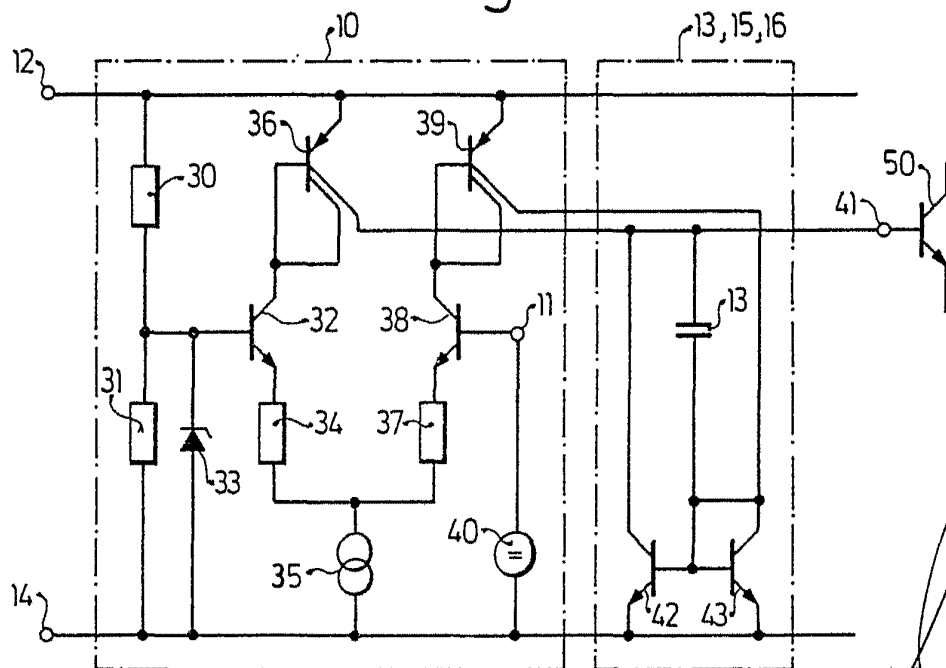
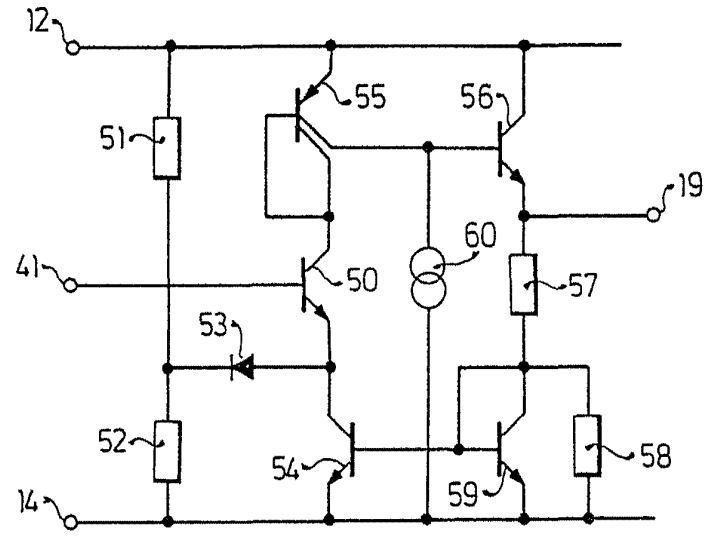


Fig. 2



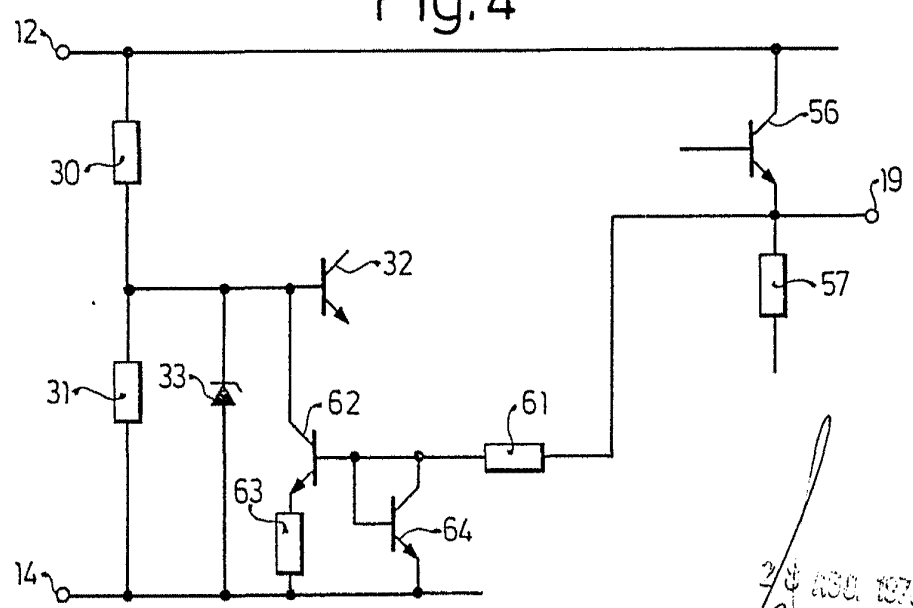
*[Handwritten signature]*  
M. GONZALEZ ACEVEDO Y COMBO  
Calle López

Fig. 3



LA  
OLE

Fig. 4



2/8 1973  
Madru.  
[Signature]