



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 096 614**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>: C07J 9/00

A61K 31/575

C07J 41/00

C07J 43/00

//C07J 31/00

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **91120841.1**

⑧⑥ Fecha de presentación : **04.12.91**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 489 423**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.92**

⑤④ Título: **Derivados de ácidos biliares, procedimiento para su preparación y utilización de este compuesto como medicamento.**

③⑩ Prioridad: **06.12.90 DE 40 38 833**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**16.03.97**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**16.03.97**

⑦③ Titular/es: **Hoechst Aktiengesellschaft  
65926 Frankfurt am Main, DE**

⑦② Inventor/es: **Kramer, Werner;  
Wess, Günther;  
Müllner, Stefan y  
Neubauer, Horst**

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

## DESCRIPCION

Los ácidos biliares tienen una importante función fisiológica en la digestión de las grasas, p. ej. como cofactores de las lipasas pancreáticas y como detergentes naturales para la solubilización de grasas y 5 vitaminas solubles en grasas. Como producto final del metabolismo del colesterol, son sintetizados en el hígado, almacenados en la vesícula biliar y cedidos desde ésta por contracción al intestino delgado, donde desarrollan su efecto fisiológico. La mayor parte de los ácidos biliares segregados se recupera de nuevo a través del circuito enterohepático. Éstos vuelven a llegar de retorno al hígado a través de las 10 venas mesenteriales del intestino delgado y del sistema venoso portal. En la retorsión en los intestinos desempeñan un cierto papel procesos de transporte tanto activos como también pasivos. La cantidad principal de los ácidos biliares es retorsorbida en el extremo del intestino delgado, el íleon terminal, por un sistema de transporte específico dependiente de  $\text{Na}^+$ , y estos ácidos llegan, junto con la sangre venosa mesenterial a través del sistema venoso portal, de retorno al hígado, para ser segregados por las células 15 hepáticas renovadamente en las células. En la circulación enterohepática, los ácidos biliares se presentan tanto en forma de ácidos libres como también en forma de conjugados con glicerol y taurina.

Se utilizan desde hace poco tiempo polímeros reticulados, de carácter básico, insolubles y no resorbi- bles, para la fijación de ácidos biliares y se aprovechan terapéuticamente en virtud de estas propiedades. Como objetivo de terapia se consideran todas las enfermedades, en las cuales se manifieste como deseable 20 una inhibición de la retorsorción de ácidos biliares en los intestinos, especialmente en el intestino delgado. Por ejemplo, se tratan de este modo las diarreas cológenas después de resección del íleon, o también niveles aumentados de colesterol en sangre.

En el caso del nivel aumentado de colesterol en sangre se puede conseguir, mediante la intervención 25 en la circulación enterohepática, una disminución de este nivel. Por descenso de la agrupación de ácidos biliares que se encuentran en la circulación enterohepática, se impone la correspondiente neosíntesis de ácidos biliares a partir de colesterol en el hígado. Para cubrir el consumo de colesterol en el hígado, se recurre al LDL-colesterol (lipoproteína de baja densidad = *Low Density Lipoprotein*) que se encuentra en la circulación sanguínea, pasando a actuar los receptores hepáticos de LDL en número acrecentado. 30 La aceleración del catabolismo de LDL, que así se efectúa, repercute en la disminución de la porción aterógena de colesterol en la sangre. Hasta ahora, estas resinas intercambiadoras de iones, poliméricas e insolubles (designadas a continuación como "resinas") constituían la única posibilidad de influir sobre la circulación enterohepática en lo que se refiere a una segregación acrecentada de ácidos biliares y a la disminución consiguiente del nivel de colesterol. 35

En tal caso, para las "resinas", p. ej. colestiramina (que contiene grupos de amonio cuaternario) o colestipol (que contiene grupos amino secundarios o terciarios), que se están utilizando como medicamen- 40 tos, la dosis diaria conveniente es muy alta. Ésta es, p. ej. para la colestiramina de 12-24 g, siendo su dosis máxima diaria de 32 g, mientras que la dosis recomendada de colestipol es de 15-30 g. Junto a la elevada dosificación, el sabor y el olor dificultan la compliancia de los pacientes.

Los efectos concomitantes conocidos de las "resinas" se remontan a una defectuosa selectividad (p. ej. avitaminosis), que también se deben tomar en consideración en el caso de la dosificación de medicamentos 45 administrados simultáneamente, pero también al empobrecimiento en ácidos biliares, que provoca diferentes trastornos gastrointestinales (estreñimiento u obstipación, y esteatorrea) de diverso grado. Para ambos preparados se describió una importancia terapéutica por combinación con otros fármacos con efecto hipolipidémico, tales como fibratén, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, probucol (compárese p. ej. *M.N. Cayen, Pharmac. Ther. 29, 187 (1985)* y el 8º *Simposio Internacional sobre Aterosclerosis, celebrado en Roma, 9-13 de Octubre de 1988, resúmenes páginas 544, 608, 710*), haciendo posible los 50 efectos conseguidos también la terapia de graves hiperlipidemias. Por consiguiente parece importante descubrir sustancias que sean apropiadas en el caso del principio de efecto establecido, sin las desventajas de los preparados actualmente utilizados.

Las siguientes características de los mencionados preparados, y especialmente del colestipol, han de 55 ser consideradas como susceptibles de mejoría:

- Las altas dosis diarias, que han de ser atribuidas a un régimen de fijación relativamente pequeño a un pH neutro en un medio isotónico y la liberación renovada (parcial) de los ácidos biliares adsorbidos. 60
- El desplazamiento cualitativo de la composición de los ácidos biliares de la bilis con tendencia decreciente para el ácido quenodesoxicólico y el peligro creciente, vinculado con ello, de una coleditiasis.

- La falta de un efecto amortiguador sobre el metabolismo del colesterol de las bacterias intestinales.
- El régimen demasiado alto de fijación de vitaminas y fármacos hace necesarios eventualmente un consumo sustitutorio de estas sustancias y controles de su nivel en sangre.
- 5 - Mediante la fijación de los ácidos biliares a las "resinas" ya en el duodeno y en el intestino delgado superior, los ácidos biliares están a disposición en cantidad insuficiente para la digestión de grasas, por lo que aparecen trastornos de la digestión de grasas.
- La forma de presentación y administración ha de ser considerada hasta ahora como insuficiente.

Subsistía por lo tanto la misión de descubrir un medicamento que fuese capaz de disminuir la porción aterógena de colesterol en la sangre o influir sobre la circulación enteropática en lo que se refiere a una segregación acrecentada de ácidos biliares y a la disminución consiguiente a ella del nivel de colesterol, cuyo medicamento, sin embargo, no tenga las desventajas de las "resinas" hasta ahora utilizadas.

El documento de patente europea EP-A-0.202.703 describe anhídridos de ácidos biliares.

A.G. Cairns-Smith et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 10, 1.007 (1978), J.F. Kinneary et al., *J. Incl. Phenomena and Molecular, Recogn. in Chem.* 7, 155 (1989) y *Chem. Abstr.* 108, 56445q (1988) describen ácidos biliares dímeros.

*Chem. Abstr.* 63, 18614h (1965) describe ácidos biliares, que contienen un enlace de disulfuro.

*Chem. Abstr.* 60, 5591a (1964) describe derivados de ácidos biliares.

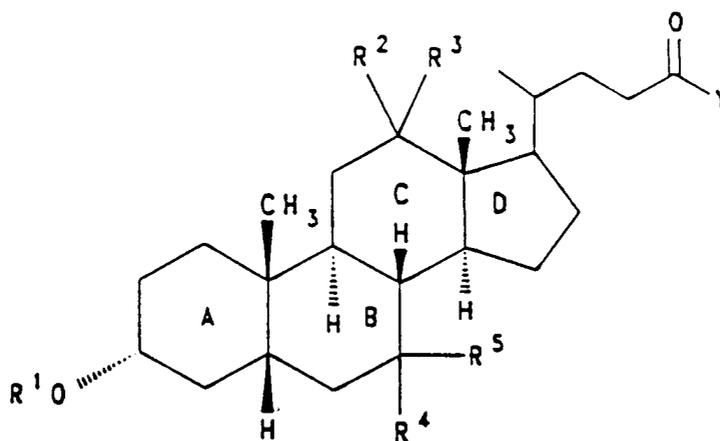
*Chem. Abstr.* 64, 6718a (1966) describe derivados de ácidos biliares esterificados con tiamina.

El documento de patente de los Estados Unidos de América US-A-4.418.059 describe sales de magnesio de ácidos quenodesoxi-biliares o ursodesoxi-biliares.

Sorprendentemente, se descubrió por fin que constituyen una alternativa a las resinas conocidas los derivados dímeros de ácidos biliares de la fórmula general I :



en la que G1 significa un compuesto de la fórmula general II



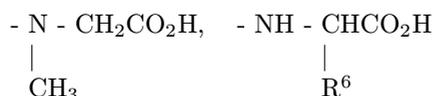
en la que

Y significa una valencia libre para la unión del grupo X o tiene los siguientes significados: -OL, -NHL, -NL<sub>2</sub>, un aminoácido o ácido aminosulfónico, unido a través del grupo amino, tal como p. ej.

- NHCH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>H, - NH - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub>H, - N - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub>H,



ES 2 096 614 T3



5 y sus ésteres alquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, -OKa, significando Ka un catión tal como p. ej. un catión de metal alcalino o alcalino-térreo o también un amonio cuaternario y, significando L

H, un radical alquilo saturado o insaturado con 1 a 10 átomos de C, que está ramificado o sin ramificar,

10 un radical cicloalquilo con 3 a 8 átomos de C,

un radical fenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 un radical bencilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y significando R<sup>6</sup>

metilo, isopropilo, isobutilo, 2-butilo, bencilo,

20 4-hidroxi-bencilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo,

H<sub>3</sub>CSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup> significa una valencia libre para la unión del grupo X, o significa H,

un radical alquilo saturado o insaturado con 1 a 10 átomos de C, que está ramificado o sin ramificar,

25 un radical cicloalquilo con 3 a 8 átomos de C,

un radical fenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>, un radical bencilo, que está en el núcleo sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br,

30 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>, o fenilo, que a su vez puede estar sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

un radical bifenilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

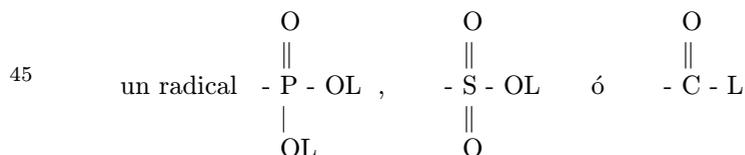
35 un radical trifenilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

un radical 1- ó 2-naftilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br,

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

40 un radical 9-fluorenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

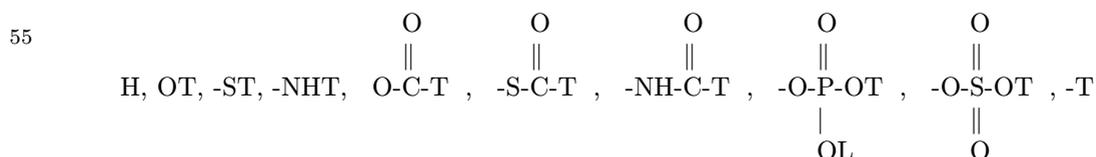
un radical 2, 3 ó 4-piridilo,



teniendo L los significados antes indicados,

50 R<sub>2</sub> hasta R<sub>5</sub>, significando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o bien R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>,

en cada caso en común el oxígeno de un grupo carbonilo, o individualmente y en cada caso independientemente unos de otros

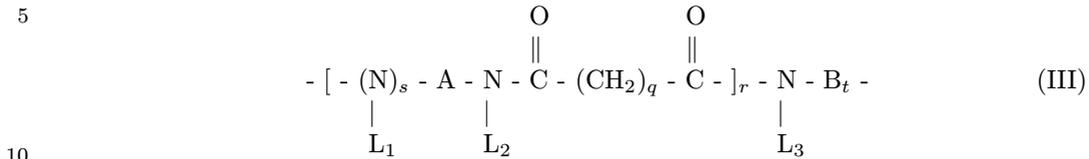


60 teniendo L el significado antes mencionado y presentando T el significado de L o significando una valencia libre para la unión del grupo X,

# ES 2 096 614 T3

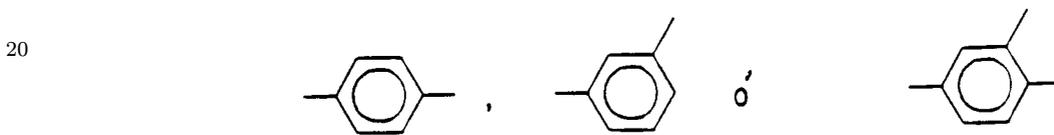
con la limitación de que en total sólo sale una valencia libre para la unión del grupo X,

X significa un enlace simple o un grupo de la fórmula general III



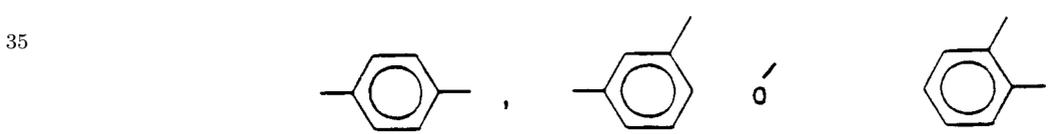
significando

15 A una cadena alquileo, la cual está ramificada o sin ramificar, es saturada o insaturada, y esta cadena puede estar interrumpida eventualmente por -O-, -S- o arileno, especialmente fenileno, efectuándose la unión por



25 y abarcando la cadena en total de 2 a 12, preferiblemente de 2 a 6 eslabones p de cadena,

30 B una cadena alquileo, que está ramificada o sin ramificar, es saturada o insaturada, y puede estar interrumpida en la cadena eventualmente por -O-, -S- o arileno, especialmente fenileno, efectuándose la unión por



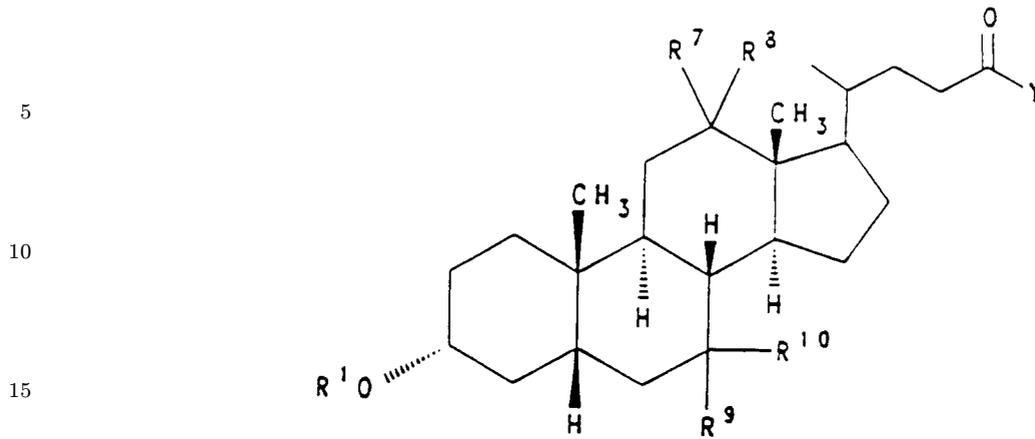
40 y abarcando la cadena en total de 2 a 18, preferiblemente de 2 a 12 eslabones n de cadena,

45 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> son iguales o diferentes y tienen el significado de L, así como q significa de 0 a 5, r significa 0 ó 1 y s significa 0 ó 1, t significa 0 ó 1,

G2 significa un compuesto de la fórmula general IV

55

60



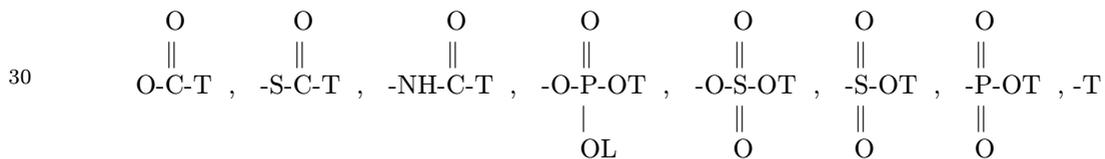
20 teniendo

Y y R<sup>1</sup> los significados indicados para G1, así como

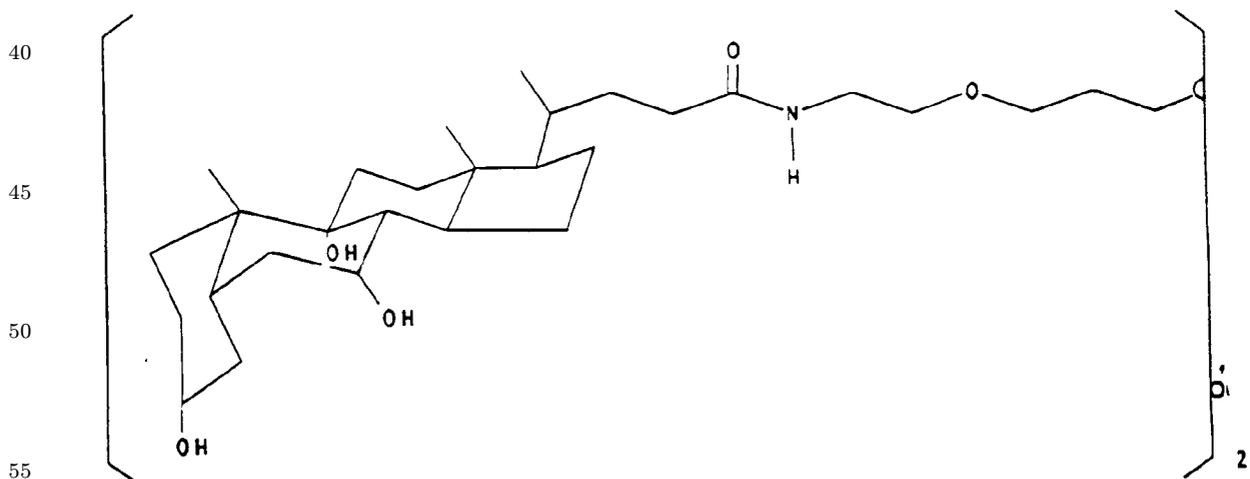
R<sup>7</sup> hasta R<sup>10</sup>, significando R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> o bien R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>

25 en cada caso en común el oxígeno de un grupo carbonilo, o individualmente y en cada caso independientemente uno de otro,

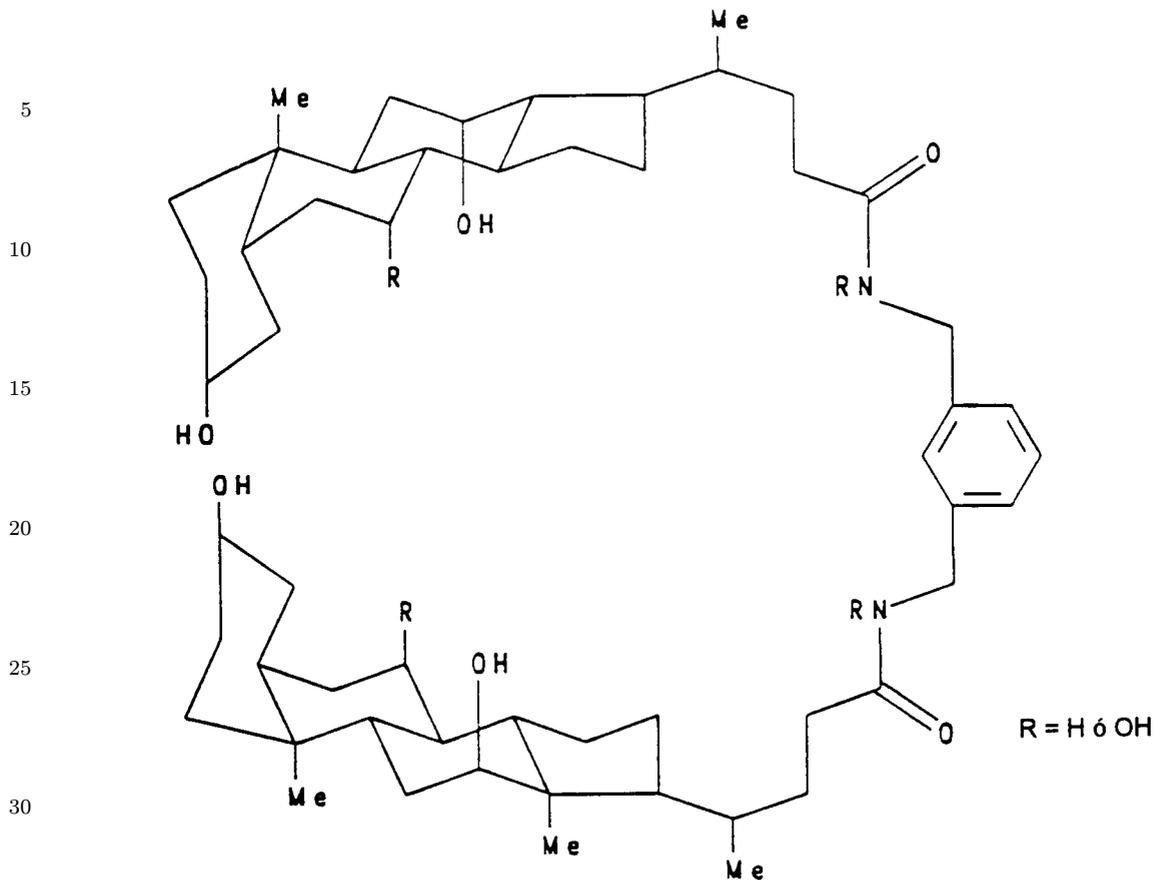
H, OT, ST, NHT,



35 teniendo L y T los significados indicados para G1, también con la limitación de que en total sale de G2 sólo una valencia libre para la unión del grupo X, estando excluidos los derivados de ácidos biliares de las siguientes fórmulas



60



35 Los compuestos conformes al invento, según la fórmula general I, poseen una alta afinidad para el sistema específico de transporte de ácidos biliares del intestino delgado e inhiben la resorción de ácidos biliares de un modo dependiente de la concentración y competitivo.

40 Además, los propios compuestos conformes al invento no son resorbidos y por consiguiente no llegan a la circulación sanguínea. Mediante aplicación de este nuevo principio de sustancia activa se puede interrumpir por fin de modo muchísimo más específico y eficiente la circulación enterohepática de los ácidos biliares, y se puede intervenir en la circulación enterohepática con una mayor eficiencia que como lo permitían hasta ahora las “resinas”.

45 Mediante la utilización de los compuestos conformes al invento, que pueden trabajar según el nuevo principio de efecto que se ha descrito, se pueden orillar totalmente las deficiencias enumeradas de las “resinas” que intervienen en la circulación enterohepática, las cuales se hallan en el mercado. Mediante inhibición reversible de la retrorresorción de los ácidos biliares en el intestino delgado se disminuye de una manera esencialmente más eficaz la concentración de ácidos biliares que se encuentra en la circulación  
 50 enterohepática, de manera tal que se efectúa una disminución del nivel de colesterol en el suero. En el caso de la aplicación de los compuestos conformes al invento, no son de esperar después de tal aplicación avitaminosis, ni tampoco la influencia sobre la resorción de otros medicamentos ni siquiera el efecto negativo sobre la flora intestinal. Además, no son observados los efectos colaterales conocidos (obstipación, esteatorrea), es decir que no se influye negativamente sobre la digestión de las grasas. A causa de la alta  
 55 afinidad de los compuestos conformes al invento para el transporte muy específico de ácidos biliares en el intestino delgado, se tiene bastante con unas dosis diarias muchísimo menores, en contraposición con las “resinas”, por lo que es muy alta la aceptación de tales medicamentos entre los médicos y pacientes así como la compliancia de los pacientes.

60 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general I, en los cuales la unión por el grupo X no se efectúa a través de anillos idénticos de los compuestos G1 y G2.

## ES 2 096 614 T3

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general I, en los cuales la unión se efectúa a través del grupo X asimétricamente a través de los anillos A y respectivamente D de los compuestos G1 y G2.

5 El invento se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, el cual caracterizado porque

(a) en el caso de que X sea = un enlace simple,

10 se llevan a reacción entre sí formas capaces de reaccionar de G1 y G2, según procedimientos conocidos en cuanto a su principio, o

(b) en el caso de que X sea = un grupo de puente se llevan a reacción entre sí

$\alpha$ ) formas capaces de reaccionar de G1-X, con G2 o

15  $\beta$ ) formas capaces de reaccionar de G2-X, con G1

según procedimientos conocidos en cuanto a su principio, o

(c) a partir de G1-X1 se preparan, según procedimientos conocidos, o si éstos no son conocidos, según los procedimientos descritos seguidamente con detalle, compuestos de la fórmula general I (G1-X-G2), resultando X a partir de X1 y X2 por formación de un enlace covalente, especialmente dentro de una reacción de condensación o sustitución.

20

a) X = enlace simple

25

Los ácidos biliares G1 se emplean o bien en forma libre o en forma protegida. Después de la unión con G2, que también se presenta en forma libre o protegida, se efectúa eventualmente la separación de los grupos protectores y la transformación de la función carboxilo C-24 en un derivado antes mencionado. Como grupos protectores para los grupos de alcoholes se adecuan convenientemente formilo, acetilo, tetrahidropirano o t-butil-dimetilsililo. Como grupos protectores para el grupo carboxilo C-24 entran en cuestión diferentes grupos alquilo o de ésteres bencílicos, pero también, p. ej. ortoésteres.

30

Por ejemplo, un ácido biliar reacciona preferiblemente en posición 3, pero también en posición 7, con formas activadas de ácidos carboxílicos, tales como cloruros de ácidos o anhídridos mixtos, mediando adición de bases tales como trietilamina, piridina, pero también NaOH, a la temperatura ambiente en el seno de disolventes apropiados, tales como tetrahidrofurano, cloruro de metileno o acetato de etilo, pero también dimetilformamida (*DMF*) o dimetoxietano (*DME*).

35

Los diferentes isómeros pueden ser separados p. ej. por cromatografía.

Mediante la utilización de apropiados grupos protectores la reacción se puede llevar a cabo selectivamente. Análogamente, los correspondientes ácidos amino-biliares se pueden transformar en correspondientes amidas.

40

También en este caso la reacción se puede llevar a cabo indistintamente con ácidos biliares protegidos o libres.

Análogamente, otros compuestos conformes al invento se pueden unir según procedimientos clásicos conocidos.

45

b) X = un grupo de puente

Los procedimientos indicados en el apartado a) son aplicados también, a fin de llevar a cabo la unión de G1-X con G2 o la de G1 con X-G2. Convenientemente, también en este caso la parte de ácidos biliares se emplea en forma protegida o sin proteger.

50

Un procedimiento preferido de preparación consiste en hacer reaccionar formas capaces de reaccionar de G1 con formas capaces de reaccionar de X-G2. Eventualmente, después de la unión le siguen la separación de grupos protectores y la transformación del carboxilo C-24 en derivados.

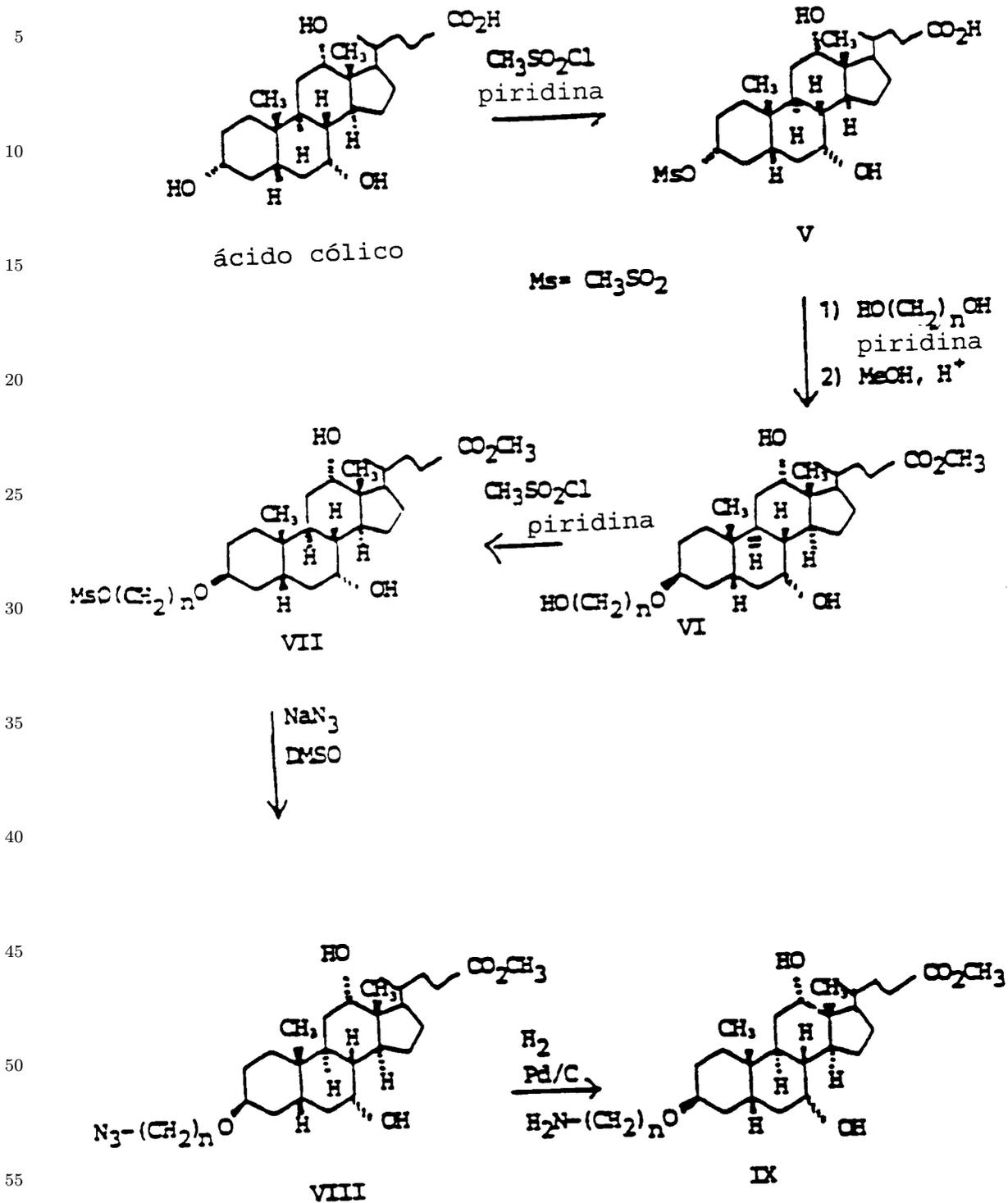
55

La preparación de eslabones de ácidos biliares X-G capaces de reaccionar se indica en los esquemas de fórmulas 1-4 con el ejemplo del ácido cólico (p. ej.,  $r = 0$ ).

Preparación de eslabones X-G2, capaces de reaccionar, de ácidos biliares en el Ejemplo del ácido cólico, Esquemas 1-4

60

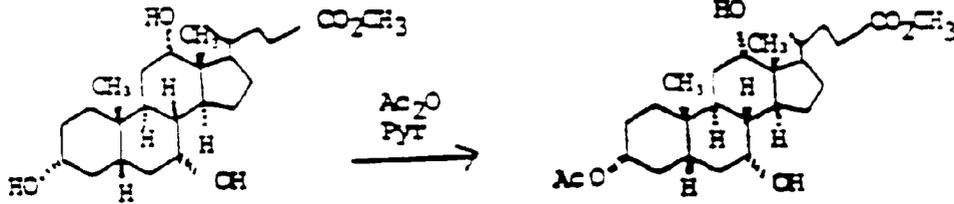
Esquema 1: X-G2 sin grupo protector



Esquema 2: X-G2 con grupo protector THP

(THP = tetrahidropiraniolo),

5

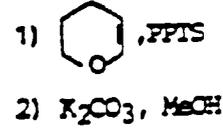


10

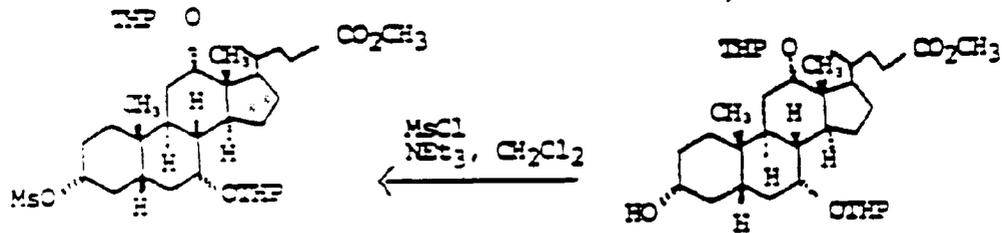
X

éster metílico de ácido cólico

15



20



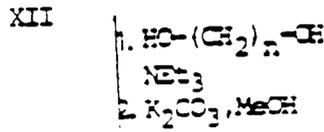
25

XI

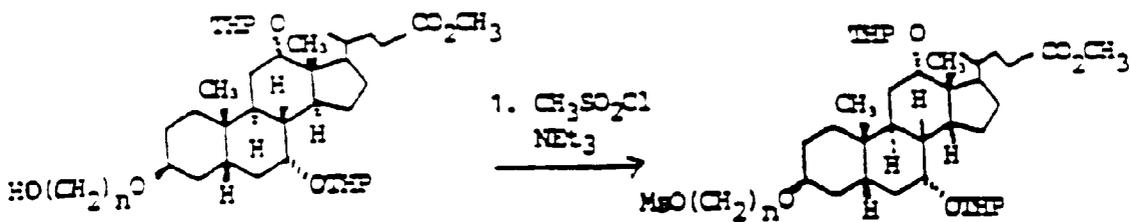
30



35

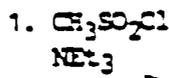


40

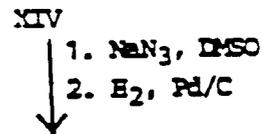


45

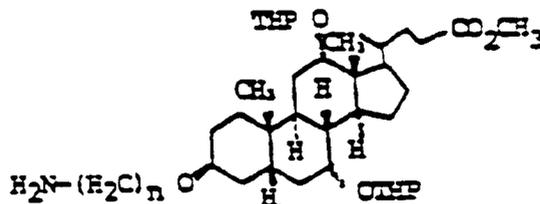
XIII



50



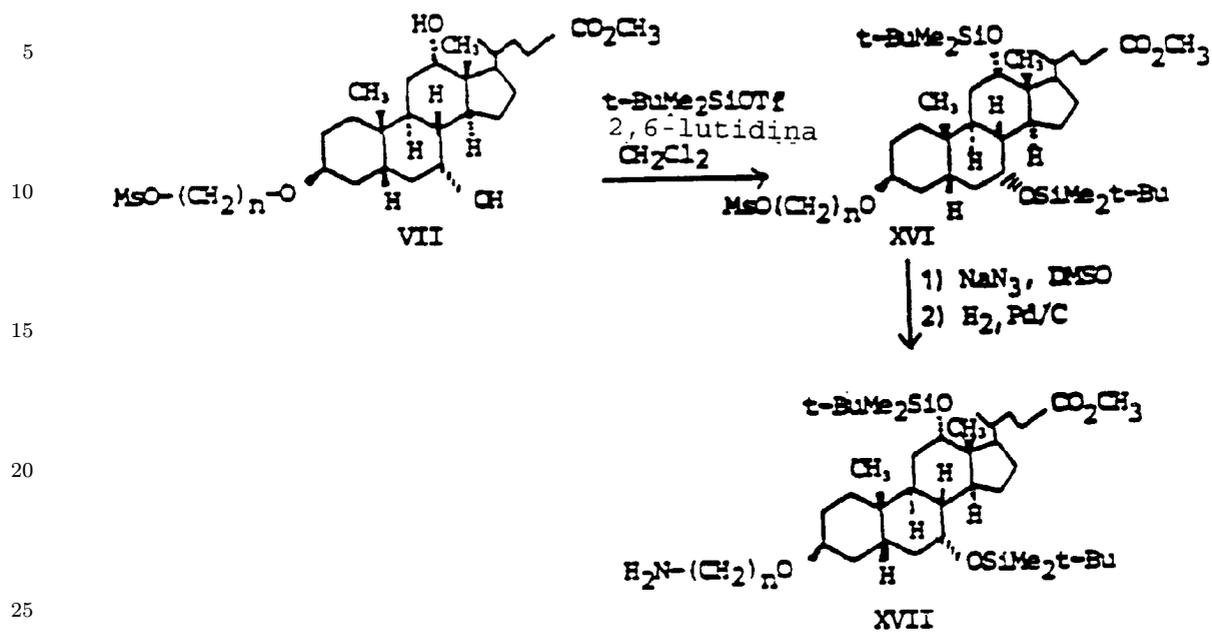
55



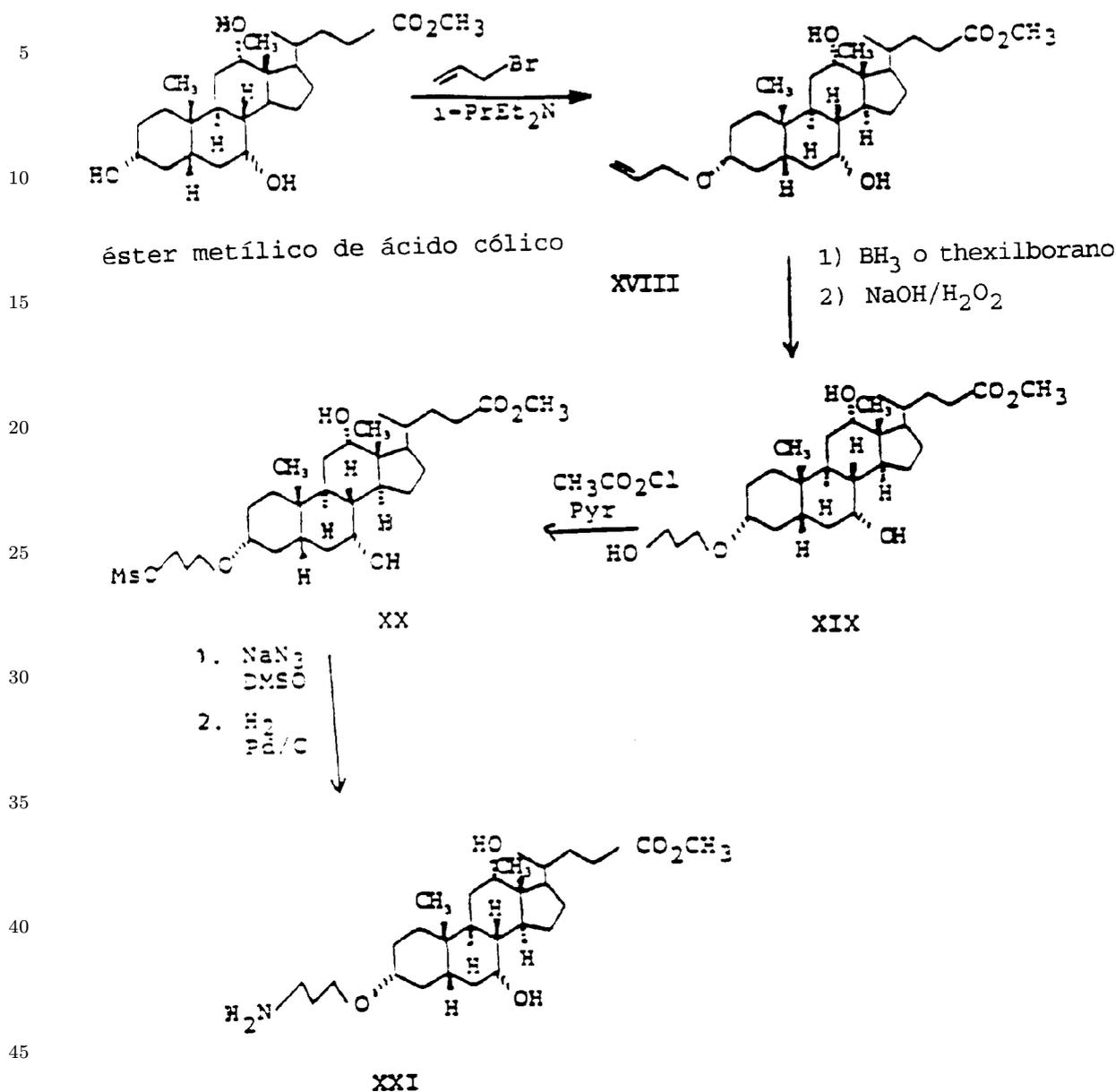
60

XV

Esquema 3: X-G2 con grupo protector t-BuMe<sub>2</sub>Si



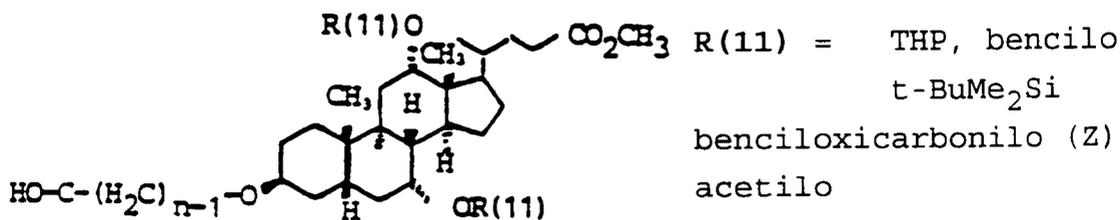
Esquema 4: X-G2 con configuración  $\alpha$  en 3-C



50 El intercambio de los 3 grupos OH por dioles  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  se consigue mediante reacción de los correspondientes metanosulfonatos (mesilatos) con los correspondientes dioles, que preferiblemente se emplean en exceso, mediando adición de bases tales como piridina, lutidina, pero también trietilamina.

55 Los grupos OH primarios de los compuestos VI y XIII se pueden hacer reaccionar ulteriormente según procedimientos clásicos. Así, p. ej. el compuesto XIII se puede transformar con agentes de oxidación en el correspondiente ácido carboxílico XXII [con  $R(11)$  igual a THP], preferiblemente con reactivos de cromo(VI) o diferentes sistemas con permanganato de potasio. Correspondientemente se adecuan también otros grupos protectores.

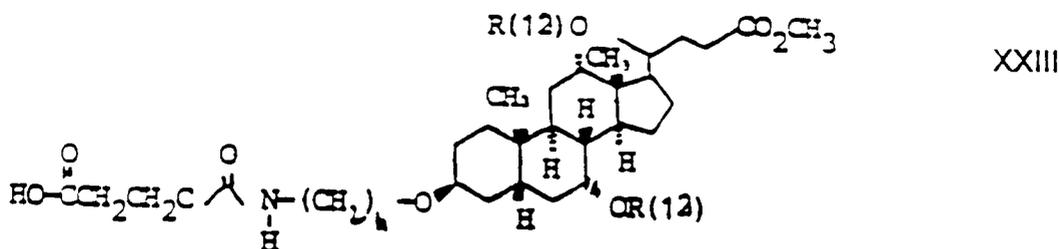
60



10 Los compuestos X-G2 (IX, XV, XVII o XXI) se pueden hacer reaccionar sólo directamente con G1 o respectivamente con sus derivados o, después de su transformación en X2-G2, con un G1-X1 correspondientemente modificado, para formar un compuesto según la fórmula general I (G1-X-G2).

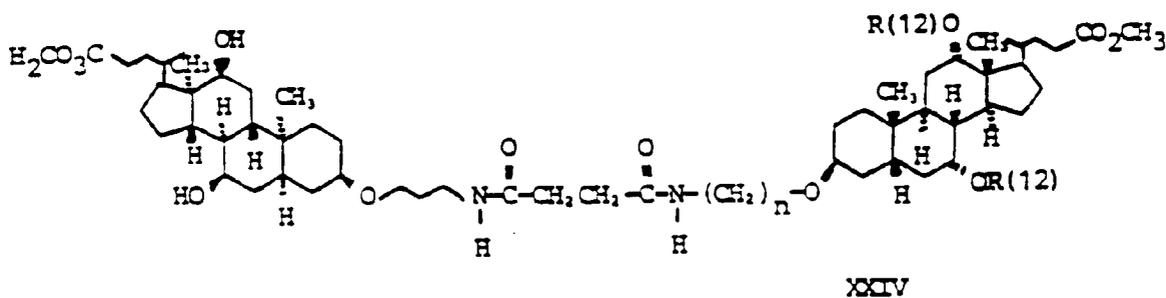
15 Este último caso se describe en la parte c).

20 c) Para la preparación de un compuesto del tipo X2-G2 se hace reaccionar, tal como en el presente caso en el ejemplo de uno de los compuestos IX, XV, XVII ó XXI, con formas capaces de reaccionar de ácidos carboxílicos, p. ej. anhídridos mixtos, cloruros de ácidos o p. ej. en el caso de g = 2 con anhídrido de ácido succínico en el seno de un apropiado disolvente, tal como p. ej. diclorometano, tolueno o piridina y en presencia de trietilamina a unas temperaturas desde -20°C hasta la ambiente para formar ácidos carboxílicos XXIII.



35 R(12) = H, THP, t-BuMe<sub>2</sub>Si, acetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (Z).

El compuesto (XXIII) se puede hacer reaccionar luego, por su parte, de nuevo con compuestos IX, XV, XVII o XXI (aquí: del tipo G1-X1), en los cuales se realiza que s = 0 (aquí, el compuesto XXIV).

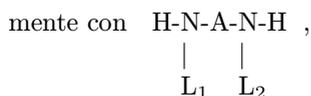


55 Si se deben preparar compuestos de la fórmula general I, en los cuales se realiza que s=1, se hacen reaccionar p. ej. compuestos de la fórmula general II con compuestos H-N-A-N-H, teniendo A, L<sub>1</sub> y



L<sub>2</sub> el significado antes indicado.

60 En el caso del éster (es decir en que Y es una función de éster) éste se hace reaccionar directa-



5

En el caso de los ácidos libres  $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \end{array} \text{OH} \right)$  éstos se deben convertir todavía en derivados de ácidos capaces de reaccionar, tales como p. ej. anhídridos mixtos, cloruros de ácidos etc. Los compuestos del tipo G1-X1 resultantes de este modo se transforman luego con compuestos del tipo G2-X2 en compuestos del tipo G1-X-G2.

10

Las explicaciones antes mencionadas acerca de la preparación de los compuestos del tipo G1-X-G2, en los cuales la unión de ambos ácidos biliares G1 y G2 se efectúa a través de sus respectivos anillos A, son válidas también en métodos modificados correspondientemente, conocidos para un experto en la materia, para uniones A-D, A-B, A-G, así como D-D, B-B, C-C, B-D, B-C, C-D.

15

Los sustituyentes de los ácidos biliares G1 ó G2, R<sup>1</sup> hasta R<sup>10</sup> se pueden introducir tanto antes de la unión de G1 con G2 a través de X o por el contrario después de ésta. Una introducción de los sustituyentes, que se ha efectuado después de la unión de G1 con G2, es posible solamente cuando los correspondientes sustituyentes no están formando parte por sí mismos en la formación de un puente entre G1 ó G2 y X. Preferiblemente, por lo tanto, estas sustituciones se llevan a cabo antes de las reacciones de unión propiamente dichas, de G1 y G2 a través de X.

20

El invento concierne además a la utilización de los compuestos conformes al invento para la preparación de un medicamento.

25

Para ello, los compuestos de la fórmula general I son disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes univalentes o plurivalentes, p. ej. etanol o glicerol, en triacetina, aceites tales como p. ej. aceite de girasol, aceite de hígado de bacalao, éteres, tales como p. ej. dietilenglicol-dimetil-éter o también poliéteres tales como p. ej. poli(etilenglicol), o también en presencia de otros vehículos poliméricos farmacológicamente inocuos, tales como p. ej. poli(vinil-pirrolidona), u otros materiales aditivos farmacéuticamente aceptables tales como almidón, ciclodextrina o polisacáridos. Además, los compuestos conformes al invento se pueden administrar en combinación con otros medicamentos.

30

Los compuestos de la fórmula I se administran en diferentes formas de dosificación, preferiblemente por vía oral en forma de tabletas, cápsulas o líquidos. La dosis diaria fluctúa, dependiendo del peso corporal y de la constitución del paciente, en el margen de 3 mg hasta 5.000 mg, pero preferiblemente en el margen de dosis de 10-1.000 mg.

35

Los datos farmacológicos comprenden una serie de ensayos, en los cuales se investigó la interacción de los compuestos conformes al invento con el sistema intestinal de transporte de ácidos biliares en el intestino delgado terminal:

45 *1. Preparación de vesículas de membranas de borde en cepillo a partir del íleon de un conejo*

La preparación de vesículas de membranas de borde en cepillo (filamentosas) a partir de las células intestinales del intestino delgado se efectuó con el denominada método de precipitación de Mg<sup>2+</sup>. Conejos de Nueva Zelanda machos (peso corporal 2-2,5 kg) fueron sacrificados por inyección intravenosa de 0,5 ml de una solución acuosa de 2,5 mg de tetracaína · HCl, 100 T 61<sup>R</sup> y 25 mg de yoduro de mebezonio. Se extrajo el intestino delgado y se lavó con una solución fisiológica de cloruro de sodio, enfriada con hielo. Los 7/10 terminales del intestino delgado (medidos en la dirección rectal oral, es decir el íleon terminal, que contiene el sistema activo de transporte de ácidos biliares, dependiente de Na<sup>+</sup>) se utilizaron para la preparación de las vesículas de membranas de borde en cepillo. Los intestinos fueron congelados dentro de bolsas de material sintético bajo nitrógeno a -80°C. Para efectuar la preparación de vesículas de membranas, los intestinos congelados fueron descongelados a 30°C en un baño de agua. Se separó la mucosa por frotamiento y se suspendió en 60 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,1) enfriado con hielo / manita 300 mM, EGTA 5 mM / fluoruro de fenilmetilsulfonilo 10 mg/l / inhibidor de tripsina de habas de soja 1 mg/l (32 U/mg) / inhibidor de tripsina 0,5 mg/l procedente de pulmón bovino (193 U/mg) / bacitracina 5 mg/l. Después de la dilución hasta 300 ml con agua destilada enfriada con hielo, se homogeneizó con un Ultraturrax (18-Stab, 5KA fábrica de Staufen, República Federal Alemana (RFA)) durante 3 minutos con un rendimiento de como máximo ~75% mediando enfriamiento con hielo. Después de la adición de 3

60

ml de una solución 1 M de  $MgCl_2$  (concentración final 10 mM) se dejó reposar a  $0^\circ C$  exactamente durante 1 minuto. Por adición de  $Mg^{2+}$  las membranas celulares se agregan y precipitan, con excepción de las membranas de borde en cepillo. Después de una centrifugación durante 15 minutos a 3.000 xg (5.000 rpm, rotor SS-34), se desecha el precipitado y el material sobrenadante, que contiene las membranas de  
 5 borde en cepillo, se centrifuga durante 30 minutos a 267.000 xg (15.000 rpm, rotor SS-34). El material sobrenadante fue desechado, el precipitado fue vuelto a homogeneizar en 60 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,1) / manita 60 mM, EGTA 5 mM, con un homogeneizador Potter Elvehjem (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 carreras). Después de la adición de 0,1 ml de una solución 1 M de  $MgCl_2$  y de un período de tiempo de incubación de 15 minutos a  $0^\circ C$ , se centrifugó de nuevo durante 15 minutos a 3.000  
 10 xg. El material sobrenadante fue centrifugado a continuación de nuevo durante 30 minutos a 46.000 xg (15.000 rpm, rotor SS-34). El precipitado fue recogido en 30 ml de tampón Tris/Hepes 10 mM (pH 7,4) / manita 300 mM y fue vuelto a suspender homogéneamente mediante 20 carreras en un homogeneizador Potter Elvehjem a 1.000 rpm. Después de centrifugación durante 30 minutos a 48.000 xg (20.000 rpm, rotor SS-34) el precipitado fue recogido en una cantidad de 0,5 hasta 2 ml de tampón Tris/Hepes (pH  
 15 7,4) / manita 280 mM (concentración final 20 mg/ml) y se volvió a suspender con ayuda de una jeringa para tuberculina con una aguja de calibre 27. Las vesículas o bien fueron utilizadas inmediatamente después de la preparación para investigaciones del transporte o fueron conservadas en nitrógeno líquido en porciones, cada una de 4 mg, a  $-196^\circ C$ .

20 *2. Inhibición de la absorción de  $[\beta H]$ taurocolato dependiente de  $Na^+$  en vesículas de membranas de borde en cepillo del ileon*

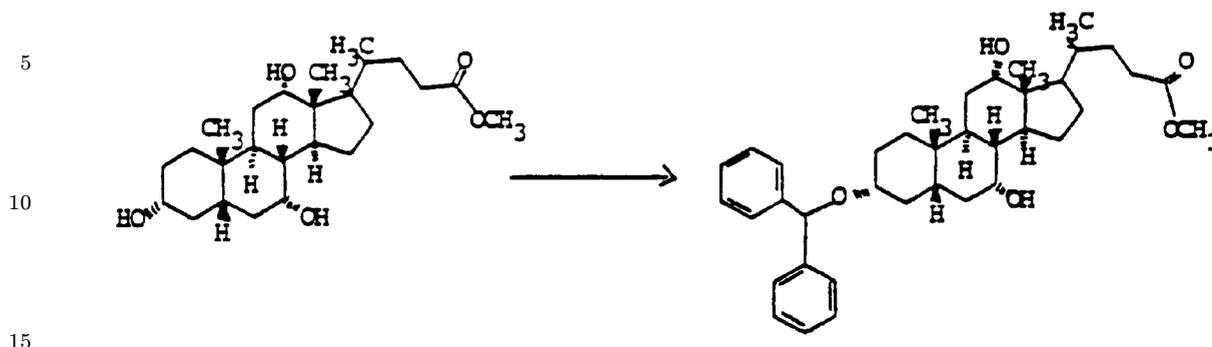
La absorción de substratos en vesículas de membranas de borde en cepillo fue determinada mediante la denominada técnica de filtración en membrana. Se pipetearon 10  $\mu l$  de la suspensión de vesícula (100  $\mu g$   
 25 de proteína) en forma de gotas junto a la pared de un tubo para incubación de poliestireno (11 x 70 mm) que contenía el medio de incubación con los correspondientes ligandos (90  $\mu l$ ). El medio de incubación contenía 0,75  $\mu l = 0,75 \mu Ci$  de  $[^3H(G)]$ . Se disolvieron taurocolato (actividad específica: 2,1 Ci/mMol) / 0,5  $\mu l$  de taurocolato 10 mM / 8,75  $\mu l$  de tampón para transporte de sodio (Tris/Hepes 10 mM (pH 7,4) / manita 100 mM / NaCl 100 mM) (*Na-T-P*) ó 8,75  $\mu l$  de tampón para transporte de potasio (Tris/Hepes  
 30 10 mM (pH 7,4) / manita 100 mM / KCl 100 mM) (*K-T-P*) y 80  $\mu l$  de la correspondiente solución de inhibidor, dependiendo del experimento en tampón Na-T o en tampón K-T. El medio de incubación fue filtrado a través de un filtro de membrana de poli(fluoruro de vinilideno) (STHV LO 4NS, 0,45  $\mu m$ , 4 mm O, Millipore, Eschborn, RFA). Mediante mezcladura de las vesículas con el medio de incubación se comenzó a realizar la medición del transporte. La concentración en taurocolato dentro de la tanda de  
 35 incubación fue de 50  $\mu M$ . Después del deseado período de tiempo de incubación (usualmente 1 min) se detuvo el transporte por adición de 1 ml de una solución de detención con hielo (Tris/Hepes 10 mM (pH 7,4) / KCl 150 mM). La mezcla resultante se filtró con succión inmediatamente con un vacío de 25 a 35 mbar a través de un filtro de membrana a base de nitrato de celulosa (ME 25, 0,45  $\mu m$ , diámetro 25 mm, Schleicher & Schuell, Dassell, RFA). El filtro fue lavado posteriormente con 5 ml de una solución de  
 40 interrupción enfriada con hielo.

Para la medición de la absorción del taurocolato marcado radiactivamente, el filtro de membrana se disolvió con 4 ml del agente escintilador Quickszint 361 (Zinsser Analytik GmbH, RFA) y la radiactividad se midió por medición de la escintilación en un aparato medidor TriCarb 250 (Canberra, Packard GmbH,  
 45 Frankfurt, RFA). Los valores medidos fueron obtenidos después de haber calibrado el aparato con ayuda de muestras patrón y después de haber corregido la quimioluminiscencia eventualmente existente, como dpm (descomposiciones por minuto).

Los valores testigo fueron determinados respectivamente en Na-T-P y en K-T-P. La diferencia entre las absorciones en Na-T-P y en K-T-P proporcionó la porción de transporte dependiente de  $Na^+$ . Como  $CI_{50}$  de  $Na^+$  se designó la concentración de inhibidor con la cual se había inhibido en un 50% - referido al testigo - la porción de transporte dependiente de  $Na^+$ ; lo correspondiente resulta válido para los datos de los valores de  $CI_{25}$  y  $CI_{75}$ . Los resultados están recopilados en la Tabla 60.

55 Los siguientes Ejemplos describen el invento, pero sin actuar limitando a éste.

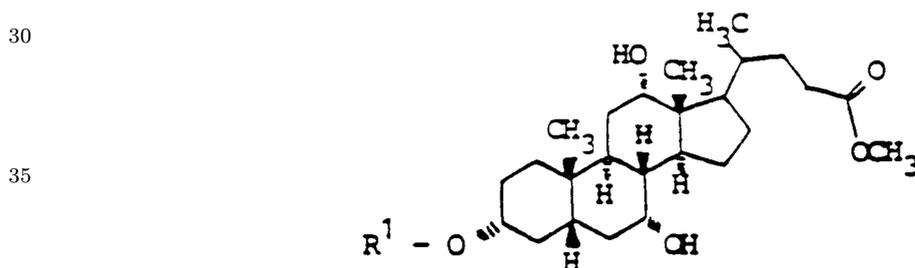
## Ejemplo 1



20 Se dispusieron previamente 16,9 g (40 mmol) de éster metílico de ácido cólico en 120 ml de N-etil-diisopropilamina, se mezclaron con 11,9 g (48 mmol) de bromuro de difenilmetilo y se agitaron durante 4 horas a 100°C. Para el tratamiento se añadieron, después del enfriamiento, 250 g de hielo / 20 ml de ácido sulfúrico y se extrajeron con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas con sulfato de magnesio y concentradas por evaporación. La cromatografía en gel de sílice (en una mezcla de n-heptano y acetato de etilo = 3/1) proporcionó 11,8 g (20 mmol, 50%) del "compuesto del Ejemplo 1"  $C_{38}H_{52}O_5$  (588) MS(FAB,3-NBA/LiCl: 595 ( $mLi^+$ )).

25 Por analogía al Ejemplo 1 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 1 - 4

TABLA 1



45

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	-------	----------------------------

50

2		$C_{32}H_{48}O_5$ (512); 519 ( $M+Li^+$ )
---	--	---

55

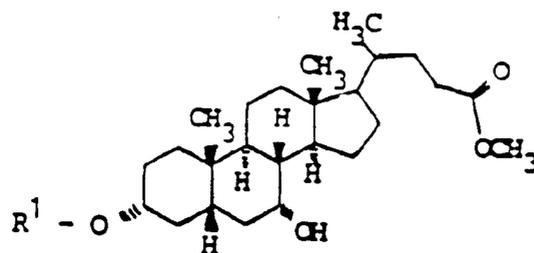
60

3		$C_{44}H_{56}O_5$ (664); 671 ( $M+Li^+$ )
---	--	---

TABLA 1 (continuación)

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
4		$C_{32}H_{47}ClO_5(546); 553 (M+Li^+)$
5		$C_{34}H_{52}O_5(540); 547 (M+Li^+)$
6		$C_{32}H_{46}Cl_2O_5(580); 587 (M+Li^+)$
7		$C_{33}H_{50}O_6(542); 549 (M+Li^+)$
8		$C_{31}H_{47}NO_5(513); 520 (M+Li^+)$
9		$C_{36}H_{50}O_5(562); 569 (M+Li^+)$

TABLA 2



5

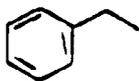
10

15

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

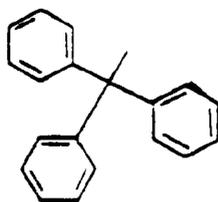
20

10

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>(496); 503 (M+Li<sup>+</sup>)

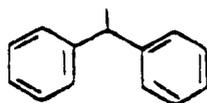
25

11

C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>(648); 655 (M+Li<sup>+</sup>)

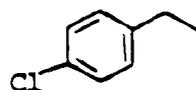
30

12

C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>(572); 579 (M+Li<sup>+</sup>)

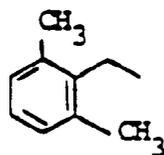
40

13

C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>4</sub>(530); 537 (M+Li<sup>+</sup>)

45

14

C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>(524); 531 (M+Li<sup>+</sup>)

55

60

TABLA 2 (continuación)

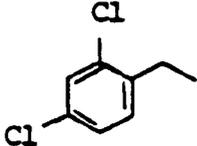
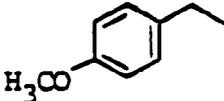
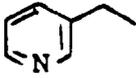
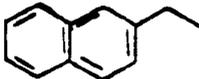
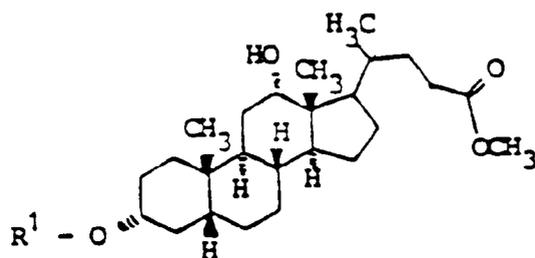
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
5		
10		$C_{32}H_{46}Cl_2O_4(564)$ ; 571 (M+Li <sup>+</sup> )
15		
16		$C_{33}H_{50}O_5(526)$ ; 533 (M+Li <sup>+</sup> )
20		
17		$C_{31}H_{47}NO_4(497)$ ; 504 (M+Li <sup>+</sup> )
25		
30		$C_{36}H_{50}O_4(546)$ ; 553 (M+Li <sup>+</sup> )
35		
40		
45		
50		
55		
60		

TABLA 3



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
19		$C_{32}H_{48}O_4$ (496); 503 (M+Li <sup>+</sup> )
20		$C_{44}H_{56}O_4$ (648); 655 (M+Li <sup>+</sup> )
21		$C_{38}H_{52}O_4$ (572); 579 (M+Li <sup>+</sup> )
22		$C_{32}H_{47}ClO_4$ (530); 537 (M+Li <sup>+</sup> )
23		$C_{34}H_{52}O_4$ (524); 531 (M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 3 (continuación)

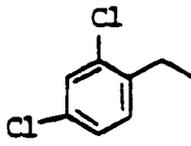
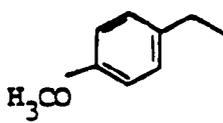
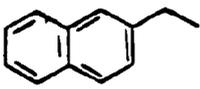
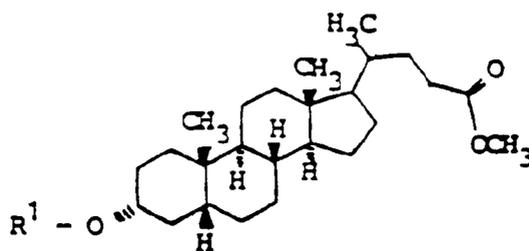
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
24		C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (564); 571 (M+Li <sup>+</sup> )
25		C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>5</sub> (526); 533 (M+Li <sup>+</sup> )
26		C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>4</sub> (497); 504 (M+Li <sup>+</sup> )
27		C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> (546); 553 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 4



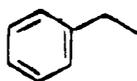
5

10

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

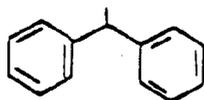
15

20 28

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> (480); 487 (M+Li<sup>+</sup>)

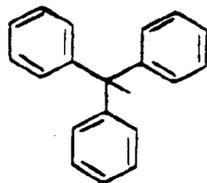
25

29

C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> (556); 563 (M+Li<sup>+</sup>)

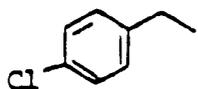
30

30

C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>O<sub>3</sub> (632); 639 (M+Li<sup>+</sup>)

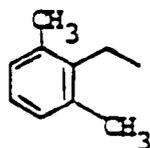
40

31

C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>3</sub> (514); 521 (M+Li<sup>+</sup>)

45

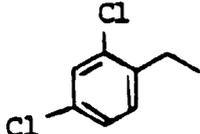
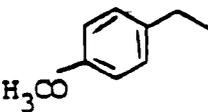
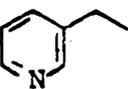
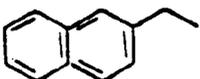
50 32

C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> (508); 515 (M+Li<sup>+</sup>)

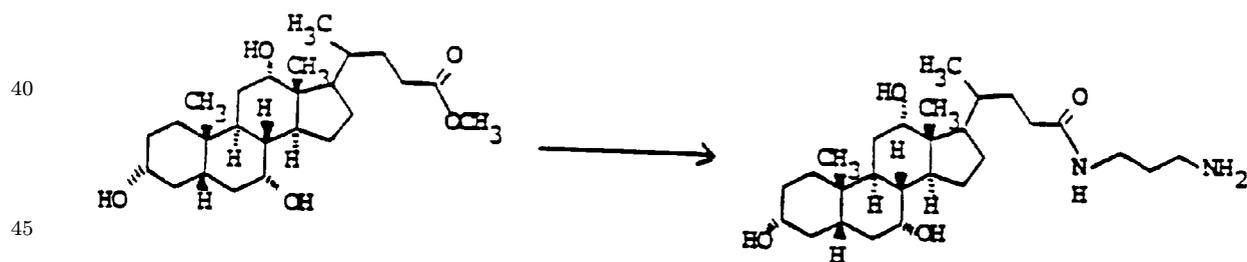
55

60

TABLA 4 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
33		C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (548); 555 (M+Li <sup>+</sup> )
34		C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> (510); 517 (M+Li <sup>+</sup> )
35		C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>3</sub> (481); 488 (M+Li <sup>+</sup> )
36		C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub> (530); 537 (M+Li <sup>+</sup> )

## Ejemplo 37



50

Se agitaron a reflujo durante 5 horas 300 g (0,71 moles) de éster metílico de ácido cólico junto con 2,5 l de 1,3-diamino-propano.

Para el tratamiento, la tanda se concentró por evaporación, se mezcló con 2 l de hielo-agua y se agitó intensamente durante 1 hora. El residuo se filtró con succión y se secó durante un día en una estufa de secado en vacío a 75°C. Rendimiento: 306 g (0,65 mol, 92%)

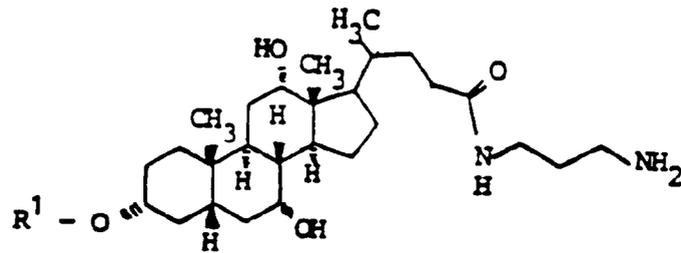
55

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (464), MS (FAB, 3-NBA/LiCl): 471 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía al Ejemplo 37 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 5 a 8

60

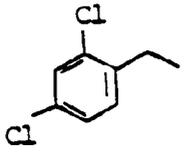
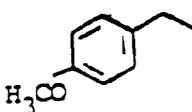
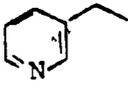
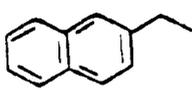
TABLA 5



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
38		C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (554); 561 (M+Li <sup>+</sup> )
39		C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (630; 637 (M+Li <sup>+</sup> ))
40		C <sub>46</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (706); 713 (M+Li <sup>+</sup> )
41		C <sub>34</sub> H <sub>53</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (588); 595 (M+Li <sup>+</sup> )
42		C <sub>36</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (582); 589 (M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 5 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	43		C <sub>32</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (622); 629 (M+Li <sup>+</sup> )
15	44		C <sub>32</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (584); 591 (M+Li <sup>+</sup> )
20	45		C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (555); 562 (M+Li <sup>+</sup> )
30	46		C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (604); 611 (M+Li <sup>+</sup> )

35

40

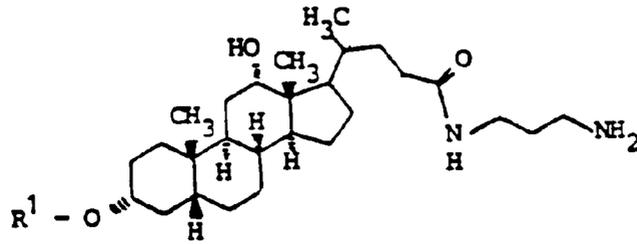
45

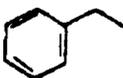
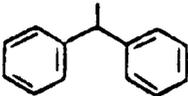
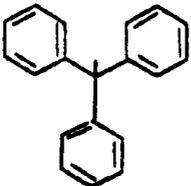
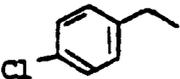
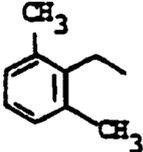
50

55

60

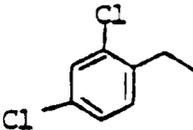
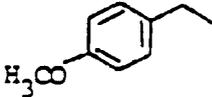
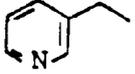
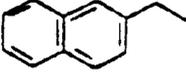
TABLA 6



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
47	H	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (448); 455 (M+Li <sup>+</sup> )
48		C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (538); 545 (M+Li <sup>+</sup> )
49		C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (614); 621 (M+Li <sup>+</sup> )
50		C <sub>46</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (690); 697 (M+Li <sup>+</sup> )
51		C <sub>34</sub> H <sub>53</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (572); 579 (M+Li <sup>+</sup> )
52		C <sub>36</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (566); 573 (M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 6 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	53		C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (606); 613 (M+Li <sup>+</sup> )
15	54		C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (568); 575 (M+Li <sup>+</sup> )
20	55		C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (539); 546 (M+Li <sup>+</sup> )
30	56		C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (588); 595 (M+Li <sup>+</sup> )

35

40

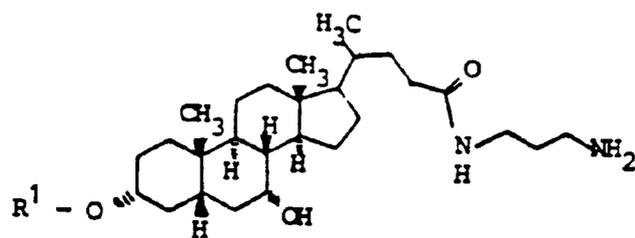
45

50

55

60

TABLA 7



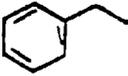
15

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	-------	----------------------------

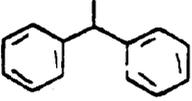
20

57	H	$C_{27}H_{48}N_2O_3$ (448); 455 ( $M+Li^+$ )
----	---	--

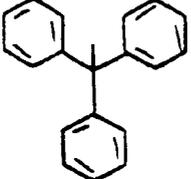
25

58		$C_{34}H_{54}N_2O_3$ (538); 545 ( $M+Li^+$ )
----	--	--

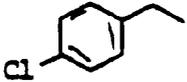
30

59		$C_{40}H_{58}N_2O_3$ (614); 621 ( $M+Li^+$ )
----	---	--

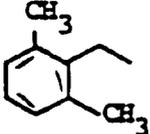
35

60		$C_{46}H_{62}N_2O_3$ (690); 697 ( $M+Li^+$ )
----	---	--

45

61		$C_{34}H_{53}ClN_2O_3$ (572); 579 ( $M+Li^+$ )
----	---	--

50

62		$C_{36}H_{58}N_2O_3$ (566); 573 ( $M+Li^+$ )
----	---	--

55

60

TABLA 7 (continuación)

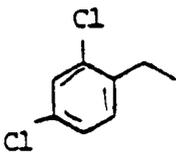
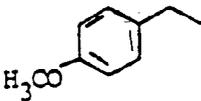
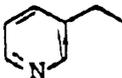
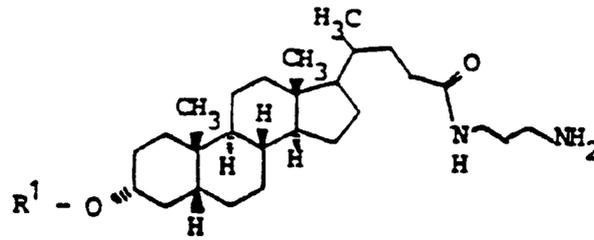
Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
5		
10		$C_{34}H_{52}Cl_2N_2O_3(606); 613 (M+Li^+)$
15		$C_{35}H_{56}N_2O_4(568); 575 (M+Li^+)$
20		$C_{33}H_{53}N_3O_3(539); 546 (M+Li^+)$
25		
30		$C_{38}H_{56}N_2O_3(588); 595 (M+Li^+)$
35		
40		
45		
50		
55		
60		

TABLA 8



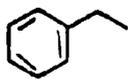
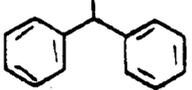
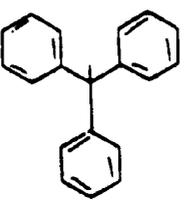
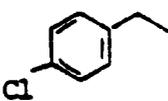
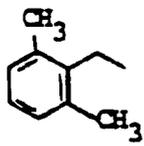
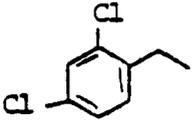
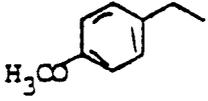
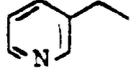
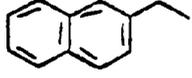
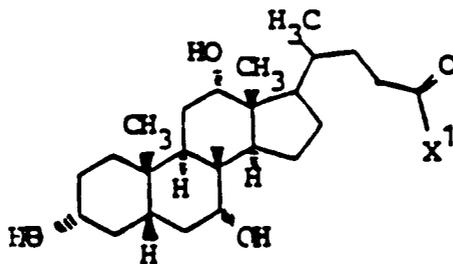
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
67	H	<b>C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(432); 439 (M+Li<sup>+</sup>)</b>
68		<b>C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(522); 529 (M+Li<sup>+</sup>)</b>
69		<b>C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(598); 605 (M+Li<sup>+</sup>)</b>
70		<b>C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(674); 681 (M+Li<sup>+</sup>)</b>
71		<b>C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(556); 563 (M+Li<sup>+</sup>)</b>
72		<b>C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(550); 557 (M+Li<sup>+</sup>)</b>

TABLA 8 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
73		C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (590); 597 (M+Li <sup>+</sup> )
74		C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (552); 559 (M+Li <sup>+</sup> )
75		C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (523); 530 (M+Li <sup>+</sup> )
76		C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (572); 579 (M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos de las Tablas 5 a 8 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 9 a 12.

TABLA 9



Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
37	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (464); 471 (M + Li <sup>+</sup> )
77	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (478); 485 (M + Li <sup>+</sup> )
78	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (492); 499 (M + Li <sup>+</sup> )
79	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (506); 513 (M + Li <sup>+</sup> )
80	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (520); 527 (M + Li <sup>+</sup> )
81	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (534); 541 (M + Li <sup>+</sup> )
82	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (548); 555 (M + Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

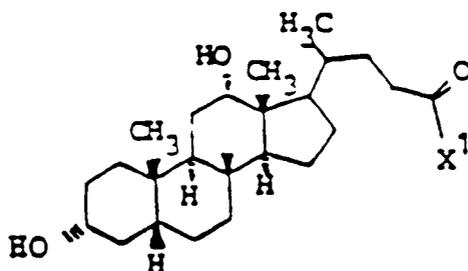
TABLA 9 (continuación)

Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)	
5	83	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (562); 569 (M + Li <sup>+</sup> )
	84	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (576); 583 (M + Li <sup>+</sup> )
	85	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (590); 597 (M + Li <sup>+</sup> )
	86	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (538); 545 (M + Li <sup>+</sup> )
10	87	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (588); 595 (M + Li <sup>+</sup> )
	88	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )O(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (590); 597 (M + Li <sup>+</sup> )

TABLA 10

15

20



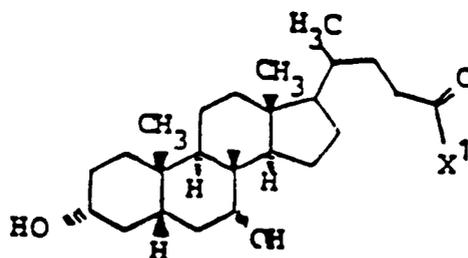
25

Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)	
	89	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (448); 455 (M + Li <sup>+</sup> )
30	90	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (462); 469 (M + Li <sup>+</sup> )
	91	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (476); 483 (M + Li <sup>+</sup> )
	92	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (490); 497 (M + Li <sup>+</sup> )
	93	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (504); 511 (M + Li <sup>+</sup> )
35	94	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (518); 525 (M + Li <sup>+</sup> )
	95	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (532); 539 (M + Li <sup>+</sup> )
	96	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (546); 553 (M + Li <sup>+</sup> )
	97	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (560); 567 (M + Li <sup>+</sup> )
	98	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (574); 581 (M + Li <sup>+</sup> )
40	99	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (522); 529 (M + Li <sup>+</sup> )
	100	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (572); 579 (M + Li <sup>+</sup> )
	101	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )O(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (574); 581 (M + Li <sup>+</sup> )

TABLA 11

45

50



55

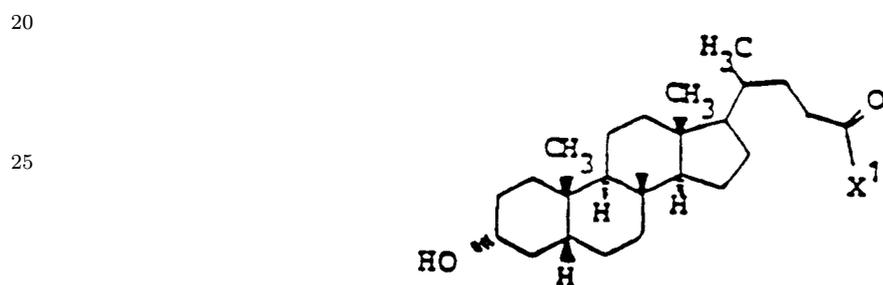
Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)	
60	102	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (448); 455 (M + Li <sup>+</sup> )
	103	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (462); 469 (M + Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 11 (continuación)

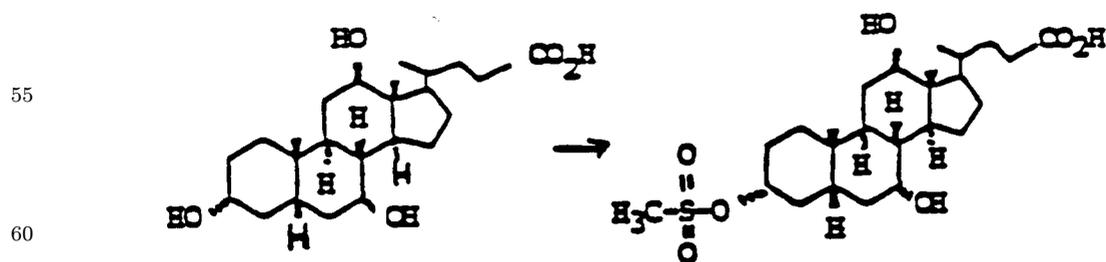
Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)	
5	104	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (476); 483 (M + Li <sup>+</sup> )
	105	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (490); 497 (M + Li <sup>+</sup> )
	106	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (504); 511 (M + Li <sup>+</sup> )
	107	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (518); 525 (M + Li <sup>+</sup> )
10	108	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (532); 539 (M + Li <sup>+</sup> )
	109	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (546); 553 (M + Li <sup>+</sup> )
	110	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (560); 567 (M + Li <sup>+</sup> )
	111	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (574); 581 (M + Li <sup>+</sup> )
	112	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (522); 529 (M + Li <sup>+</sup> )
15	113	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (572); 579 (M + Li <sup>+</sup> )
	114	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )O(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (574); 581 (M + Li <sup>+</sup> )

TABLA 12



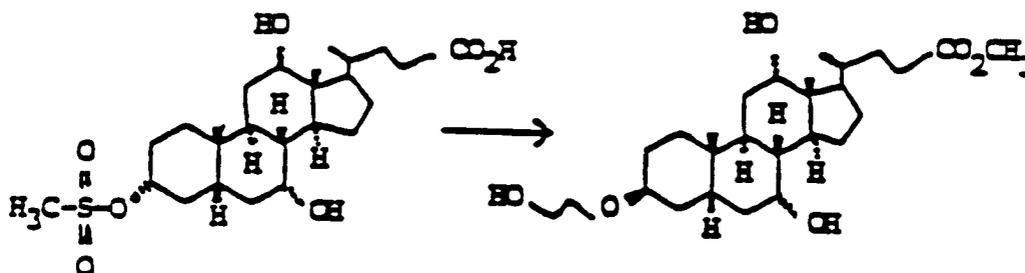
Ejemplo	X <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)	
35	115	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (432); 439 (M + Li <sup>+</sup> )
	116	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (446); 453 (M + Li <sup>+</sup> )
	117	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (460); 467 (M + Li <sup>+</sup> )
	118	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (474); 481 (M + Li <sup>+</sup> )
	119	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (488); 495 (M + Li <sup>+</sup> )
40	120	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (502); 509 (M + Li <sup>+</sup> )
	121	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (516); 523 (M + Li <sup>+</sup> )
	122	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (530); 537 (M + Li <sup>+</sup> )
	123	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>35</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (544); 551 (M + Li <sup>+</sup> )
	124	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (558); 565 (M + Li <sup>+</sup> )
45	125	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (506); 513 (M + Li <sup>+</sup> )
	126	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>37</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (555); 563 (M + Li <sup>+</sup> )
	127	NH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )O(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )NH <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (558); 565 (M + Li <sup>+</sup> )

50 Ejemplo 128



A 100 g (0,245 mol) de ácido cólico en 500 ml de piridina se les añadieron gota a gota a 0°C 23,1 ml (0,294 mol) de cloruro de ácido metanosulfónico. Se dejó en agitación durante 30 min a 0°C y durante 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre 3.000 ml de agua / 400 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano HOAc = 5:5:1) presentó con rendimiento cuantitativo el compuesto del “Ejemplo 128”. Para finalidades preparativas no fue necesaria ninguna otra purificación adicional.

Ejemplo 129



a) Se calentaron a 100°C durante 2 h 119 g (0,245 mol) del compuesto del “Ejemplo 128” en 500 ml de etilenglicol / 100 ml de piridina. La mezcla se vertió sobre 1.500 ml de agua / 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre MgSO<sub>4</sub>) y concentraron por evaporación.

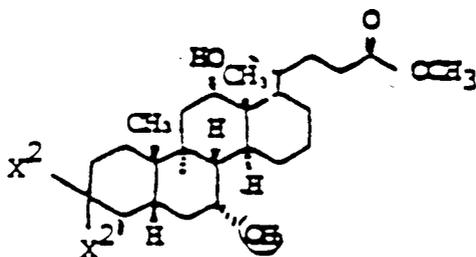
b) Para la esterificación, el residuo se disolvió en 1.100 ml de HCl metanólico (preparado por adición gota a gota de 100 ml de cloruro de acetilo a 1.000 ml de metanol) y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La solución se vertió sobre 2.000 ml de agua y se extrajo con éter (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se secaron (sobre MgSO<sub>4</sub>). La separación del disolvente por evaporación y la cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (primero en acetato de etilo y luego en una mezcla de acetato de etilo y MeOH = 10/1) presentó 37,1 g (0,08 mol, 33%) del compuesto del “Ejemplo 129”.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub> (466), MS (FAB,3-NBA/LiI); 473 (M<sup>+</sup>Li<sup>+</sup>)

El producto contiene hasta 10% del isómero 3α, que eventualmente puede ser separado después de una adecuada derivatización.

Análogamente al Ejemplo 129, se prepararon los compuestos de la Tabla 13. (Junto con proporciones menores de los isómeros α se obtuvieron predominantemente los isómeros β).

TABLA 13

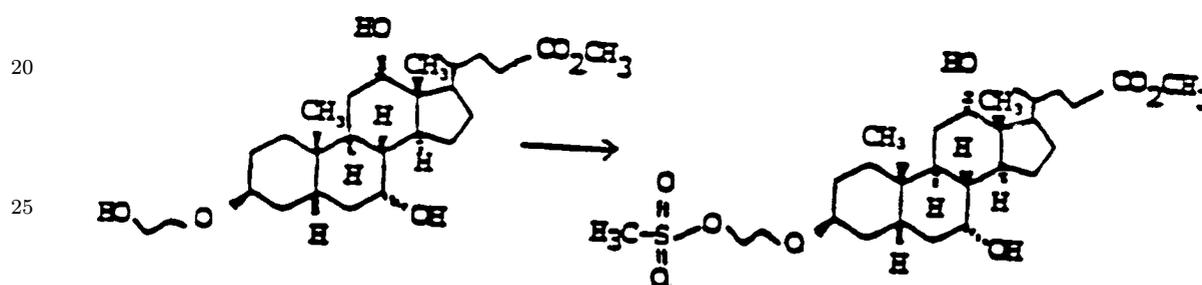


Ej.	β-X <sup>2</sup>	α-X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI ó LiCl)
130	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub> (480); 487 (M + Li <sup>+</sup> )
131	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-	H	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub> (494); 501 (M + Li <sup>+</sup> )

TABLA 13 (continuación)

Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI ó LiCl)
5	132	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub> (508); 515 (M + Li <sup>+</sup> )
	133	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-	C <sub>31</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub> (522); 529 (M + Li <sup>+</sup> )
	134	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	C <sub>35</sub> H <sub>66</sub> O <sub>6</sub> (578); 585 (M + Li <sup>+</sup> ) 601 (M + Li <sup>+</sup> )
10	135	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>7</sub> (510); 517 (M + Li <sup>+</sup> )
	136	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>2</sub> -O-   OH	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub> (480); 487 (M + Li <sup>+</sup> )

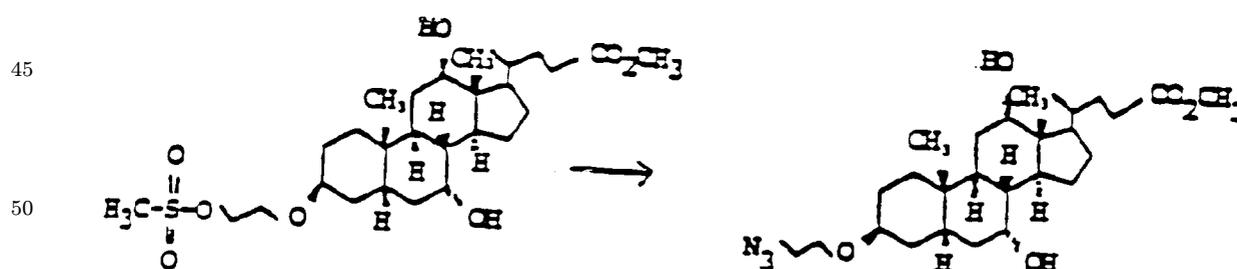
Ejemplo 137



30 A 37,1 g (0,08 mol) del compuesto del "Ejemplo 129" en 150 ml de piridina se les añadieron gota a gota a 0°C 6,6 mol (0,084 mol) de cloruro de ácido metanosulfónico. Se dejó en agitación a 0°C durante 15 min y a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue vertida sobre 500 ml de agua y extraída con acetato de etilo (3 veces). El secado de las fases orgánicas reunidas (sobre MgSO<sub>4</sub>), la eliminación del disolvente y la cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano = 3/1) presentó 37,7 g (0,07 mol, 87%) del metanosulfonato del compuesto del "Ejemplo 137".

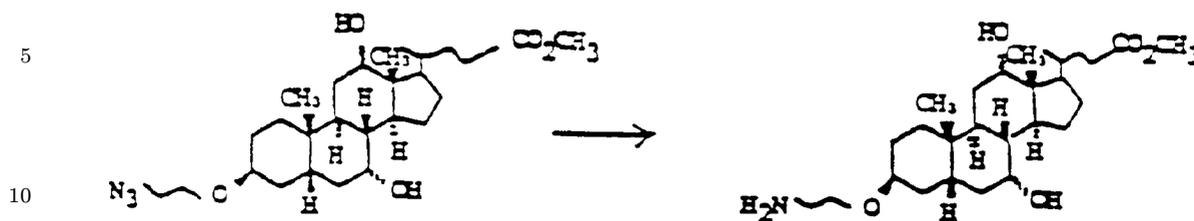
35 C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>S (544), MS (FAB, 3-NBA/LiI); 551 (M+Li<sup>+</sup>).

Ejemplo 138



55 Se agitaron 37,7 g (0,07 mol) del mesilato del compuesto del "Ejemplo 137" junto con 4,95 g (0,076 mol) de aziduro de sodio en 150 ml de DMF seca durante 2 h a 70°C. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua y extraída con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>) y concentradas por evaporación. El residuo fue recogido con tolueno y el tolueno eliminado nuevamente en un evaporador rotatorio (2 veces). Rendimiento 34,5 g del compuesto del "Ejemplo 138" (rendimiento cuantitativo). El aziduro se hizo reaccionar sin purificación ulterior, inmediatamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 139



15 Se hidrogenaron a la temperatura ambiente y a presión normal 31,1 g (0,063 mol) del compuesto del “Ejemplo 138” en 500 ml de acetato de etilo con 20 g de Pd/C (10 ~). El catalizador se separó por filtración y el material filtrado se concentró por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo, metanol y NEt<sub>3</sub> 5/1/1) presentó 21,0 g (0,45 mol, 71%) de la amina del “Ejemplo 139”.

20 C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub> (465), MS (FAB, 3-NBA/LiI); 472 (M+Li<sup>+</sup>)

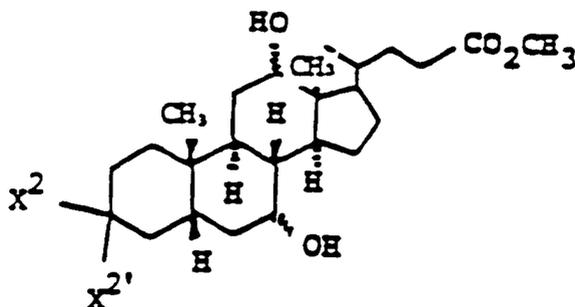
Análogamente a los Ejemplos 137-139, se prepararon los compuestos de la Tabla 14.

TABLA 14

25

30

35



40

45

50

Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI)
140	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>5</sub> (479); 486 (M + Li <sup>+</sup> )
141	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-	H	C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> (493); 500 (M + Li <sup>+</sup> )
142	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>5</sub> (507); 514 (M + Li <sup>+</sup> )
143	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-	H	C <sub>31</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>5</sub> (521); 528 (M + Li <sup>+</sup> )
144	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	H	C <sub>35</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>5</sub> (577); 584 (M + Li <sup>+</sup> )
145	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> (509); 516 (M + Li <sup>+</sup> )
146	H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-NH <sub>2</sub>	H	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>5</sub> (479); 486 (M + Li <sup>+</sup> )

Por analogía al ácido cólico se hicieron reaccionar otros ácidos biliares de modo correspondiente a los Ejemplos 128-146 y se obtuvieron los compuestos correspondientes a las Tablas 15-17.

55

60

ES 2 096 614 T3

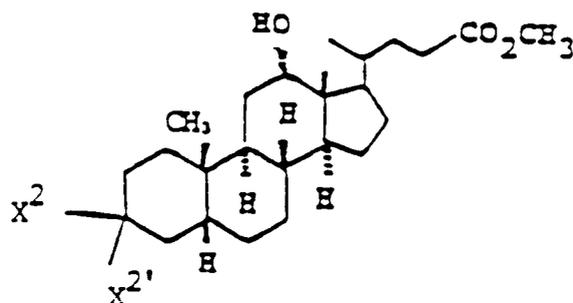
a) Partiendo de ácido desoxicólico:

TABLA 15

5

10

15



20

25

Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI)
147	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> (450); 457 (M + Li <sup>+</sup> )
148	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub> (464); 471 (M + Li <sup>+</sup> )
149	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub> (492); 499 (M + Li <sup>+</sup> )
150	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	H	C <sub>35</sub> H <sub>62</sub> O <sub>5</sub> (562); 569 (M + Li <sup>+</sup> )
151	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>47</sub> O <sub>4</sub> (449); 456 (M + Li <sup>+</sup> )
152	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> O <sub>4</sub> (491); 498 (M + Li <sup>+</sup> )

30

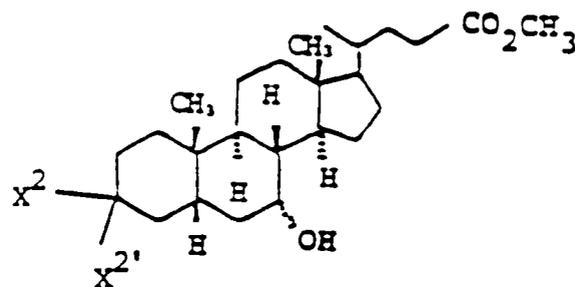
b) Partiendo de ácido quenodesoxicólico

TABLA 16

35

40

45



50

55

Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI)
153	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> (450); 457 (M + Li <sup>+</sup> )
154	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub> (464); 471 (M + Li <sup>+</sup> )
155	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub> (492); 499 (M + Li <sup>+</sup> )
156	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	H	C <sub>35</sub> H <sub>62</sub> O <sub>5</sub> (562); 569 (M + Li <sup>+</sup> )
157	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>47</sub> O <sub>4</sub> (449); 456 (M + Li <sup>+</sup> )
158	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> O <sub>4</sub> (491); 498 (M + Li <sup>+</sup> )

60

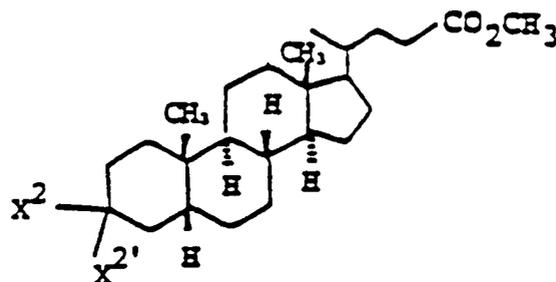
c) Partiendo de ácido litocólico

TABLA 17

5

10

15



Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS(FAB, 3-NBA/LiI)
159	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> NO <sub>5</sub> (434); 441 (M + Li <sup>+</sup> )
160	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> NO <sub>5</sub> (448); 455 (M + Li <sup>+</sup> )
161	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> NO <sub>5</sub> (476); 483 (M + Li <sup>+</sup> )
162	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	H	C <sub>35</sub> H <sub>62</sub> NO <sub>5</sub> (546); 653 (M + Li <sup>+</sup> )
163	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>27</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>4</sub> (433); 440 (M + Li <sup>+</sup> )
164	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>4</sub> (475); 482 (M + Li <sup>+</sup> )

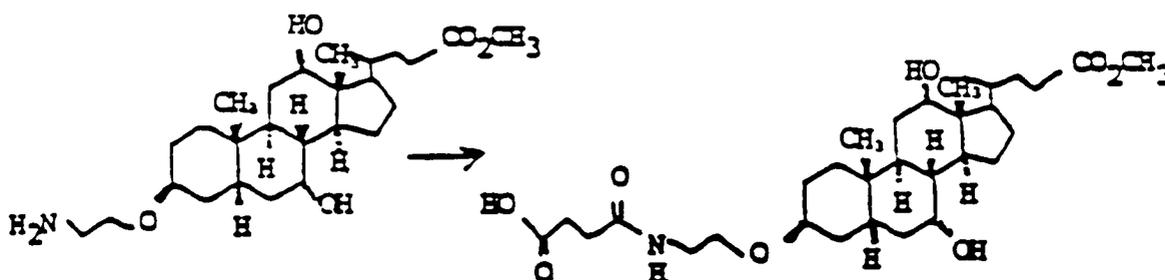
25

Ejemplo 165

30

35

40



Ejemplo 124 (X : g = 2 y n = 2)

45

50

Se agitaron a la temperatura ambiente, durante 30 min, 2,0 g (4,3 mmol) del compuesto del "Ejemplo 139" en 25 ml de THF / 5 ml de trietilamina con 430 mg (4,3 mmol) de anhídrido de ácido succínico. La mezcla de reacción fue vertida sobre HCl 2 N y extraída con acetato de etilo (3 veces). El secado de las fases orgánicas reunidas (sobre MgSO<sub>4</sub>) y la eliminación del disolvente proporcionaron 2,4 g (4,2 mmol, 98%) del compuesto del "Ejemplo 165".

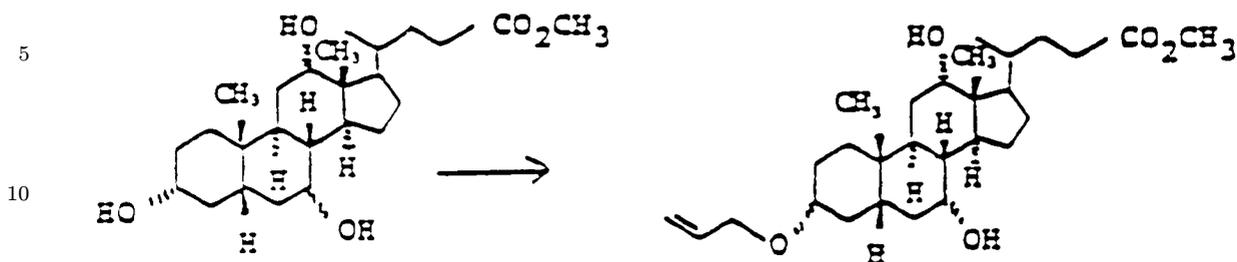
C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub> (565), MS (FAB, 3-NBA/LiI); 578 (M+Li<sup>+</sup>)

55

Asimismo se prepararon los compuestos, en los cuales, en el radical X, q = 0, 1, 3 y 5 y n = de 3 a 18 SiH.

60

## Ejemplo 166



15

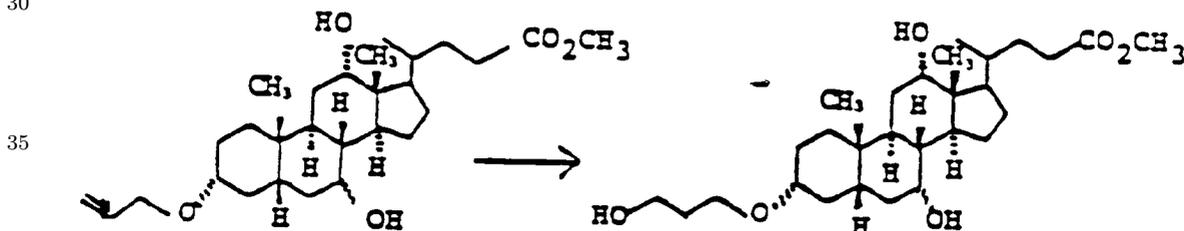
Se calentaron a reflujo durante 8 h 42,2 g (0,1 mol) de éster metílico de ácido cólico, 300 ml (1,8 mol) de N-etil-diisopropilamina y 10 ml (0,12 mol) de bromuro de alilo. Después de cada hora del período de tiempo de reacción, se añadieron de nuevo en cada caso 5 ml de bromuro de alilo (control por DG) en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo = 1:1). La mezcla de reacción se vertió sobre 400 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado / 2.000 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron en cada caso una vez con HCl 1 N, con agua y con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El secado (sobre MgSO<sub>4</sub>), la eliminación del disolvente y la cromatografía del residuo sobre gel de sílice (en una mezcla de n-heptano y acetato de etilo = 4:1 → 3:1 → 2:1) presentó 21,91 g (0,047 mol, 47%) del compuesto del "Ejemplo 166" .

20

25 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> (462), MS (FAB, 3-NBA/LiCl): 469 (M+Li<sup>+</sup>)

## Ejemplo 167

30



40

(1) Preparación de thexilborano: Bajo una atmósfera de argón se añadieron, gota a gota a 0°C, 85 ml de una solución 1 molar de 2,3-dimetil-buteno (en THF) a 85 ml de una solución 1 molar de BH<sub>3</sub>·THF (en THF). Se dejó en agitación a 0°C.

45

(2) Hidroboración: A la solución preparada según (1) se le añadieron gota a gota a 0°C 8,6 g (18,59 mmol) de la olefina del Ejemplo 166 en 25 ml de THF. Después de 3 h a 0°C, se dejó llegar hasta la temperatura ambiente (control por DG). Después de 16 h a la temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución recientemente preparada de thexilborano (en THF). Se dejó en agitación nuevamente a la temperatura ambiente. Después de que ya no se podía detectar ninguna cantidad más de material de partida, la mezcla de reacción fue transferida bajo atmósfera de argón cuidadosamente y mediando intensa agitación a lejía de sosa acuosa (por cada equivalente de borano 1 equivalente de NaOH). A continuación se añadió gota a gota mediando enfriamiento con hielo una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (2 equivalentes por 1 equivalente de borano). Después de 20 min a 0°C se calentó a 50°C durante 30 min. Para la mejor separación de fases se añadió una solución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 veces) y las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con una solución saturada de bisulfito de sodio (2 veces) y a continuación con una solución de cloruro de sodio (1 vez). El secado con MgSO<sub>4</sub>, la eliminación del disolvente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo → mezcla de acetato de etilo y MeOH = 20:1) proporcionó 5,0 g (10,4 mmol, 56%) del compuesto del "Ejemplo 167".

60

Rf (en acetato de etilo): 0,18

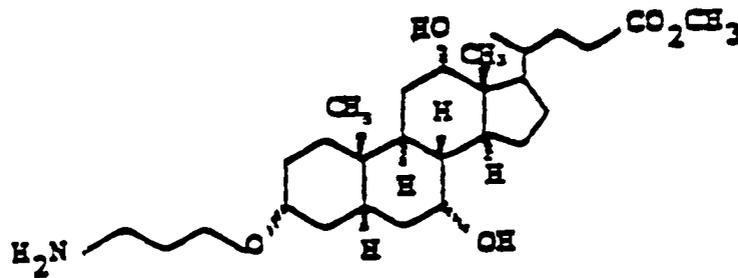
C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub> (480), MS (FAB, 3-NBA/LiCl): 487 (M+Li<sup>+</sup>)

Junto a ello, se obtuvo 1,0 g del alcohol secundario.

5 Rf (en acetato de etilo): 0,27

Ejemplo 168

10 Por analogía a los Ejemplos 137-146, a partir del compuesto del Ejemplo 167 se obtuvo el compuesto del "Ejemplo 168".



25 (X-G con configuración α en 3-C)

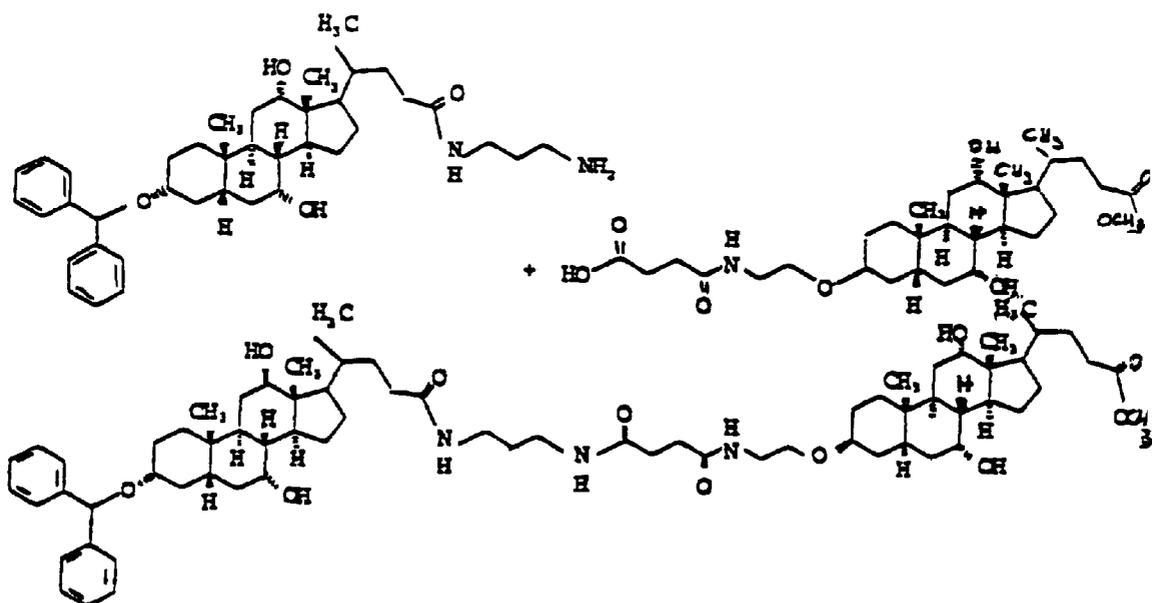
C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub> (479), MS (FAB, 3-NBA/LiI); 486 (M+Li<sup>+</sup>)

30 El compuesto según el Ejemplo 168 fue transformado a continuación según el Ejemplo 165 en su monoamida de ácido dicarboxílico.

*Compuestos finales*

Ejemplo 169

35 Etapa a)



Se dispusieron previamente 565 mg (1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 165", disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de trietilamina, y se añadieron por inyección a 0°C 96 μl (1 mmol) de éster

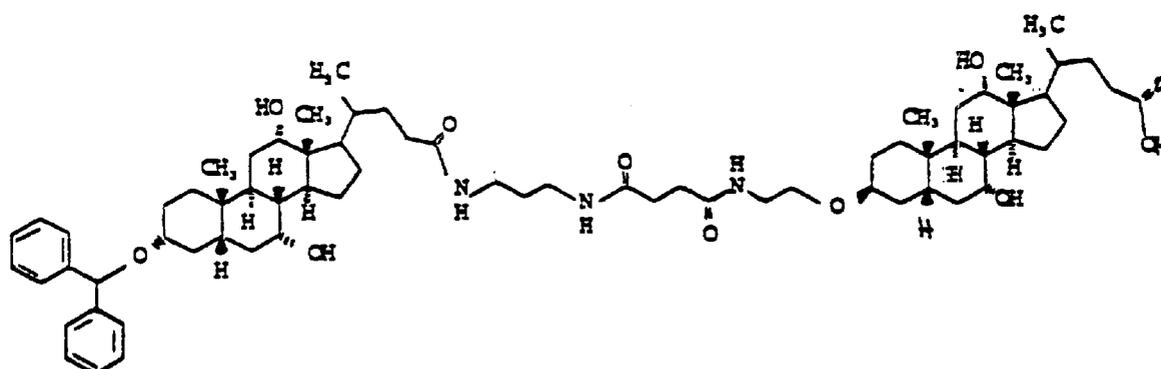
etílico de ácido clorofórmico. Se dejó en agitación durante 15 minutos a 0°C, a continuación se añadieron 630 mg (1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 39" en estado sólido. Se dejó en agitación durante 5 h a la temperatura ambiente. La solución de reacción fue batida enérgicamente durante 10 minutos con 10 ml de ácido clorhídrico 1 molar, y luego fue extraída con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>).

La separación por evaporación del disolvente y la cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/1) proporcionó 765 mg (0,65 mmol, 65%) del compuesto del "Ejemplo 169".

C<sub>71</sub>H<sub>107</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (1.177), MS (FAB, 3-NBA/LiCl): 1.184 (M+Li<sup>+</sup>)

Ejemplo 170

Etapa b) *Saponificación*

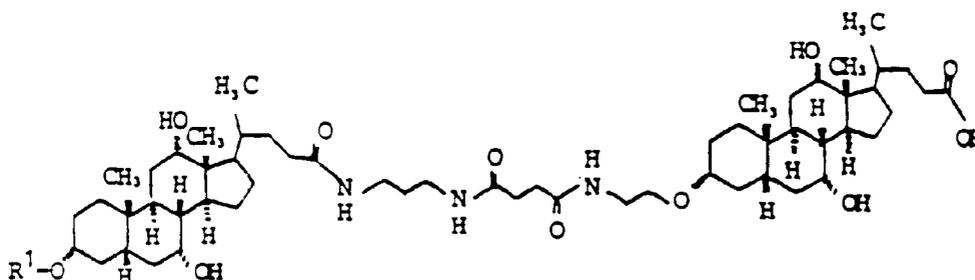


Se agitaron a la temperatura ambiente durante 1,5 h 707 mg (0,6 mmol) del compuesto del "Ejemplo 169" con 10 ml de etanol y 5 ml de lejía de sosa 1 molar, a continuación se batieron intensamente durante 10 minutos con 10 g de dihidrógenofosfato de sodio, y se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>). La separación del disolvente por evaporación, la trituración con n-heptano y la filtración con succión proporcionaron 665 mg (0,57 mmol, 95%) del compuesto del "Ejemplo 170".

C<sub>70</sub>H<sub>105</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (1.163), MS (FAB, 3-NBA/LiCl): 1.170 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 18.

TABLA 18



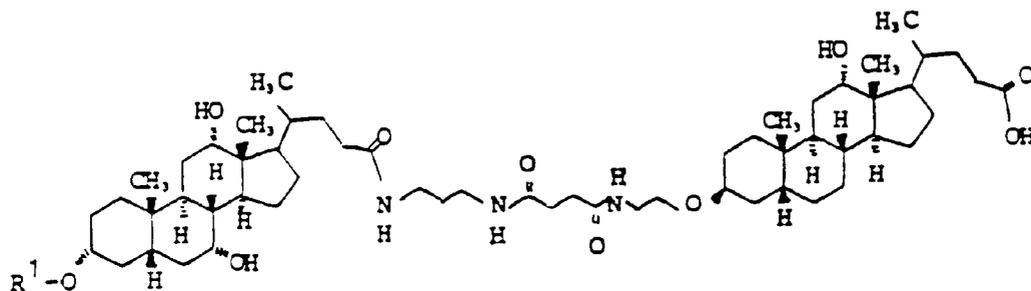
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
171	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> (997); 1004 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 18 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	172		$C_{64}H_{101}N_3O_{11}$ (1097); 1094 ( $M+Li^+$ )
15	173		$C_{76}H_{109}N_3O_{11}$ (1239); 1246 ( $M+Li^+$ )
20	174		$C_{64}H_{100}ClN_3O_{11}$ (1121); 1128 ( $M+Li^+$ )
30	175		$C_{66}H_{105}N_3O_{11}$ (1115); 1122 ( $M+Li^+$ )
35	176		$C_{65}H_{103}N_3O_{12}$ (1117); 1124 ( $M+Li^+$ )
40	177		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_{11}$ (1155); 1162 ( $M+Li^+$ )
45	178		$C_{63}H_{100}N_4O_{11}$ (1088); 1095 ( $M+Li^+$ )
55	179		$C_{68}H_{103}N_3O_{11}$ (1137); 1144 ( $M+Li^+$ )
60			

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170, partiendo del compuesto del Ejemplo 151, se obtuvieron los compuestos de la Tabla 19.

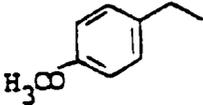
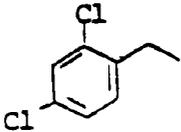
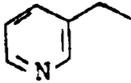
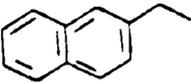
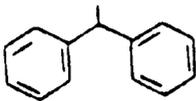
TABLA 19



Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
180	H	$C_{57}H_{95}N_3O_{10}$ (981); 988 ( $M+Li^+$ )
181		$C_{64}H_{101}N_3O_{10}$ (1071); 1078 ( $M+Li^+$ )
182		$C_{76}H_{109}N_3O_{10}$ (1223); 1230 ( $M+Li^+$ )
183		$C_{64}H_{100}ClN_3O_{10}$ (1105); 1112 ( $M+Li^+$ )
184		$C_{66}H_{105}N_3O_{10}$ (1099); 1106 ( $M+Li^+$ )

ES 2 096 614 T3

TABLA 19 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	185		$C_{65}H_{103}N_3O_{11}(1101); 1108 (M+Li^+)$
15	186		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_{10}(1139); 1146 (M+Li^+)$
20	187		$C_{63}H_{100}N_4O_{10}(1072); 1079 (M+Li^+)$
30	188		$C_{68}H_{103}N_3O_{10}(1121); 1128 (M+Li^+)$
35	189		$C_{70}H_{105}N_3O_{10}(1147); 1154 (M+Li^+)$

40

45

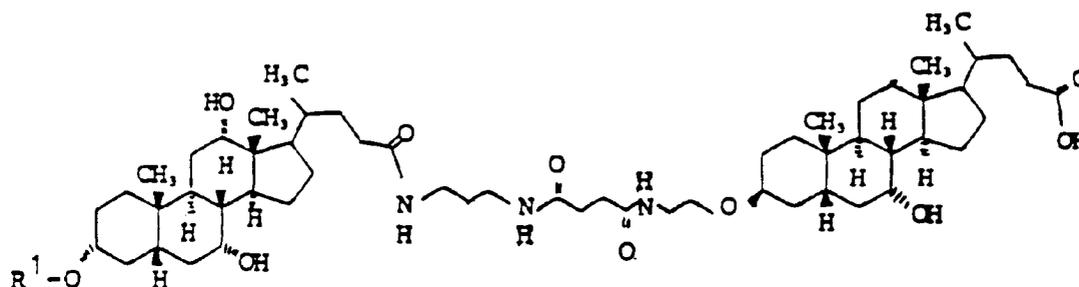
50

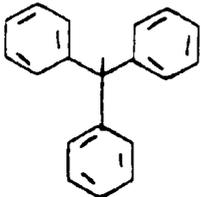
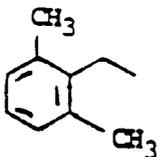
55

60

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170, partiendo del compuesto del Ejemplo 116, se obtuvieron los compuestos de la Tabla 20.

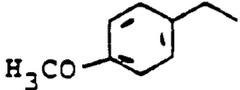
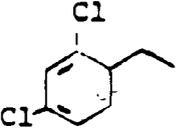
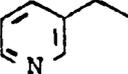
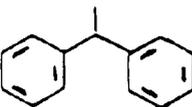
TABLA 20



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
190	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (981); 988 (M+Li <sup>+</sup> )
191		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1071); 1078 (M+Li <sup>+</sup> )
192		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1223); 1230 (M+Li <sup>+</sup> )
193		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
194		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1099); 1106 (M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 20 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	195		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> (1101); 1108 (M+Li <sup>+</sup> )
15	196		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1139); 1146 (M+Li <sup>+</sup> )
20	197		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (1072); 1079 (M+Li <sup>+</sup> )
30	198		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1121); 1128 (M+Li <sup>+</sup> )
35	199		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1147); 1154 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

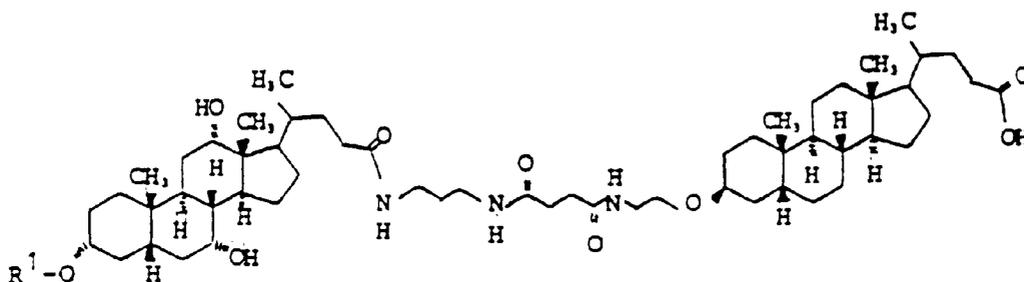
Por analogía a los Ejemplos 169 y 170, partiendo del compuesto del Ejemplo 163, se obtuvieron los compuestos de la Tabla 21.

TABLA 21

5

10

15



20

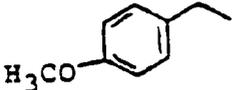
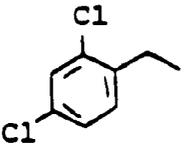
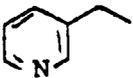
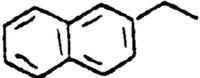
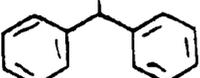
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
200	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
201		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
202		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
203		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
204		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

50

55

60

TABLA 21 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	205		$C_{65}H_{103}N_3O_{10}(1085); 1092 (M+Li^+)$
15	206		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_9(1123); 1130 (M+Li^+)$
20	207		$C_{63}H_{100}N_4O_9(1056); 1063 (M+Li^+)$
25	208		$C_{68}H_{103}N_3O_9(1105); 1112 (M+Li^+)$
30	209		$C_{70}H_{105}N_3O_9(1131); 1138 (M+Li^+)$
40			
45			
50			
55			
60			

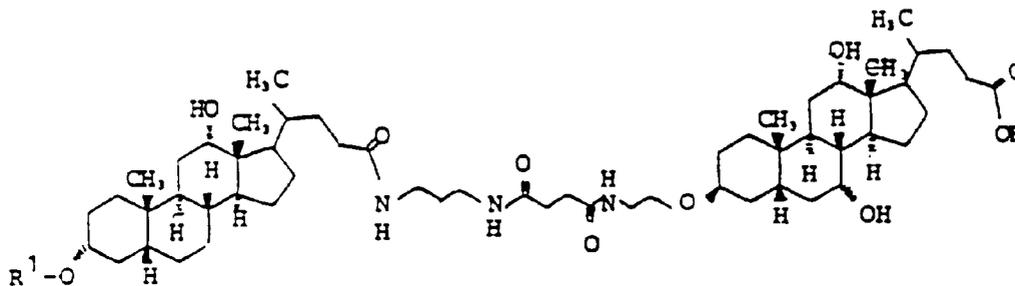
Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 22.

TABLA 22

5

10

15



20

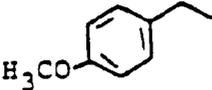
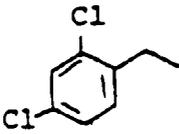
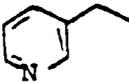
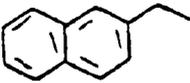
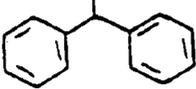
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
210	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (981); 988 (M+Li <sup>+</sup> )
211		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1071); 1078 (M+Li <sup>+</sup> )
212		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1223); 1230 (M+Li <sup>+</sup> )
213		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
214		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1099); 1106 (M+Li <sup>+</sup> )

50

55

60

TABLA 22 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	215		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1101); 1108 (M+Li <sup>+</sup> )
15	216		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1139); 1146 (M+Li <sup>+</sup> )
20	217		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> (1072); 1079 (M+Li <sup>+</sup> )
25	218		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1121); 1128 (M+Li <sup>+</sup> )
30	219		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1147); 1154 (M+Li <sup>+</sup> )

40

45

50

55

60

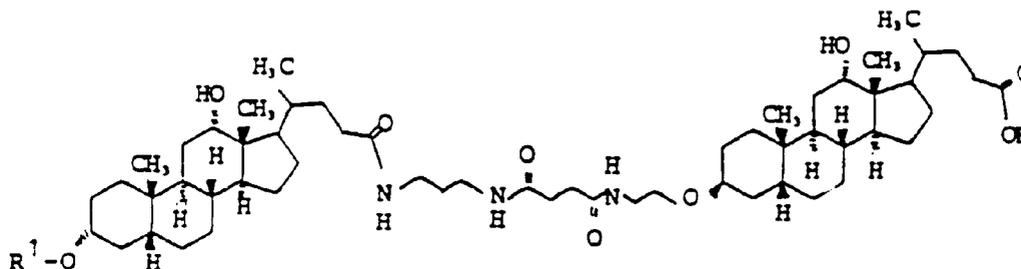
Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 23.

TABLA 23

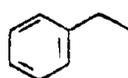
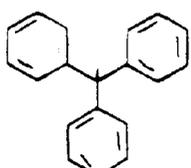
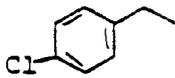
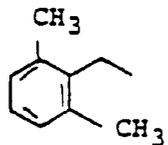
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
220	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
221		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
222		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
223		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
224		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

50

55

60

## ES 2 096 614 T3

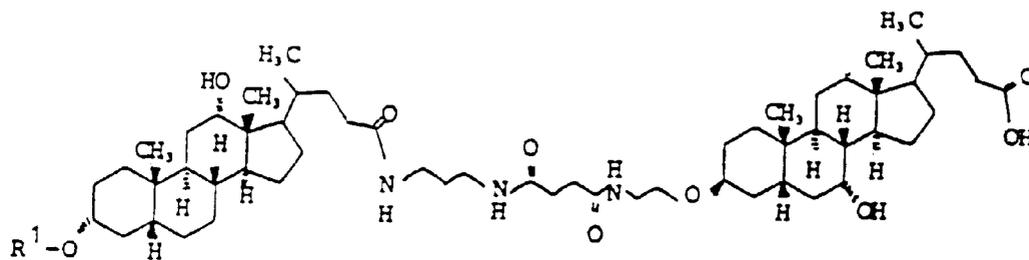
TABLA 23 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	225		$C_{65}H_{103}N_3O_{10}(1085); 1092 (M+Li^+)$
15	226		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_9(1123); 1130 (M+Li^+)$
20	227		$C_{63}H_{100}N_4O_9(1056); 1063 (M+Li^+)$
25	228		$C_{68}H_{103}N_3O_9(1105); 1112 (M+Li^+)$
30	229		$C_{70}H_{105}N_3O_9(1131); 1138 (M+Li^+)$
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 096 614 T3

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 24.

TABLA 24



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

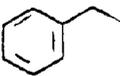
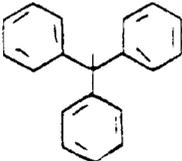
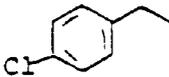
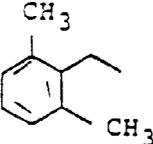
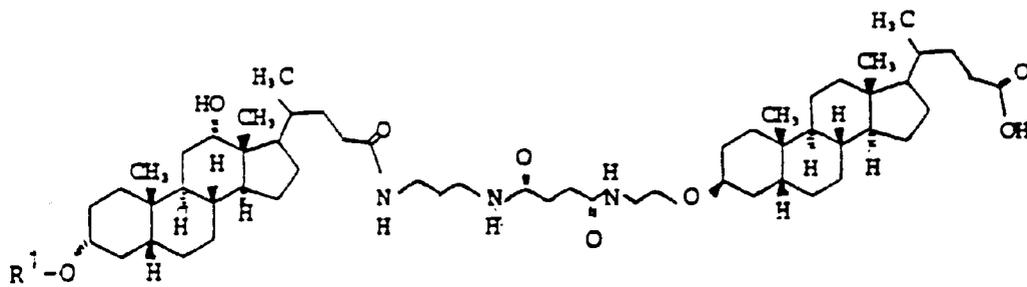
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
230	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
231		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
232		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
233		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
234		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 24 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	235		$C_{65}H_{105}N_3O_{10}(1085); 1092 (M+Li^+)$
15	236		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_9(1123); 1130 (M+Li^+)$
20	237		$C_{63}H_{100}N_4O_9(1056); 1063 (M+Li^+)$
25	238		$C_{68}H_{103}N_3O_9(1105); 1112 (M+Li^+)$
30	239		$C_{70}H_{105}N_3O_9(1131); 1138 (M+Li^+)$
40			
45			
50			
55			
60			

Por analogía a los Ejemplos 160 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 25.

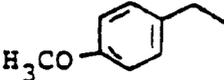
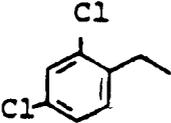
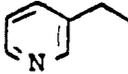
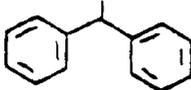
TABLA 25



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
240	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (949); 956 (M+Li <sup>+</sup> )
241		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1039); 1046 (M+Li <sup>+</sup> )
242		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1191); 1198 (M+Li <sup>+</sup> )
243		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1073); 1080 (M+Li <sup>+</sup> )
244		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1067); 1074 (M+Li <sup>+</sup> )

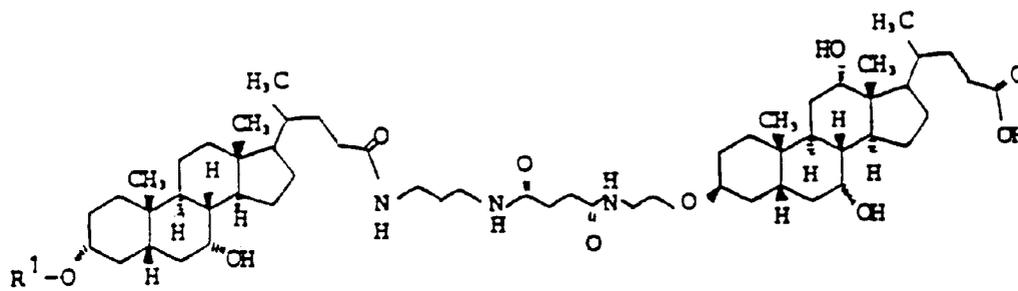
TABLA 25 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	245		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1069); 1076 (M+Li <sup>+</sup> )
15	246		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1107); 1114 (M+Li <sup>+</sup> )
20	247		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (1040); 1047 (M+Li <sup>+</sup> )
25	248		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
30	249		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1115); 1122 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 096 614 T3

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 26.

TABLA 26



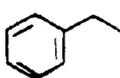
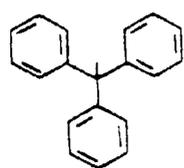
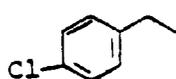
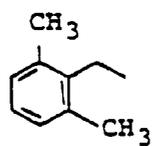
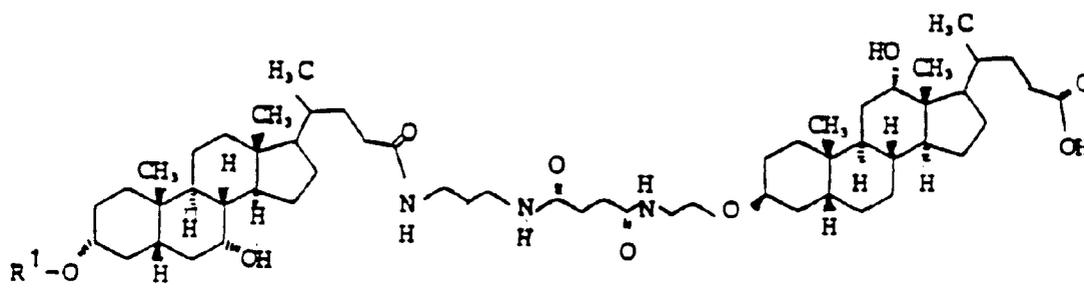
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
250	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (981); 988 (M+Li <sup>+</sup> )
251		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1071); 1078 (M+Li <sup>+</sup> )
252		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1223); 1230 (M+Li <sup>+</sup> )
253		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
254		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1099); 1106 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 26 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	255		$C_{65}H_{103}N_3O_{11}(1101); 1108 (M+Li^+)$
15	256		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_{10}(1139); 1146 (M+Li^+)$
20	257		$C_{63}H_{100}N_4O_{10}(1072); 1079 (M+Li^+)$
25	258		$C_{68}H_{103}N_3O_{10}(1121); 1128 (M+Li^+)$
30	259		$C_{70}H_{105}N_3O_{10}(1147); 1154 (M+Li^+)$
40			
45			
50			
55			
60			

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 27.

TABLA 27



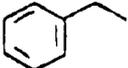
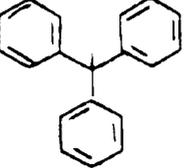
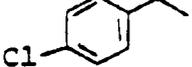
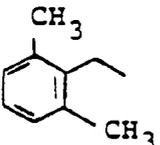
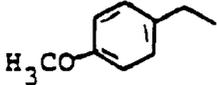
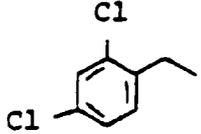
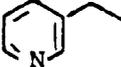
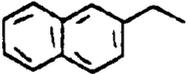
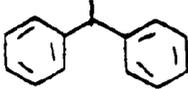
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
260	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
261		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
262		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
263		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
264		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

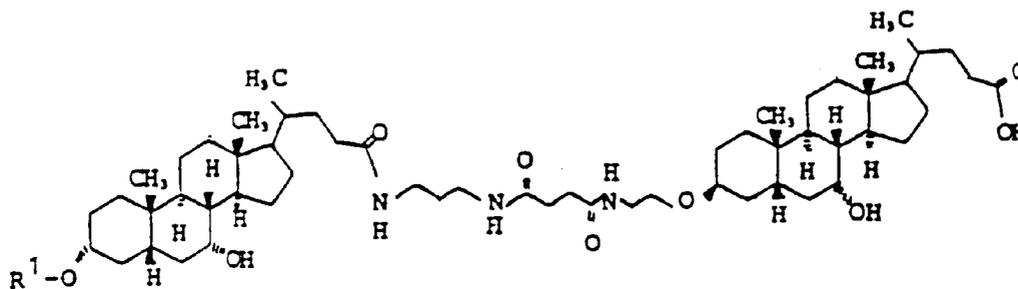
TABLA 27 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	265		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1085); 1092 (M+Li <sup>+</sup> )
15	266		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1123); 1130 (M+Li <sup>+</sup> )
20	267		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> (1056); 1063 (M+Li <sup>+</sup> )
25	268		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
30	269		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 096 614 T3

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 28.

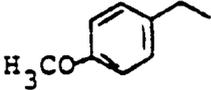
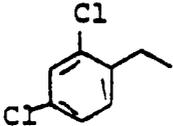
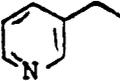
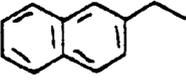
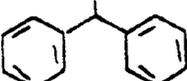
TABLA 28



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
270	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
271		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
272		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
273		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
274		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

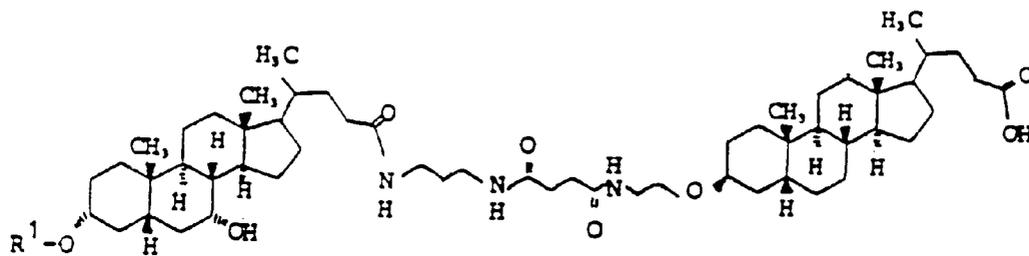
## ES 2 096 614 T3

TABLA 28 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
275		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1085); 1092 (M+Li <sup>+</sup> )
276		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1123); 1130 (M+Li <sup>+</sup> )
277		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> (1056); 1063 (M+Li <sup>+</sup> )
278		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
279		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1131); 1138 (M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 160 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 29.

TABLA 29



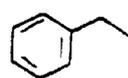
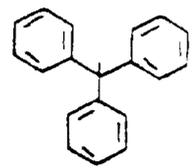
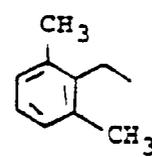
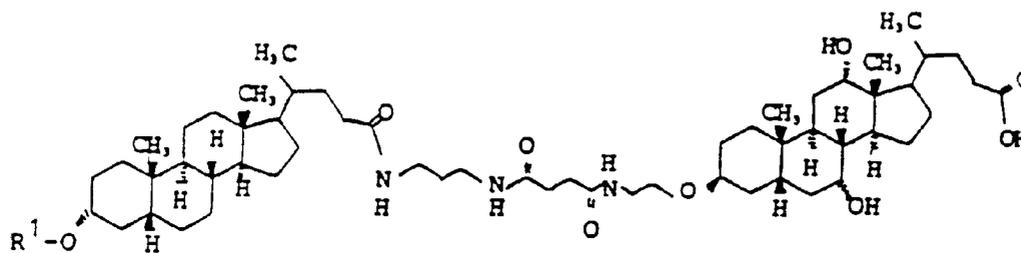
Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
280	H	$C_{57}H_{95}N_3O_8(949)$ ; 956 ( $M+Li^+$ )
281		$C_{64}H_{101}N_3O_8(1039)$ ; 1046 ( $M+Li^+$ )
282		$C_{76}H_{109}N_3O_8(1191)$ ; 1198 ( $M+Li^+$ )
283		$C_{64}H_{100}ClN_3O_8(1073)$ ; 1080 ( $M+Li^+$ )
284		$C_{66}H_{105}N_3O_8(1067)$ ; 1074 ( $M+Li^+$ )

TABLA 29 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	285		$C_{65}H_{103}N_3O_9(1069); 1076 (M+Li^+)$
15	286		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_8(1107); 1114 (M+Li^+)$
20	287		$C_{63}H_{100}N_4O_8(1040); 1047 (M+Li^+)$
25	288		$C_{68}H_{103}N_3O_8(1089); 1096 (M+Li^+)$
30	289		$C_{70}H_{105}N_3O_8(1115); 1122 (M+Li^+)$
35			
40			
45			
50			
55			
60			

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 30.

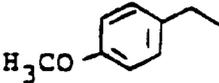
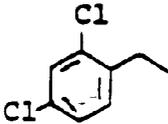
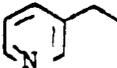
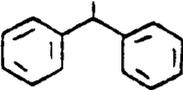
TABLA 30



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
290	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
291		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1055); 1062 (M+Li <sup>+</sup> )
292		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1207); 1214 (M+Li <sup>+</sup> )
293		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
294		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )

## ES 2 096 614 T3

TABLA 30 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	295		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> (1085); 1092 (M+Li <sup>+</sup> )
15	296		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1123); 1130 (M+Li <sup>+</sup> )
20	297		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> (1056); 1063 (M+Li <sup>+</sup> )
25	298		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1105); 1112 (M+Li <sup>+</sup> )
30	299		C <sub>68</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1131); 1138 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

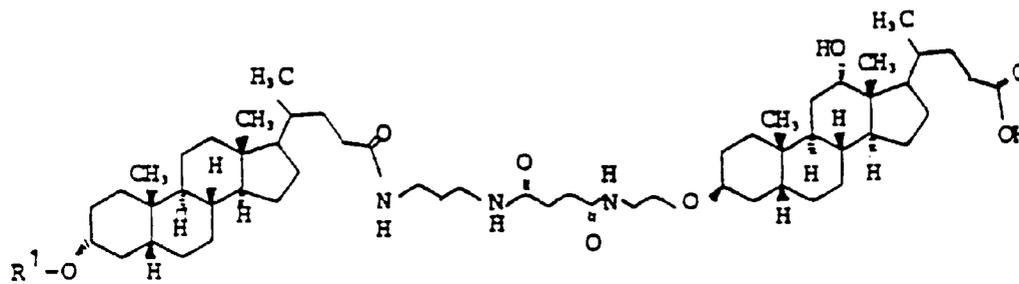
Por analogía a los Ejemplos 160 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 31.

TABLA 31

5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
300	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (949); 956 (M+Li <sup>+</sup> )
301		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1039); 1046 (M+Li <sup>+</sup> )
302		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1191); 1198 (M+Li <sup>+</sup> )
303		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1073); 1080 (M+Li <sup>+</sup> )
304		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1067); 1074 (M+Li <sup>+</sup> )

25

30

35

40

45

50

55

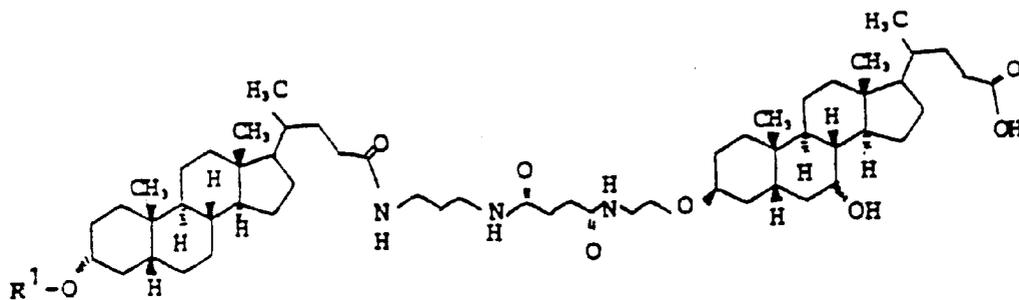
60

TABLA 31 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	305		$C_{65}H_{103}N_3O_9(1069); 1076 (M+Li^+)$
15	306		$C_{64}H_{99}Cl_2N_3O_8(1107); 1114 (M+Li^+)$
20	307		$C_{63}H_{100}N_4O_8(1040); 1047 (M+Li^+)$
25	308		$C_{68}H_{103}N_3O_8(1089); 1096 (M+Li^+)$
30	309		$C_{70}H_{105}N_3O_8(1115); 1022 (M+Li^+)$
35			
40			
45			
50			
55			
60			

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 32.

TABLA 32



Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
310	H	$C_{57}H_{95}N_3O_8$ (949); 956 ( $M+Li^+$ )
311		$C_{64}H_{101}N_3O_8$ (1039); 1046 ( $M+Li^+$ )
312		$C_{76}H_{109}N_3O_8$ (1191); 1198 ( $M+Li^+$ )
313		$C_{64}H_{100}ClN_3O_8$ (1073); 1080 ( $M+Li^+$ )
314		$C_{66}H_{105}N_3O_8$ (1067); 1074 ( $M+Li^+$ )

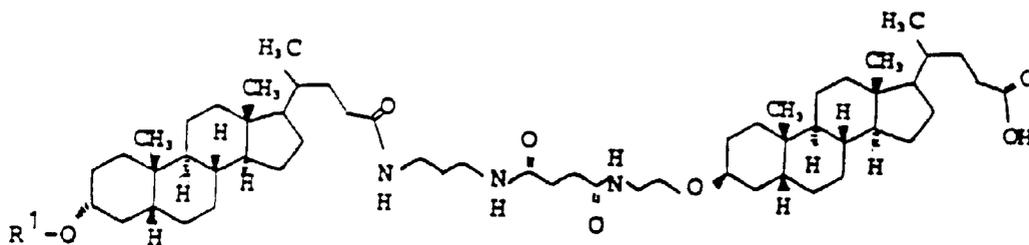
ES 2 096 614 T3

TABLA 32 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	315		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (1069); 1076 (M+Li <sup>+</sup> )
15	316		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1107); 1114 (M+Li <sup>+</sup> )
20	317		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (1040); 1047 (M+Li <sup>+</sup> )
25	318		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1089); 1096 (M+Li <sup>+</sup> )
30	319		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1115); 1122 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

Por analogía a los Ejemplos 169 y 170 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 33.

TABLA 33



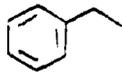
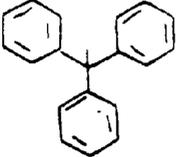
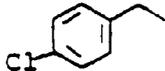
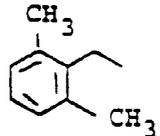
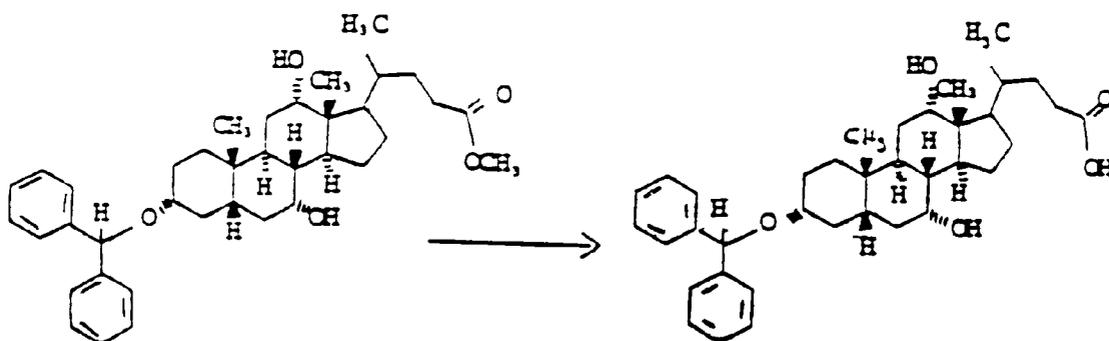
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
320	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (933); 940 (M+Li <sup>+</sup> )
322		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1023); 1030 (M+Li <sup>+</sup> )
323		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1171); 1082 (M+Li <sup>+</sup> )
324		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1057); 1064 (M+Li <sup>+</sup> )
325		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1051); 1058 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 33 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
325		C <sub>65</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1053); 1060 (M+Li <sup>+</sup> )
326		C <sub>64</sub> H <sub>99</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1091); 1098 (M+Li <sup>+</sup> )
327		C <sub>63</sub> H <sub>100</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> (1024); 1031 (M+Li <sup>+</sup> )
328		C <sub>68</sub> H <sub>103</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1073); 1080 (M+Li <sup>+</sup> )
329		C <sub>70</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (1099); 1106 (M+Li <sup>+</sup> )

## Ejemplo 330



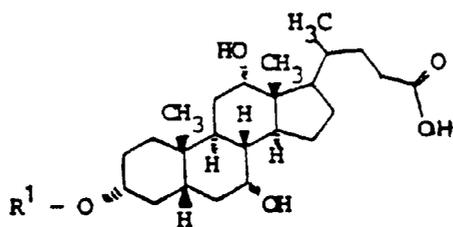
Se disolvieron 10 g (17 mmol) del compuesto del "Ejemplo 1" en 10 ml de etanol, se añadieron 50 ml de una lejía de sosa 1 molar y se agitaron durante 2 h a la temperatura ambiente, a continuación se agitaron intensamente durante 15 minutos con 100 g de dihidrógenofosfato de sodio, y se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y etanol = 5/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>).

La separación del disolvente por evaporación, la trituración con diisopropiléter, y la filtración con succión proporcionaron 9,08 g (15,8 mmol, 93%) del compuesto del "Ejemplo 330".

$C_{37}H_{50}O_5$  (574), MS(FAB, 2-NBA/LiCl): 581 (M+Li<sup>+</sup>)

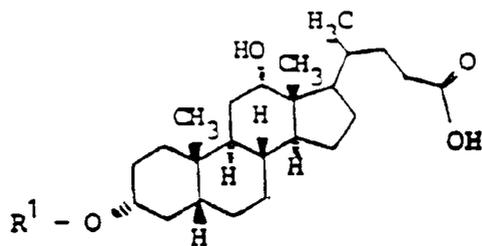
Por analogía al Ejemplo 330 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 34-37.

TABLA 34



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
339		$C_{31}H_{46}O_4$ (482); 489(M+Li <sup>+</sup> )
340		$C_{43}H_{54}O_4$ (634); 641(M+Li <sup>+</sup> )
341		$C_{31}H_{45}ClO_4$ (516); 523(M+Li <sup>+</sup> )
342		$C_{33}H_{50}O_4$ (510); 517(M+Li <sup>+</sup> )
343		$C_{31}H_{44}Cl_2O_4$ (550); 557(M+Li <sup>+</sup> )
344		$C_{32}H_{48}O_5$ (512); 519(M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 35



5

10

15

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
339		$C_{31}H_{46}O_4$ (482); 489 (M+Li <sup>+</sup> )
340		$C_{43}H_{54}O_4$ (634); 641 (M+Li <sup>+</sup> )
341		$C_{31}H_{45}ClO_4$ (516); 523 (M+Li <sup>+</sup> )
342		$C_{33}H_{50}O_4$ (510); 517 (M+Li <sup>+</sup> )
343		$C_{31}H_{44}Cl_2O_4$ (550); 557 (M+Li <sup>+</sup> )
344		$C_{32}H_{48}O_5$ (512); 519 (M+Li <sup>+</sup> )

50

55

60

## ES 2 096 614 T3

TABLA 35 (continuación)

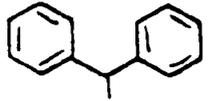
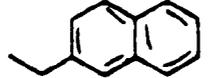
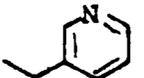
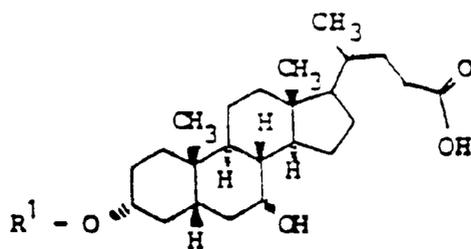
Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
345		$C_{30}H_{45}NO_4(483); 490(M+Li^+)$
346		$C_{35}H_{48}O_4(522); 529(M+Li^+)$
347		$C_{37}H_{50}O_4(558); 565(M+Li^+)$

TABLA 36



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
348		C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> (482); 489(M+Li <sup>+</sup> )
349		C <sub>43</sub> H <sub>54</sub> O <sub>4</sub> (634); 641(M+Li <sup>+</sup> )
350		C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> ClO <sub>4</sub> (516); 523(M+Li <sup>+</sup> )
351		C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> (510); 517(M+Li <sup>+</sup> )
352		C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (550); 557(M+Li <sup>+</sup> )
353		C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub> (512); 519(M+Li <sup>+</sup> )

## ES 2 096 614 T3

TABLA 36 (continuación)

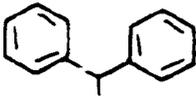
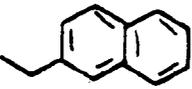
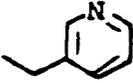
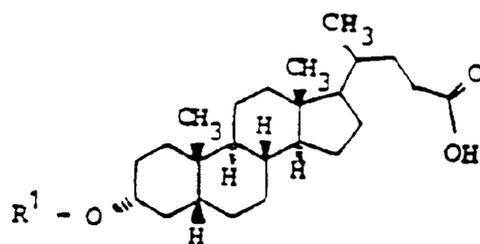
5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	354		$C_{30}H_{45}NO_4(483); 490(M+Li^+)$
15	355		$C_{35}H_{48}O_4(522); 529(M+Li^+)$
20	356		$C_{37}H_{50}O_4(558); 565(M+Li^+)$
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			

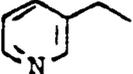
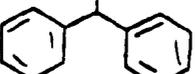
TABLA 37



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
20 357		$C_{31}H_{46}O_3(466); 473(M+Li^+)$
25 358		$C_{43}H_{54}O_3(618); 625(M+Li^+)$
30 359		$C_{31}H_{45}ClO_3(500); 507(M+Li^+)$
35 360		$C_{33}H_{50}O_3(494); 501(M+Li^+)$
40 361		$C_{31}H_{44}Cl_2O_3(534); 541(M+Li^+)$
45 362		$C_{32}H_{48}O_4(496); 503(M+Li^+)$

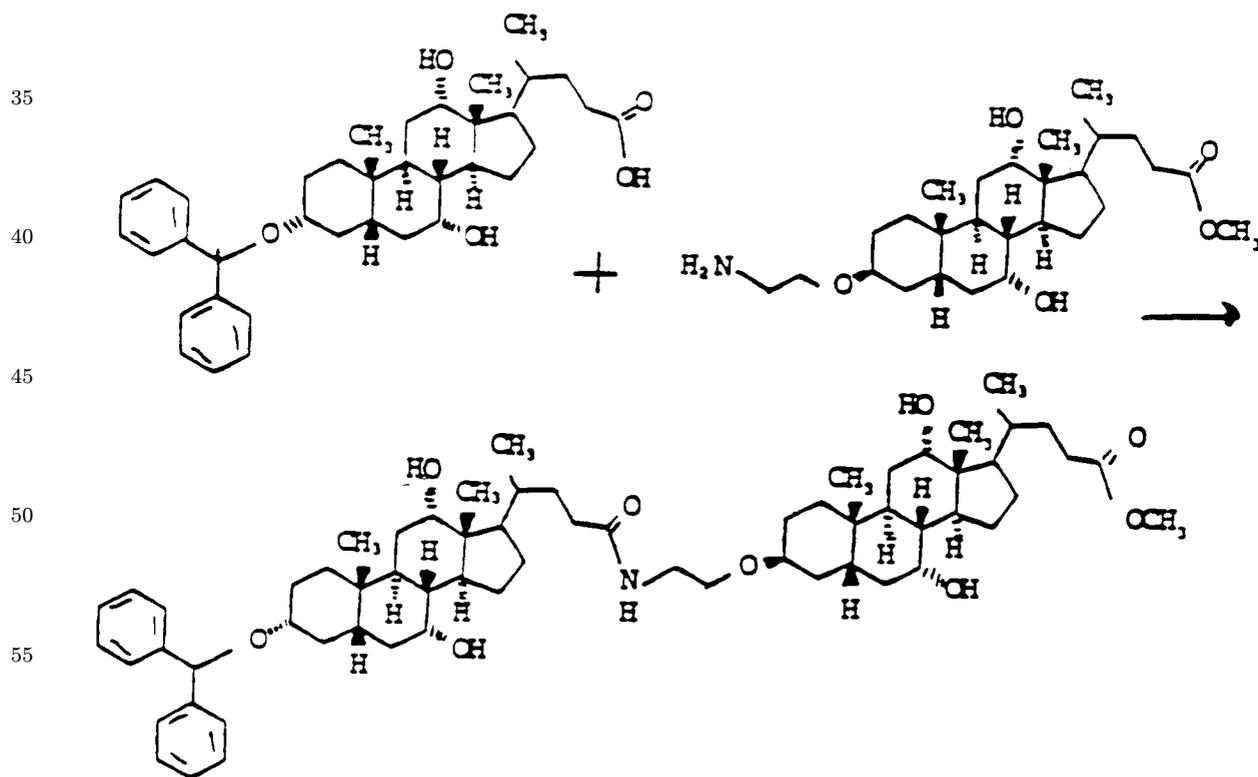
60

TABLA 37 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	363		$C_{30}H_{45}NO_3$ (467); 474(M+Li <sup>+</sup> )
15	364		$C_{35}H_{48}O_3$ (506); 513(M+Li <sup>+</sup> )
20	365		$C_{37}H_{50}O_3$ (542); 549(M+Li <sup>+</sup> )

Ejemplo 366

30 Etapa a)



Se dispusieron previamente 574 mg (1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 330" disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de trietilamina y se les añadieron por inyección, a 0°C, 108  $\mu$ l (1,1 mmol) de

éster etílico de ácido clorofórmico. Se dejó en agitación durante 15 minutos a 0°C, y a continuación se añadieron 465 mg (1 mmol) del compuesto del “Ejemplo 139” en estado sólido.

Se dejó en agitación durante 4 h a la temperatura ambiente.

5

La solución de reacción se batió enérgicamente durante 10 minutos con 10 ml de ácido clorhídrico 1 molar, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>).

10

La separación por evaporación del disolvente y la cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 9/1) proporcionaron 755 mg (0,74 mmol, 74%) del compuesto del “Ejemplo 366”.

C<sub>64</sub>H<sub>95</sub>NO<sub>9</sub> (1.021), MS(FAB, 3-NBA/LiCl): 1.028 (M+Li<sup>+</sup>)

15

Etapa b) *Saponificación*

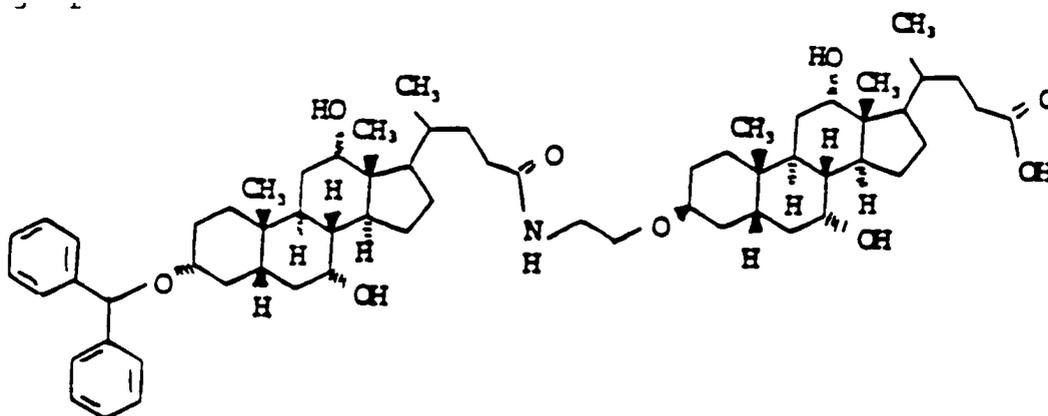
Ejemplo 367

20

25

30

35



Se agitaron a la temperatura ambiente durante 1,5 h 715 mg (0,7 mmol) del compuesto del “Ejemplo 366” con 10 ml de etanol y 5 ml de una lejía de sosa 1 molar durante 1,5 h a la temperatura ambiente, a continuación se batieron intensamente durante 10 minutos con 10 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>).

40

La separación por evaporación del disolvente, la trituración con diisopropil-éter y la filtración con succión proporcionaron 670 mg (0,67 mmol, 95%) del compuesto del “Ejemplo 367”.

45

C<sub>63</sub>H<sub>93</sub>NO<sub>9</sub> (1.007), MS(FAB, 3-NBA/LiCl): 1.014 (M+Li<sup>+</sup>)

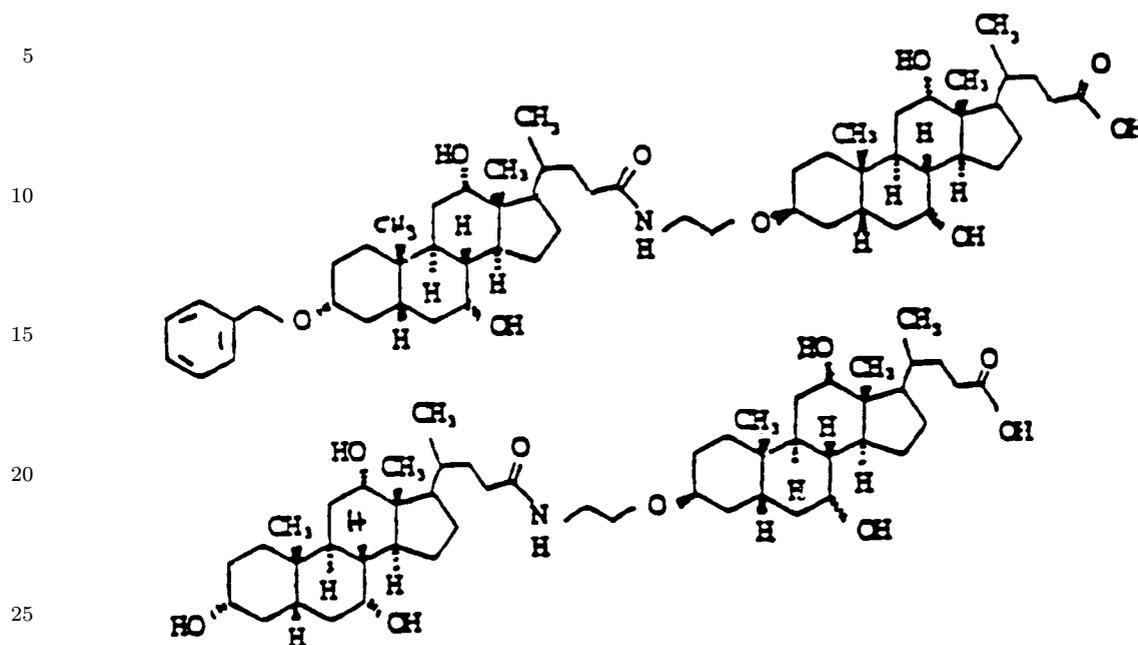
Por analogía a los Ejemplos 325 y 326 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 35.

50

55

60

## Ejemplo 368



30 Se disolvieron 1.024 mg (1,1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 328" en 5 ml de etanol, se añadieron 200 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agitaron durante 1 h a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno.

35 Para el tratamiento, el catalizador fue separado por filtración y el material filtrado fue concentrado por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 1/1) proporcionó 780 mg (0,92 mmol, 84%) del compuesto del "Ejemplo 490".

$C_{50}H_{83}NO_9$  (841), MS (FAB, 3-NBA/LiCl); 848 ( $M+Li^+$ )

40 Por analogía a los Ejemplos 366 y 367 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 38.

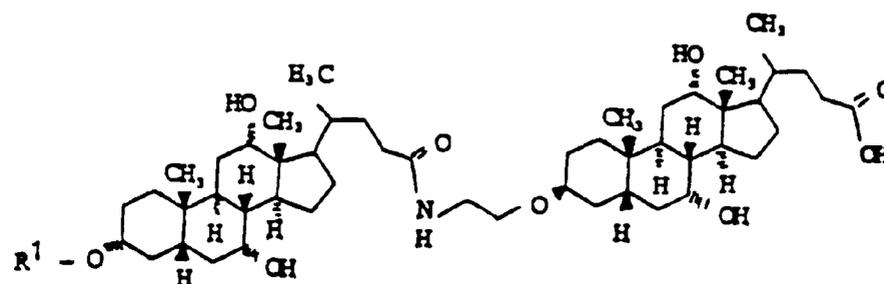
45

50

55

60

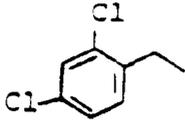
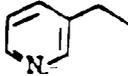
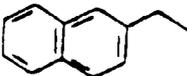
TABLA 38



Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
369		$C_{57}H_{89}NO_9$ (931); 938 (M+Li <sup>+</sup> )
370		$C_{69}H_{97}NO_9$ (1083); 1090 (M+Li <sup>+</sup> )
371		$C_{57}H_{88}ClNO_9$ (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )
372		$C_{59}H_{93}NO_9$ (959); 966 (M+Li <sup>+</sup> )
373		$C_{58}H_{91}NO_{10}$ (961); 968 (M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 38 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
374		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>9</sub> (999); 1006(M+Li <sup>+</sup> )
375		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (932); 939(M+Li <sup>+</sup> )
376		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>9</sub> (981); 988(M+Li <sup>+</sup> )

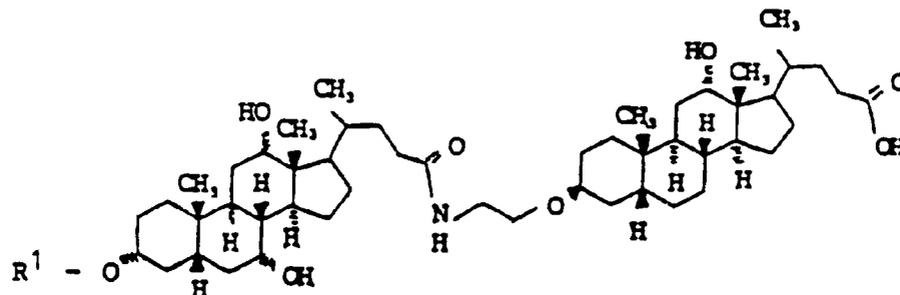
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 39.

TABLA 39

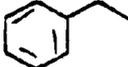
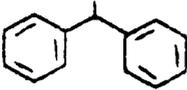
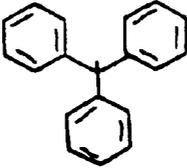
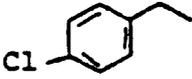
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
377	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>8</sub> (825); 832 (M+Li <sup>+</sup> )
378		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>8</sub> (915); 922 (M+Li <sup>+</sup> )
379		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>8</sub> (991); 998 (M+Li <sup>+</sup> )
380		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>8</sub> (1067); 1074 (M+Li <sup>+</sup> )
381		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>8</sub> (949); 956 (M+Li <sup>+</sup> )

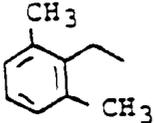
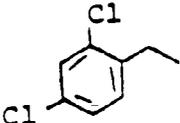
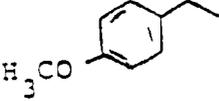
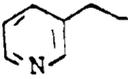
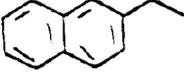
50

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 39 (continuación)

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
382		$C_{58}H_{94}NO_8(943); 950(M+Li^+)$
383		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_8(983); 990(M+Li^+)$
384		$C_{58}H_{91}NO_9(945); 952(M+Li^+)$
385		$C_{56}H_{88}N_2O_8(916); 923(M+Li^+)$
386		$C_{61}H_{91}NO_8(965); 972(M+Li^+)$

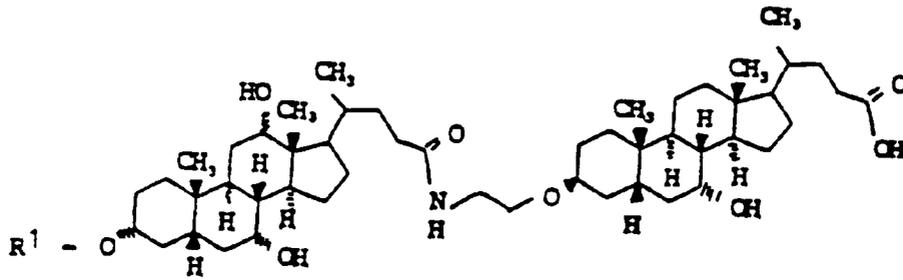
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 40.

TABLA 40

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

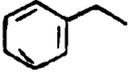
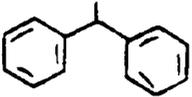
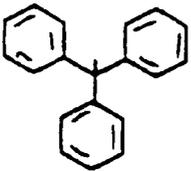
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
387	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>8</sub> (825); 832 (M+Li <sup>+</sup> )
388		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>8</sub> (915); 922 (M+Li <sup>+</sup> )
389		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>8</sub> (991); 998 (M+Li <sup>+</sup> )
390		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>8</sub> (1067); 1074 (M+Li <sup>+</sup> )
391		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>8</sub> (949); 956 (M+Li <sup>+</sup> )

TABLA 40 (continuación)

Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
392		$C_{59}H_{94}NO_8$ (943); 950 (M+Li <sup>+</sup> )
393		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_8$ (983); 990 (M+Li <sup>+</sup> )
394		$C_{58}H_{91}NO_9$ (945); 952 (M+Li <sup>+</sup> )
395		$C_{56}H_{88}N_2O_8$ (916); 923 (M+Li <sup>+</sup> )
396		$C_{61}H_{91}NO_9$ (965); 972 (M+Li <sup>+</sup> )

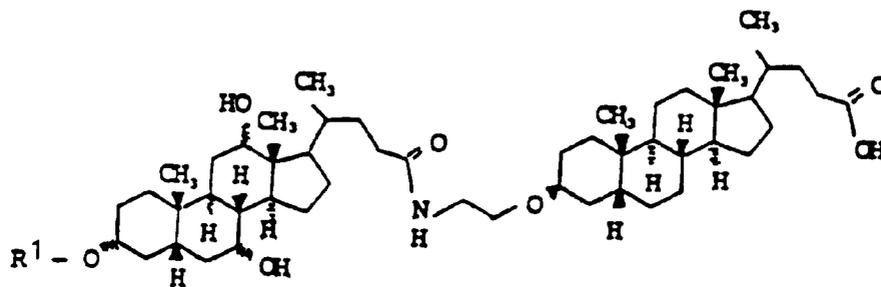
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 41.

TABLA 41

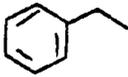
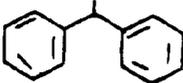
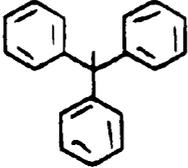
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
397	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809); 816(M+Li <sup>+</sup> )
398		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899); 906(M+Li <sup>+</sup> )
399		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975); 982(M+Li <sup>+</sup> )
400		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051); 1058(M+Li <sup>+</sup> )
401		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 41 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	402.		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (927); 934(M+Li <sup>+</sup> )
15	403		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967); 974(M+Li <sup>+</sup> )
20	404		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929); 936(M+Li <sup>+</sup> )
25	405		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900); 907(M+Li <sup>+</sup> )
30	406		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

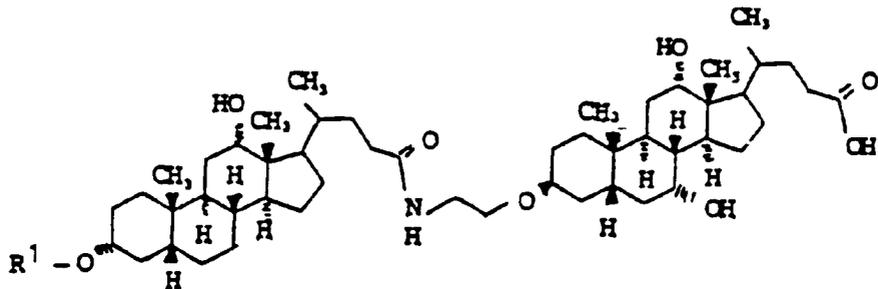
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 42.

TABLA 42

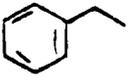
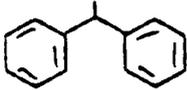
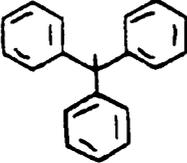
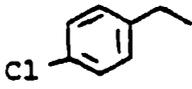
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
407	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>8</sub> (825); 832(M+Li <sup>+</sup> )
408		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>8</sub> (915); 922(M+Li <sup>+</sup> )
409		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>8</sub> (991); 998(M+Li <sup>+</sup> )
410		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>8</sub> (1067); 1074(M+Li <sup>+</sup> )
411		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>8</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )

50

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 42 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	412		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>8</sub> (943); 950(M+Li <sup>+</sup> )
15	413		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>8</sub> (983); 990(M+Li <sup>+</sup> )
20	414		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>9</sub> (945); 952(M+Li <sup>+</sup> )
25	415		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (916); 923(M+Li <sup>+</sup> )
35	416		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (965); 972(M+Li <sup>+</sup> )

40

45

50

55

60

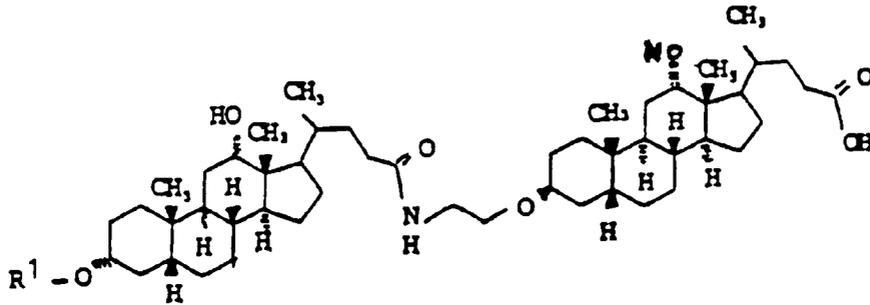
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 43.

TABLA 43

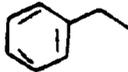
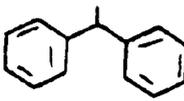
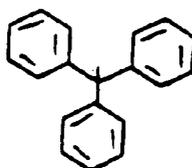
5

10

15



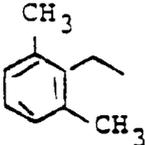
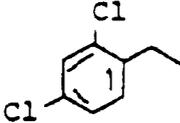
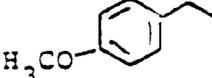
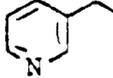
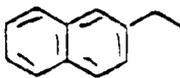
20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
417	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809); 816(M+Li <sup>+</sup> )
418		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899); 906(M+Li <sup>+</sup> )
419		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975); 982(M+Li <sup>+</sup> )
420		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051); 1058(M+Li <sup>+</sup> )
421		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

55

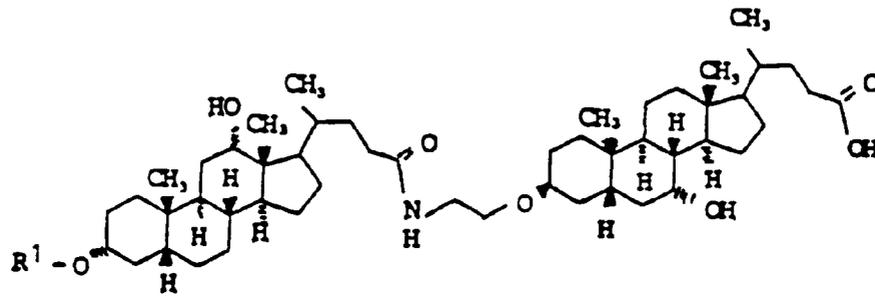
60

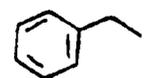
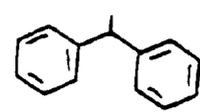
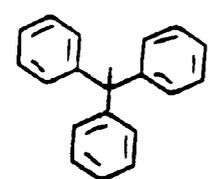
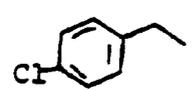
TABLA 43 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
422		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (927); 934(M+Li <sup>+</sup> )
423		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967); 974(M+Li <sup>+</sup> )
424		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929); 936(M+Li <sup>+</sup> )
425		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900); 907(M+Li <sup>+</sup> )
426		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 44.

TABLA 44



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
427	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809); 816(M+Li <sup>+</sup> )
428		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899); 906(M+Li <sup>+</sup> )
429		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975); 982(M+Li <sup>+</sup> )
430		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051); 1058(M+Li <sup>+</sup> )
431		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 44 (continuación)

5	Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	432		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (927); 934(M+Li <sup>+</sup> )
15	433		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967); 974(M+Li <sup>+</sup> )
20	434		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929); 936(M+Li <sup>+</sup> )
25	435		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900); 907(M+Li <sup>+</sup> )
35	436		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )

40

45

50

55

60

ES 2 096 614 T3

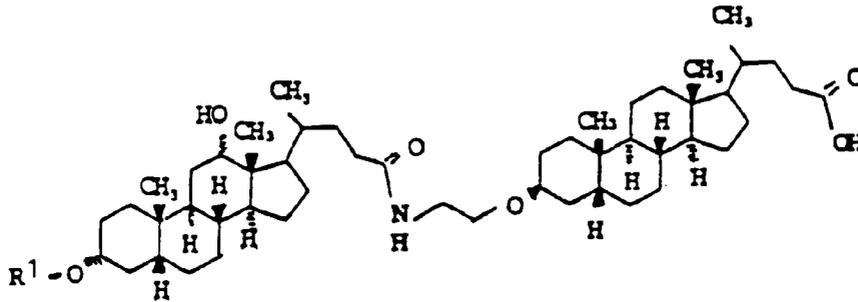
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 45.

TABLA 45

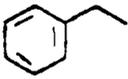
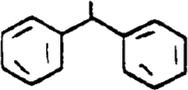
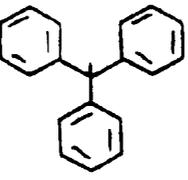
5

10

15



20

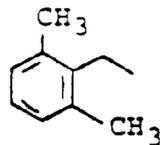
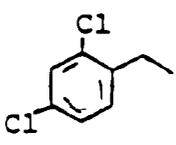
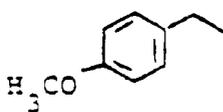
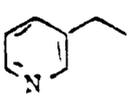
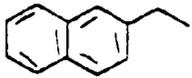
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
437	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>6</sub> (793); 800(M+Li <sup>+</sup> )
438		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>6</sub> (883); 890(M+Li <sup>+</sup> )
439		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>6</sub> (959); 966(M+Li <sup>+</sup> )
440		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>6</sub> (1035); 1042(M+Li <sup>+</sup> )
441		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>6</sub> (917); 924(M+Li <sup>+</sup> )

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 45 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	442		$C_{59}H_{94}NO_6$ (911); 918 (M+Li <sup>+</sup> )
15	443		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_6$ (951); 958 (M+Li <sup>+</sup> )
20	444		$C_{58}H_{91}NO_7$ (913); 920 (M+Li <sup>+</sup> )
25	445		$C_{56}H_{88}N_2O_6$ (884); 891 (M+Li <sup>+</sup> )
30	446		$C_{61}H_{91}NO_6$ (933); 940 (M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

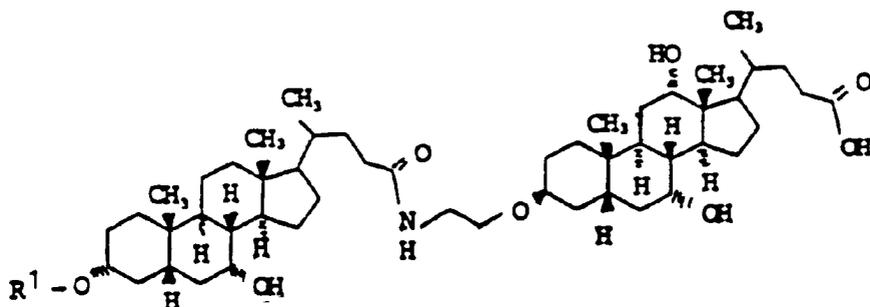
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 46.

TABLA 46

5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

25

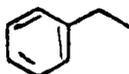
447

H

C<sub>50</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>9</sub>(825); 832(M+Li<sup>+</sup>)

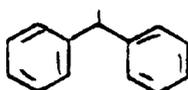
30

448

C<sub>57</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>8</sub>(915); 922(M+Li<sup>+</sup>)

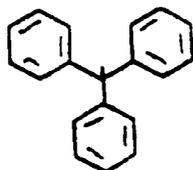
35

449

C<sub>63</sub>H<sub>93</sub>NO<sub>8</sub>(991); 998(M+Li<sup>+</sup>)

40

450

C<sub>69</sub>H<sub>97</sub>NO<sub>8</sub>(1067); 1074(M+Li<sup>+</sup>)

45

451

C<sub>57</sub>H<sub>88</sub>ClNO<sub>8</sub>(949); 956(M+Li<sup>+</sup>)

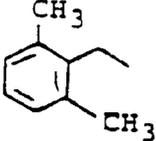
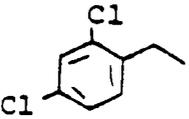
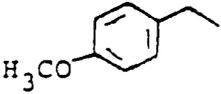
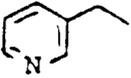
50

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 46 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
452		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>8</sub> (943); 950(M+Li <sup>+</sup> )
453		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>8</sub> (983); 990(M+Li <sup>+</sup> )
454		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>9</sub> (945); 952(M+Li <sup>+</sup> )
455		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (916); 923(M+Li <sup>+</sup> )
456		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (965); 972(M+Li <sup>+</sup> )

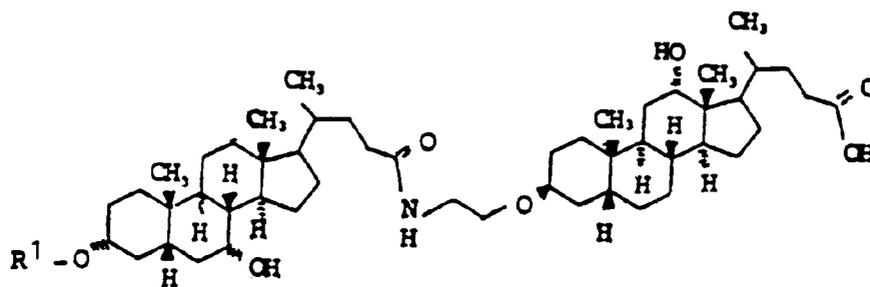
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 47.

TABLA 47

5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

25

457	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809); 816(M+Li <sup>+</sup> )
-----	---	--

30

458		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899); 906(M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	--

35

459		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975); 982(M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	--

40

460		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051); 1058(M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	--

45

50

461		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	--

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 47 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
5		
10		$C_{59}H_{94}NO_7(927); 934(M+Li^+)$
15		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_7(967); 974(M+Li^+)$
20		
25		$C_{58}H_{91}NO_8(929); 936(M+Li^+)$
30		
35		$C_{56}H_{88}N_2O_7(900); 907(M+Li^+)$
40		
45		
50		
55		
60		$C_{61}H_{91}NO_7(949); 956(M+Li^+)$

ES 2 096 614 T3

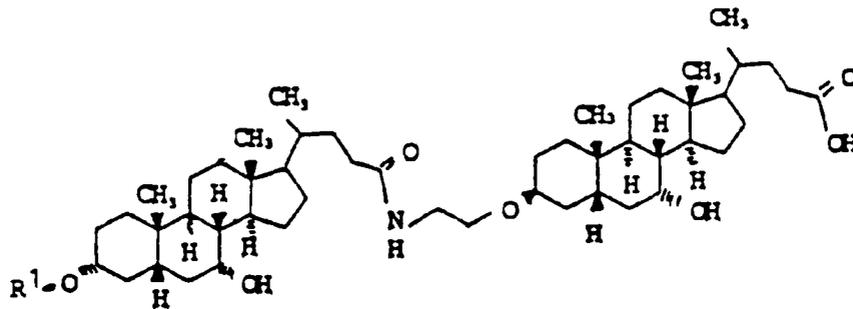
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 48.

TABLA 48

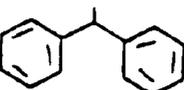
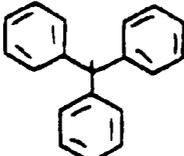
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
467	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809); 816(M+Li <sup>+</sup> )
468		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899); 906(M+Li <sup>+</sup> )
469		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975); 982(M+Li <sup>+</sup> )
470		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051); 1058(M+Li <sup>+</sup> )
471		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

55

60

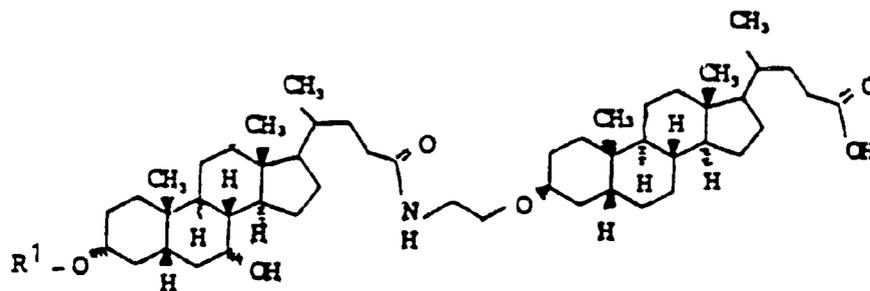
ES 2 096 614 T3

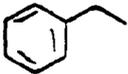
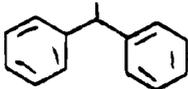
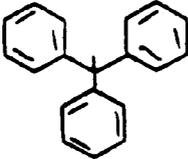
TABLA 48 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
472		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (927); 934(M+Li <sup>+</sup> )
473		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967); 974(M+Li <sup>+</sup> )
474		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929); 936(M+Li <sup>+</sup> )
475		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900); 907(M+Li <sup>+</sup> )
476		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 49.

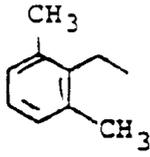
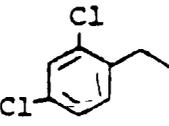
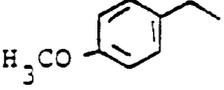
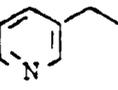
TABLA 49



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
477	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>6</sub> (793); 800(M+Li <sup>+</sup> )
478		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>6</sub> (883); 890(M+Li <sup>+</sup> )
479		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>6</sub> (959); 966(M+Li <sup>+</sup> )
480		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>6</sub> (1035); 1042(M+Li <sup>+</sup> )
481		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>6</sub> (917); 924(M+Li <sup>+</sup> )

ES 2 096 614 T3

TABLA 49 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	482		$C_{59}H_{94}NO_6(911); 918(M+Li^+)$
15	483		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_6(951); 958(M+Li^+)$
20	484		$C_{58}H_{91}NO_7(913); 920(M+Li^+)$
25	485		$C_{56}H_{88}N_2O_6(884); 891(M+Li^+)$
35	486		$C_{61}H_{91}NO_6(933); 940(M+Li^+)$

40

45

50

55

60

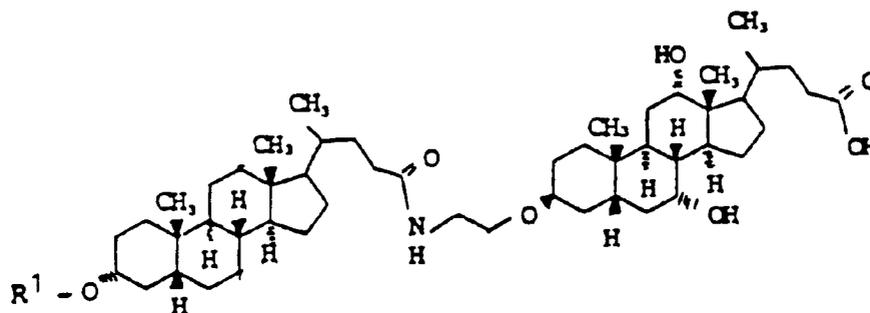
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 50.

TABLA 50

5

10

15



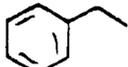
20

Ej.  $R^1$  MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)

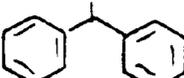
25

487 H  $C_{50}H_{83}NO_7(809)$ ;  $816(M+Li^+)$

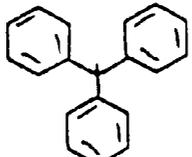
30

488   $C_{57}H_{89}NO_7(899)$ ;  $906(M+Li^+)$

35

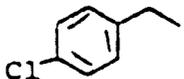
489   $C_{63}H_{93}NO_7(975)$ ;  $982(M+Li^+)$

40

490   $C_{69}H_{97}NO_7(1051)$ ;  $1058(M+Li^+)$

45

50

491   $C_{57}H_{88}ClNO_7(933)$ ;  $940(M+Li^+)$

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 50 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
492		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (927); 934(M+Li <sup>+</sup> )
493		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967); 974(M+Li <sup>+</sup> )
494		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929); 936(M+Li <sup>+</sup> )
495		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900); 907(M+Li <sup>+</sup> )
496		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949); 956(M+Li <sup>+</sup> )

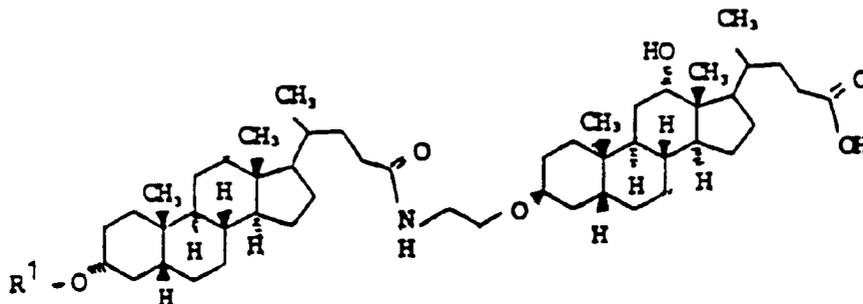
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 51.

TABLA 51

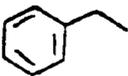
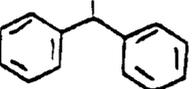
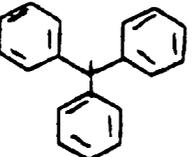
5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
497	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>6</sub> (793); 800 (M+Li <sup>+</sup> )
498		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>6</sub> (883); 890 (M+Li <sup>+</sup> )
499		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>6</sub> (959); 966 (M+Li <sup>+</sup> )
500		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>6</sub> (1035); 1042 (M+Li <sup>+</sup> )
501		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>6</sub> (917); 924 (M+Li <sup>+</sup> )

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 51 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
502		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>6</sub> (911); 918(M+Li <sup>+</sup> )
503		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub> (951); 958(M+Li <sup>+</sup> )
504		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (913); 920(M+Li <sup>+</sup> )
505		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (884); 891(M+Li <sup>+</sup> )
506		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>6</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

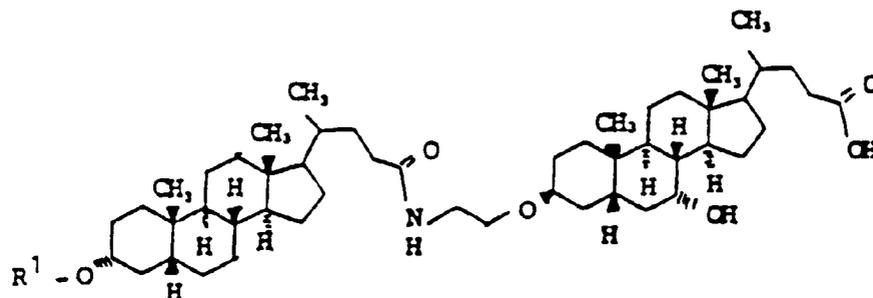
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 52.

TABLA 52

5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

25

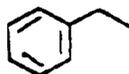
507

H

C<sub>50</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>6</sub>(793); 800(M+Li<sup>+</sup>)

30

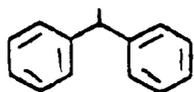
508



C<sub>57</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>6</sub>(883); 890(M+Li<sup>+</sup>)

35

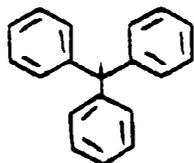
509



C<sub>63</sub>H<sub>93</sub>NO<sub>6</sub>(959); 966(M+Li<sup>+</sup>)

40

510

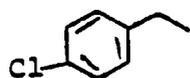


C<sub>69</sub>H<sub>97</sub>NO<sub>6</sub>(1035); 1042(M+Li<sup>+</sup>)

45

50

511



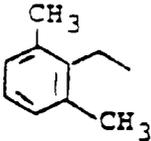
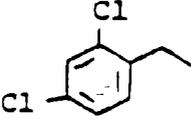
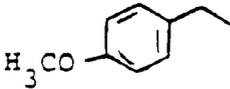
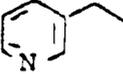
C<sub>57</sub>H<sub>88</sub>ClNO<sub>6</sub>(917); 924(M+Li<sup>+</sup>)

55

60

ES 2 096 614 T3

TABLA 52 (continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
512		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>6</sub> (911); 918(M+Li <sup>+</sup> )
513		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>6</sub> (951); 958(M+Li <sup>+</sup> )
514		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (913); 920(M+Li <sup>+</sup> )
515		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (884); 891(M+Li <sup>+</sup> )
516		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>6</sub> (933); 940(M+Li <sup>+</sup> )

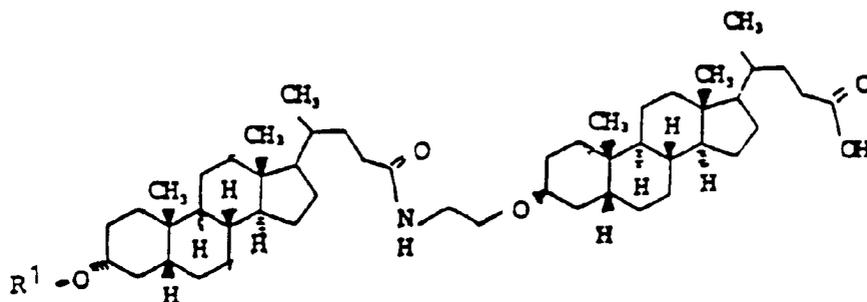
Por analogía a los Ejemplos 366, 367 y 368 se obtuvieron los compuestos de la Tabla 53.

TABLA 53

5

10

15



20

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
-----	----------------	----------------------------

25

517	H <sup>+</sup>	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>5</sub> (777); 784 (M+Li <sup>+</sup> )
-----	----------------	---

30

518		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>5</sub> (867); 874 (M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	---

35

519		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>5</sub> (943); 950 (M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	---

40

520		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>5</sub> (1019); 1026 (M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	---

45

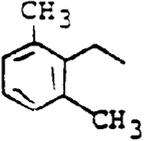
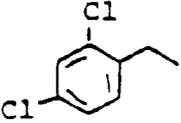
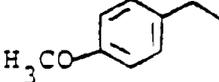
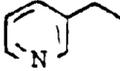
521		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>5</sub> (901); 908 (M+Li <sup>+</sup> )
-----	--	---

55

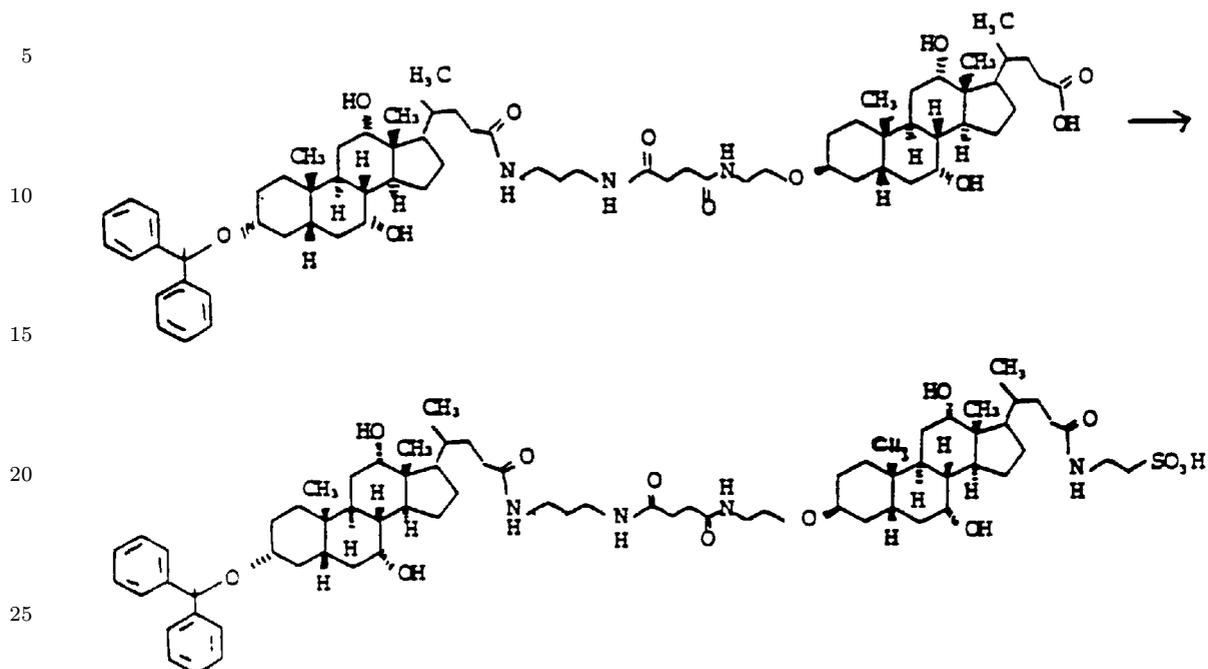
60

ES 2 096 614 T3

TABLA 53 (continuación)

5	Ej.	$R^1$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
10	522		$C_{59}H_{94}NO_5$ (895); 902(M+Li <sup>+</sup> )
15	523		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_5$ (935); 942(M+Li <sup>+</sup> )
20	524		$C_{58}H_{91}NO_6$ (897); 904(M+Li <sup>+</sup> )
25	525		$C_{56}H_{88}N_2O_5$ (868); 875(M+Li <sup>+</sup> )
30	526		$C_{61}H_{91}NO_5$ (917); 924(M+Li <sup>+</sup> )
40			
45			
50			
55			
60			

## Ejemplo 527



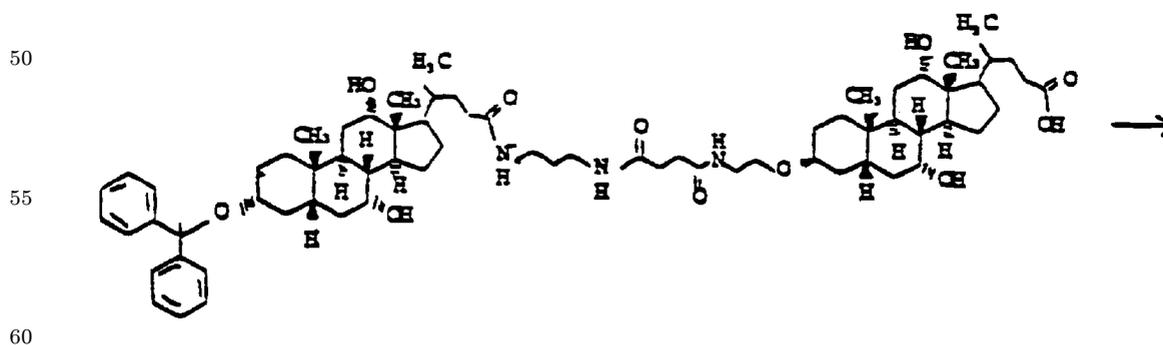
30 Se dispusieron previamente 116 mg (0,1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 170" en 5 ml de tetrahydrofurano, se añadieron por inyección 28,2  $\mu$ l (0,2 mmol) de trietilamina, se enfriaron a 0°C, se añadieron por inyección 14,5  $\mu$ l (0,15 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico, se agitó durante 15 minutos a la temperatura ambiente, a continuación se añadieron gota a gota 44 mg (0,35 mmol) de taurina disueltos en 3 ml de lejía de sosa 0,1 molar, se agitaron durante 1 h a la temperatura ambiente, se batió durante

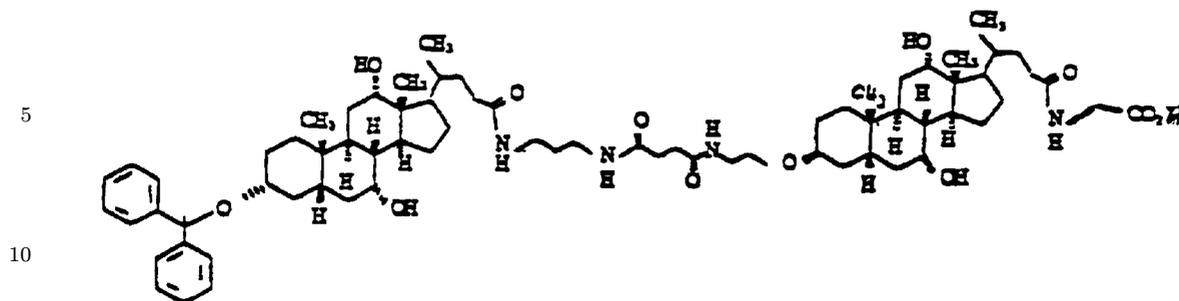
35 10 minutos con 10 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y etanol 4/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>) y concentradas por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/2) proporcionó 76 mg (0,06 mmol, 60%) del compuesto del "Ejemplo 527".

40 C<sub>72</sub>H<sub>110</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>13</sub> (1.270), MS(FAB,3-NBA/LiI); 1277 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía al Ejemplo 527 los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 18-33 se transformaron en conjugados con taurina.

## 45 Ejemplo 528





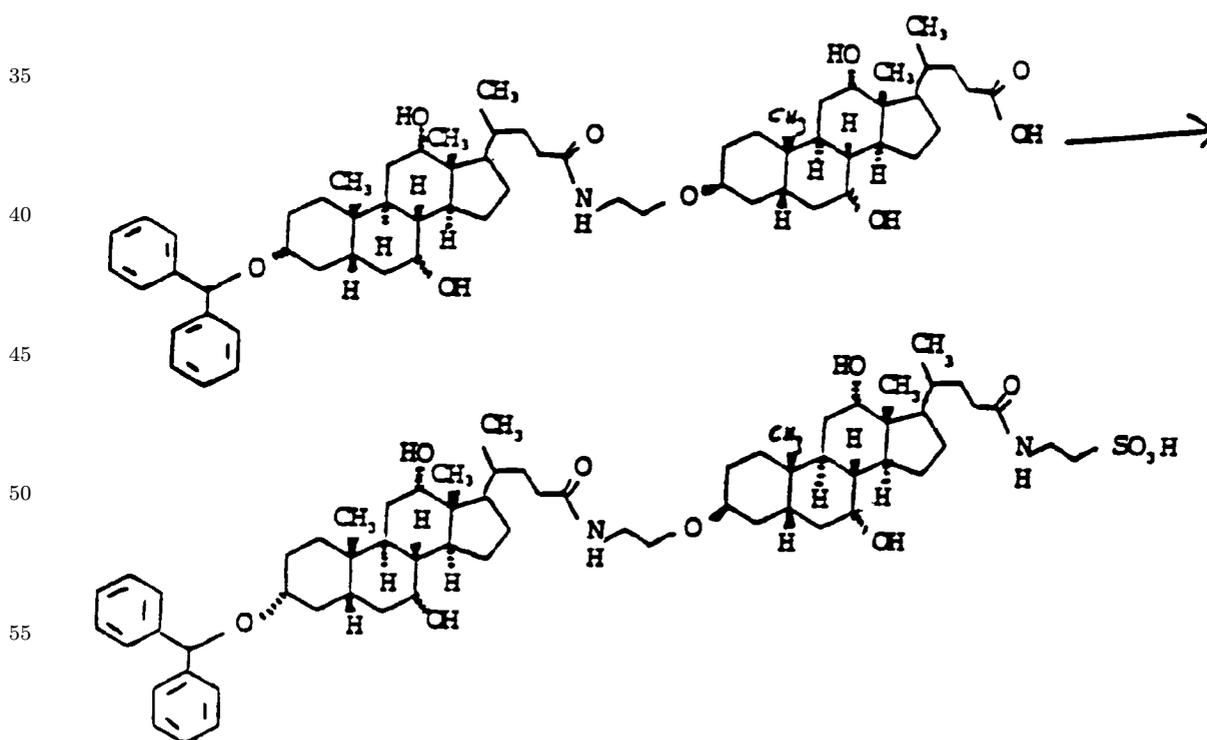
15 Se dispusieron previamente 116 mg (0,1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 170" en 5 ml de tetrahydrofurano, se añadieron por inyección 28,2  $\mu$ l (0,2 mmol) de trietilamina, se enfriaron a 0°C, se añadieron por inyección 14,5  $\mu$ l (0,15 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico, se agitaron durante 15 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 26,5 mg (0,35 mmol) de glicina, disueltos en 3 ml de lejía de sosa 0,1 molar. Luego se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente, se

20 batió durante 10 minutos con 10 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y etanol 4/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>) y concentradas por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/2 proporcionó 74 mg (0,0606 mmol, 60,6%) del compuesto del "Ejemplo 528".

25 C<sub>72</sub>H<sub>108</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> (1.220), MS(FAB,3-NBA/LiI); 1277 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía al Ejemplo 528, los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 18-33 se transformaron en conjugados con glicina.

30 Ejemplo 529



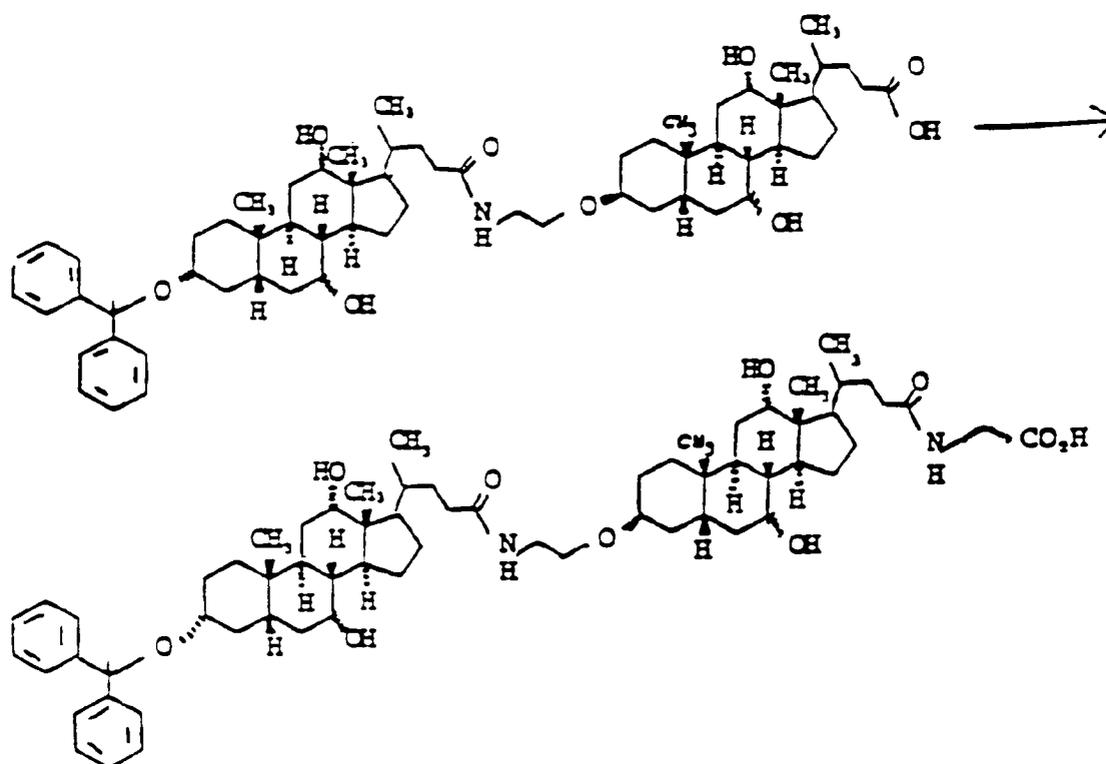
Se dispusieron previamente 202 mg (0,2 mmol) del compuesto del "Ejemplo 367" en 10 ml de tetrahydrofurano, se añadieron por inyección 56,5  $\mu$ l (0,4 mmol) de trietilamina, se enfriaron a 0°C, se añadieron

por inyección 29  $\mu\text{l}$  (0,3 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico, se agitaron durante 15 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 88 mg (0,7 mmol) de taurina, disueltos en 6 ml de lejía de sosa 0,1 molar. Se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente, se batió durante 10 minutos con 20 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y etanol 4/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre  $\text{MgSO}_4$ ) y concentradas por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/2) proporcionó 194 mg (0,17 mmol, 87%) del compuesto del "Ejemplo 529".

$\text{C}_{65}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$  (1.114), MS(FAB,3-NBA/LiI); 1.121 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ )

Por analogía al Ejemplo 529 los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 18-33 se transformaron en conjugados con taurina.

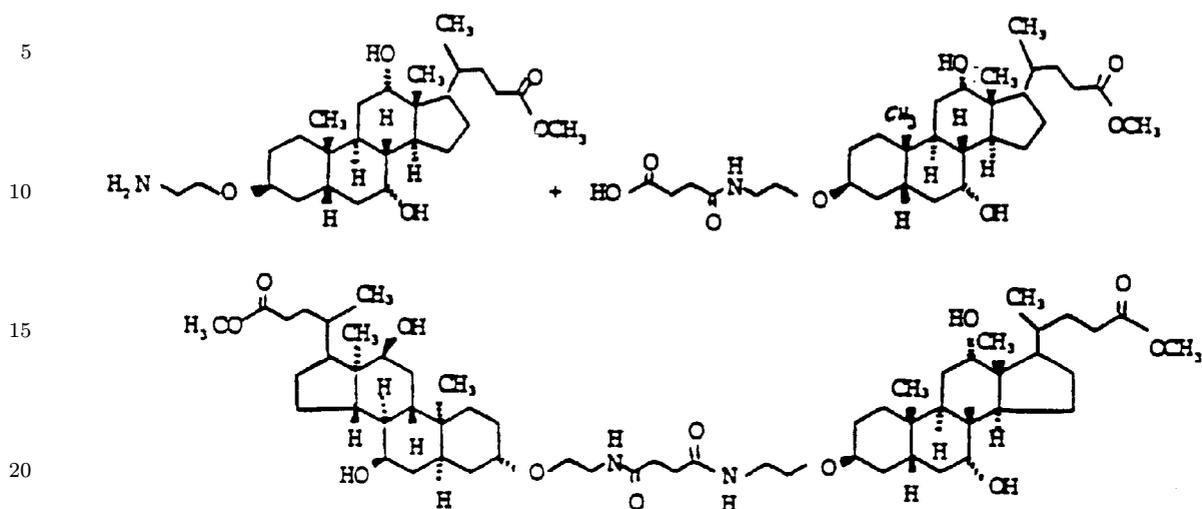
#### Ejemplo 530



Se dispusieron previamente 202 mg (0,2 mmol) del compuesto del "Ejemplo 367" en 10 ml de tetrahydrofurano, se añadieron por inyección 56,5  $\mu\text{l}$  (0,4 mmol) de trietilamina, se enfriaron a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron por inyección 29  $\mu\text{l}$  (0,3 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico, se agitaron durante 15 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se añadieron gota a gota 53 mg (0,7 mmol) de glicina, disueltos en 6 ml de lejía de sosa 0,1 molar. Se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente, se batió durante 10 minutos con 20 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y etanol 4/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre  $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron por evaporación. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y etanol = 3/2) proporcionó 181 mg (0,17 mmol, 85%) del compuesto del "Ejemplo 530".

Por analogía al Ejemplo 530, los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 38-53 se transformaron en conjugados con glicina.

## Ejemplo 531

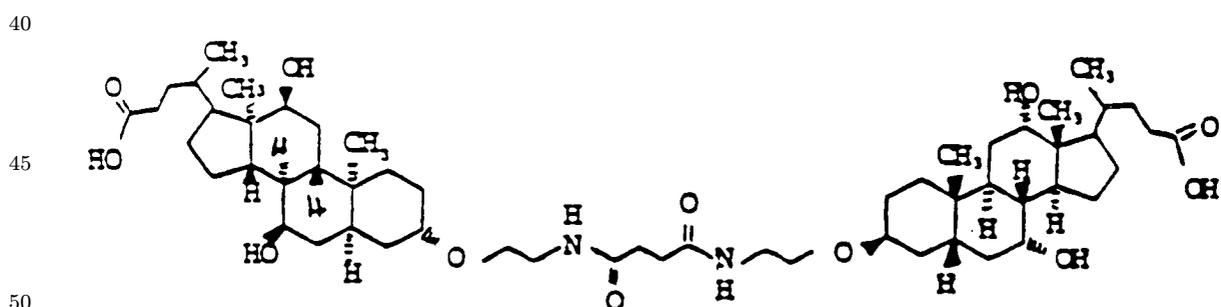


25 Se dispusieron previamente 565 mg (1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 165", disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de trietilamina, y se añadieron por inyección a 0°C 96  $\mu$ l (1 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se dejó en agitación durante 15 minutos a 0°C. A continuación, se añadieron gota a gota 465 mg (1 mmol) del compuesto del "Ejemplo 139", disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano. Se dejó en agitación durante 1,5 h a la temperatura ambiente. La solución de reacción fue vertida sobre ácido clorhídrico 1 molar, y luego extraída con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>). La separación del disolvente por evaporación y la cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (en una mezcla de acetato de etilo y metanol = 5/1) proporcionaron 608 mg (0,601 mmol, 60,1%) del compuesto del "Ejemplo 531".

35 C<sub>58</sub>H<sub>96</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> (1.012), MS(FAB,3-NBA/LiCl): 1.019 (M+Li<sup>+</sup>)

## Ejemplo 532

Etapa b)



55 Se disolvieron 300 mg (0,296 mmol) del compuesto del "Ejemplo 531" en 10 ml de etanol y se añadieron 3 ml de una lejía de sosa 1 molar, se agitaron durante 24 h a la temperatura ambiente, a continuación se batieron intensamente durante 15 minutos con 6 g de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo y etanol = 4/1 (3 veces). Las fases orgánicas reunidas fueron secadas (sobre MgSO<sub>4</sub>). La separación del disolvente por evaporación, la trituración con diisopropiléter y la filtración con succión proporcionaron 268 mg (0,272 mmol, 92%) del compuesto del "Ejemplo 532"

60 C<sub>56</sub>H<sub>92</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> (984), MS(FAB,3-NB/LiCl): 991 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía a los Ejemplos 531 y 532 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 54.

TABLA 54

5		
10		
15		
Ej.	$G^2$	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó Li)
20	<b>533</b>	$C_{56}H_{92}N_2O_{11}$ (968); 975 ( $M+Li^+$ )
25		
30		
35	<b>534</b>	$C_{56}H_{92}N_2O_{11}$ (968); 975 ( $M+Li^+$ )
40		
45		
50	<b>535</b>	$C_{56}H_{92}N_2O_{10}$ (952); 959 ( $M+Li^+$ )
55		
60		

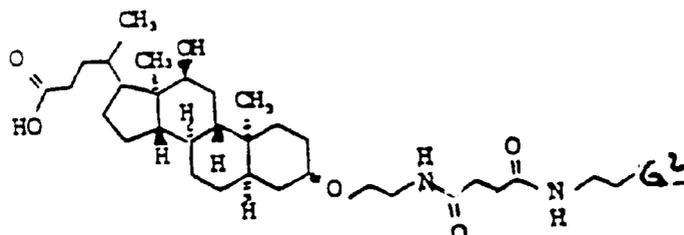
Por analogía a los Ejemplos 531 y 532 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 55.

TABLA 55

5

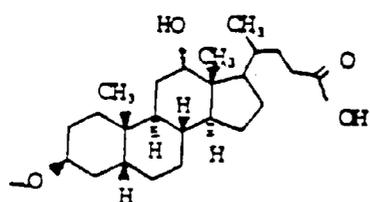
10

15



20

536

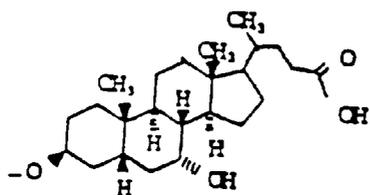


25

$\text{C}_{56}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{10}$  (952); 959 (M+Li<sup>+</sup>)

30

537

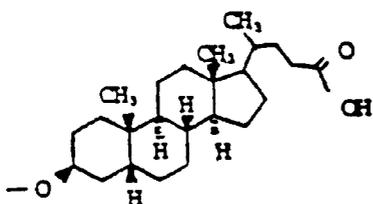


40

$\text{C}_{56}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{10}$  (952); 959 (M+Li<sup>+</sup>)

45

538



50

$\text{C}_{56}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_9$  (936); 943 (M+Li<sup>+</sup>)

55

60

Por analogía a los Ejemplos 531 y 532 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 56.

TABLA 56

5

10

15

20

25

30

35

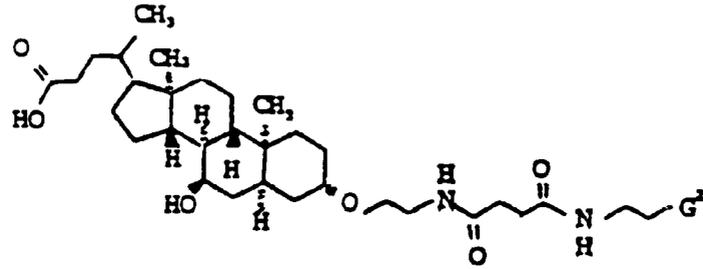
40

45

50

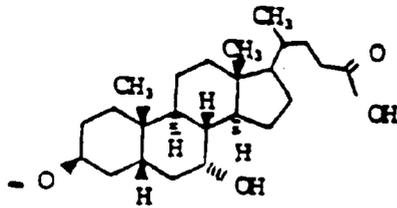
55

60



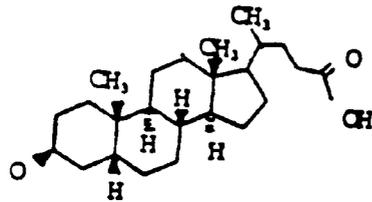
Ej.  $G^2$  MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó Li)

539



$C_{56}H_{92}N_2O_{10}$  (952); 959 (M+L1<sup>+</sup>)

540



$C_{56}H_{92}N_2O_9$  (936); 943 (M+L1<sup>+</sup>)

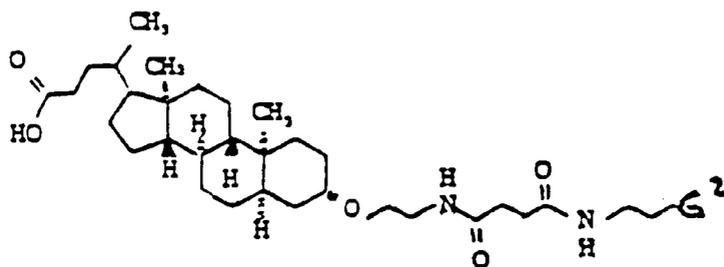
Por analogía a los Ejemplos 531 y 532 se obtuvo el compuesto del Ejemplo de la Tabla 57.

TABLA 57

5

10

15

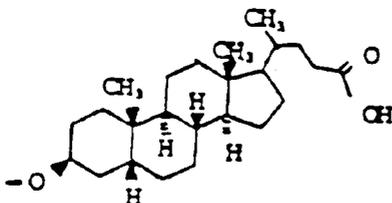


20

Ej.                                  G<sup>2</sup>                                  MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó Li)

25

541



C<sub>56</sub>H<sub>92</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (920); 927 (M+Li<sup>+</sup>)

30

35

40

45

50

55

60

Para la variación adicional del grupo X se prepararon los siguientes compuestos (L = H)

TABLA 58

5

10

15

20

25

30

35

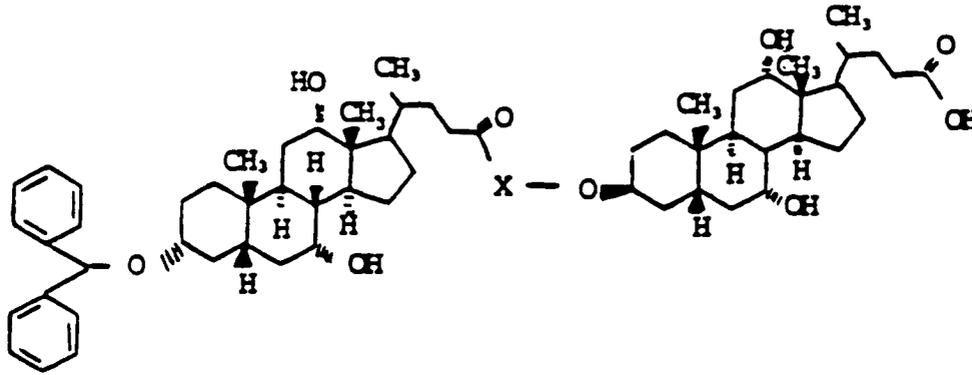
40

45

50

55

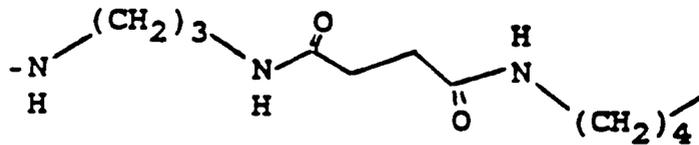
60



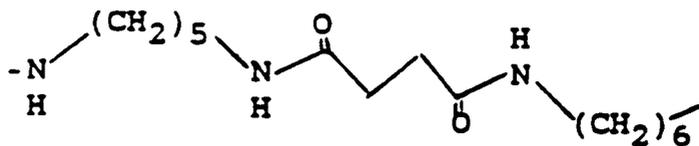
Ejemplo

X

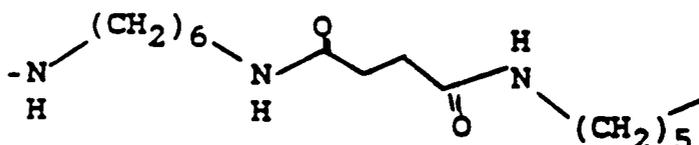
542



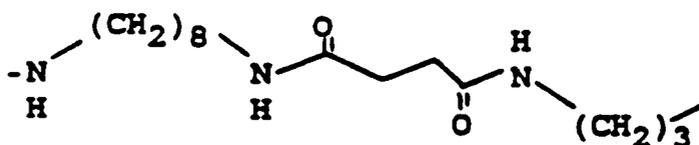
543



544



545



546

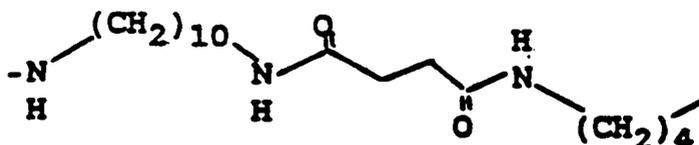
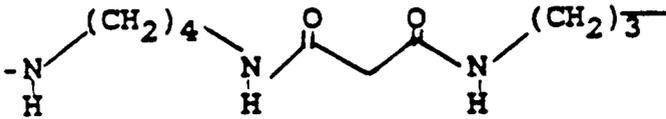
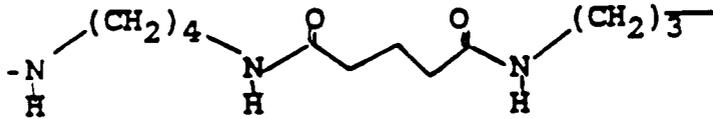
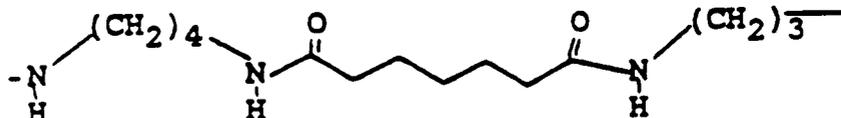


TABLA 58 (continuación)

Ejemplo	X
547	
548	
549	
550	
551	
552	
553	
554	enlace directo

TABLA 58 (continuación)

Ejemplo	X
5	
10	555 
15	556 
20	
25	557 
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	

ES 2 096 614 T3

La Tabla 59 muestra compuestos de la Tabla 58, en los cuales se han hecho variar adicionalmente L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub>.

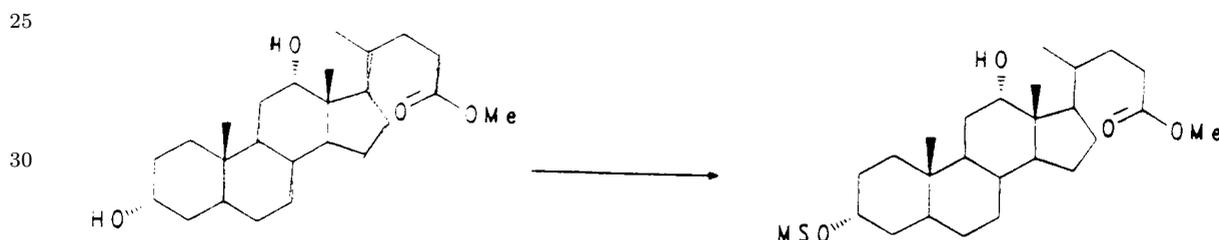
Ej.	X	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
558		H-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
559	"	CH <sub>3</sub> -	H-	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -
560	"	H-	H-	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
561	"	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-	
562	"	H-		
563	"	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
564	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub> -

La Tabla 60 muestra los valores de  $CI_{50}$  y de  $CI_{50} Na$  de algunos ácidos biliares dímeros:

TABLA 60

	Compuestos del Ejemplo	$CI_{50}$	$CI_{50}Na$
5	527	20	10
	191 (conjugado con taurina)	18	14
10	170	25	14
	528	26	16
	191 (conjugado con glicina)	27	18
	172 (conjugado con taurina)	32	20
	368 (conjugado con glicina)	48	16
15	368	45	18
	369 (conjugado con taurina)	50	18
	369	55	20
	191	58	29
20	531	>50	18
	532	30	10

Ejemplo 565

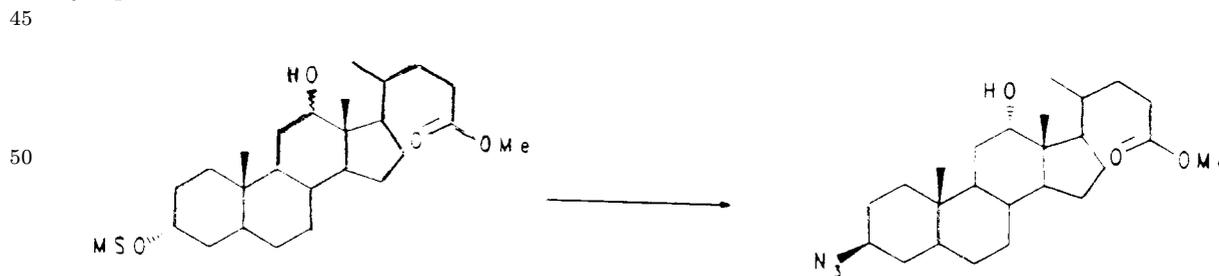


35 Se disolvieron 50 g (123 mmol) de éster metílico de ácido desoxicólico en 300 ml de piridina y se enfriaron a 5°C. Mediando agitación se añadieron gota a gota 15 ml (193 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y a continuación se agitaron a la temperatura ambiente durante 12 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica, se cromatografió sobre gel de sílice (en acetato de etilo). Rendimiento 29,5 g (49%) del compuesto del “Ejemplo 565”.

40

$C_{26}H_{44}O_6S$  (484), MS(FAB,3-NBA/LiCl): 491 (M+Li<sup>+</sup>)

Ejemplo 566

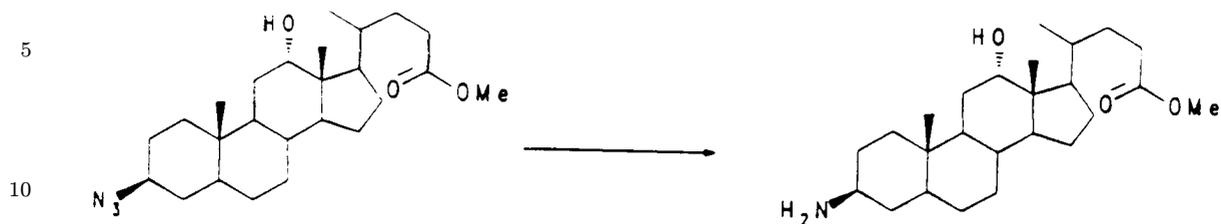


Se agitaron 28,0 g (57,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 565 en 350 ml de DMF en presencia de 7,5 g (115 mmol) de aziduro de sodio durante 1,5 h a 130°C. Se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica, se filtró sobre gel de sílice (en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:1). Rendimiento 18,5 g (74%) del compuesto del “Ejemplo 566”.

60

$C_{25}H_{41}N_3O_3$  (431), MS(FAB,3-NBA/LiCl): 438 (M+Li<sup>+</sup>)

Ejemplo 567



15 Se hidrogenaron 5,0 g (11,6 mmol) del compuesto del “Ejemplo 566” en 150 ml de acetato de etilo y en presencia de 0,5 de Pd (al 10%)/C a la temperatura ambiente y a presión normal. Se separó por filtración del catalizador y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (en metanol, y luego en una mezcla de metanol y trietilamina 98:2) proporcionó 3,1 g (66%) del compuesto del “Ejemplo 567”.

20 C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub> (405), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 412 (M+Li<sup>+</sup>)

Análogamente a los Ejemplos 565-567 se prepararon los compuestos de los Ejemplos 568 y 569.

25

30

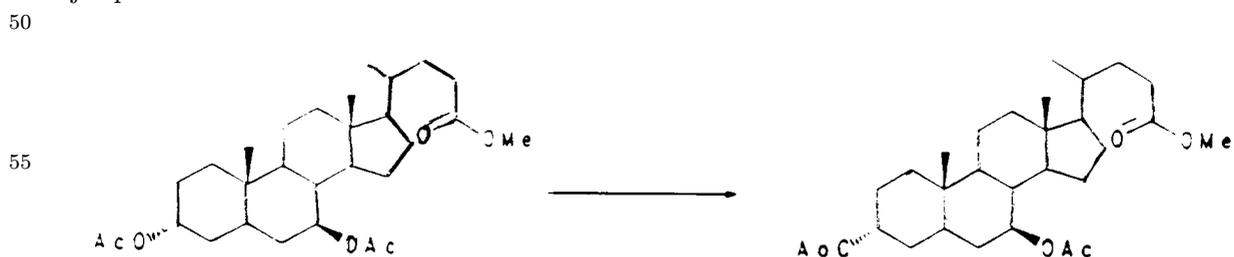
35

40

45

Ej.		MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil) <sup>1</sup>
568		C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>3</sub> ; 412 (M+Li <sup>+</sup> ) 405
569		C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>2</sub> ; 396 (M+Li <sup>+</sup> ) 389

Ejemplo 570



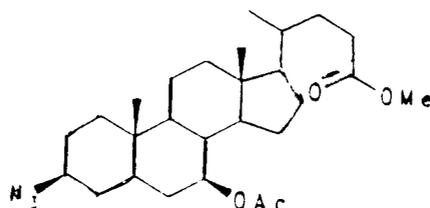
A una solución preparada a partir de 5,75 g (0,25 mol) de sodio y 400 ml de metanol se le añadieron 14,4 g (28,4 mmol) de éster metílico de ácido 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -diacetoxi-colánico en 100 ml de metanol y se agitó a

la temperatura ambiente. Después de 15 min se añadió una solución saturada de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo varias veces con éter. El secado y la concentración de la fase orgánica proporcionaron 1,18 g (90%) del compuesto del "Ejemplo 570" que se hizo reaccionar ulteriormente sin más purificación.

5  $C_{27}H_{44}NO_5$  MS (FAB,3-NBA/LiCl): 455 (M+Li<sup>+</sup>)

Ejemplo 571

10



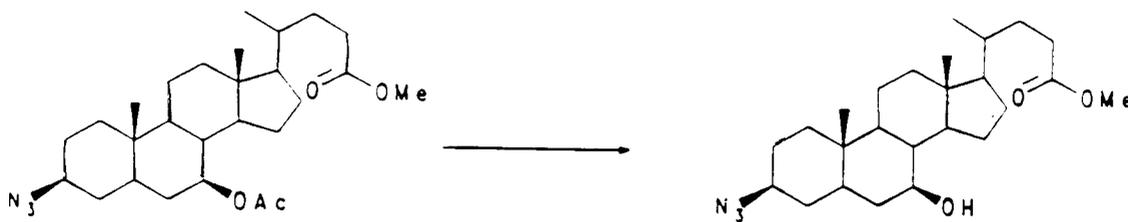
15

20 Por analogía a los Ejemplos 565 y 566 se obtuvo, a partir del Ejemplo 570, el compuesto del "Ejemplo 571".

$C_{27}H_{43}N_3O_4$  (473), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 480 (M+Li<sup>+</sup>)

25 Ejemplo 572

30



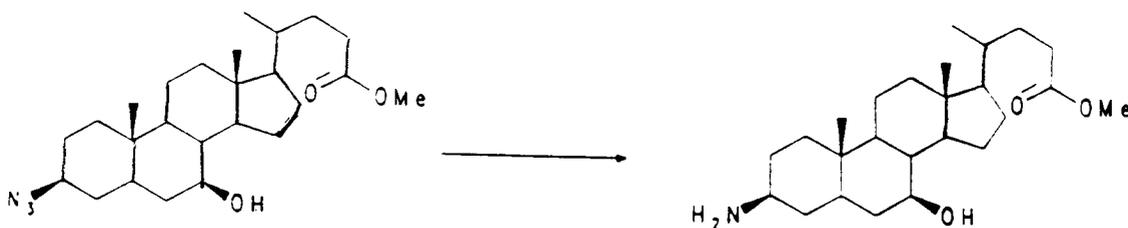
35

40 Se calentaron a reflujo durante 1 h 5,7 g (12,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 571 en 300 ml de una solución 2 M de metilato de sodio. El tratamiento se efectuó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 570. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:1) proporcionó 4,3 g (83%) del compuesto del "Ejemplo 572".

$C_{25}H_{41}N_3O_3$  (431), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 438 (M+Li<sup>+</sup>)

45 Ejemplo 573

50

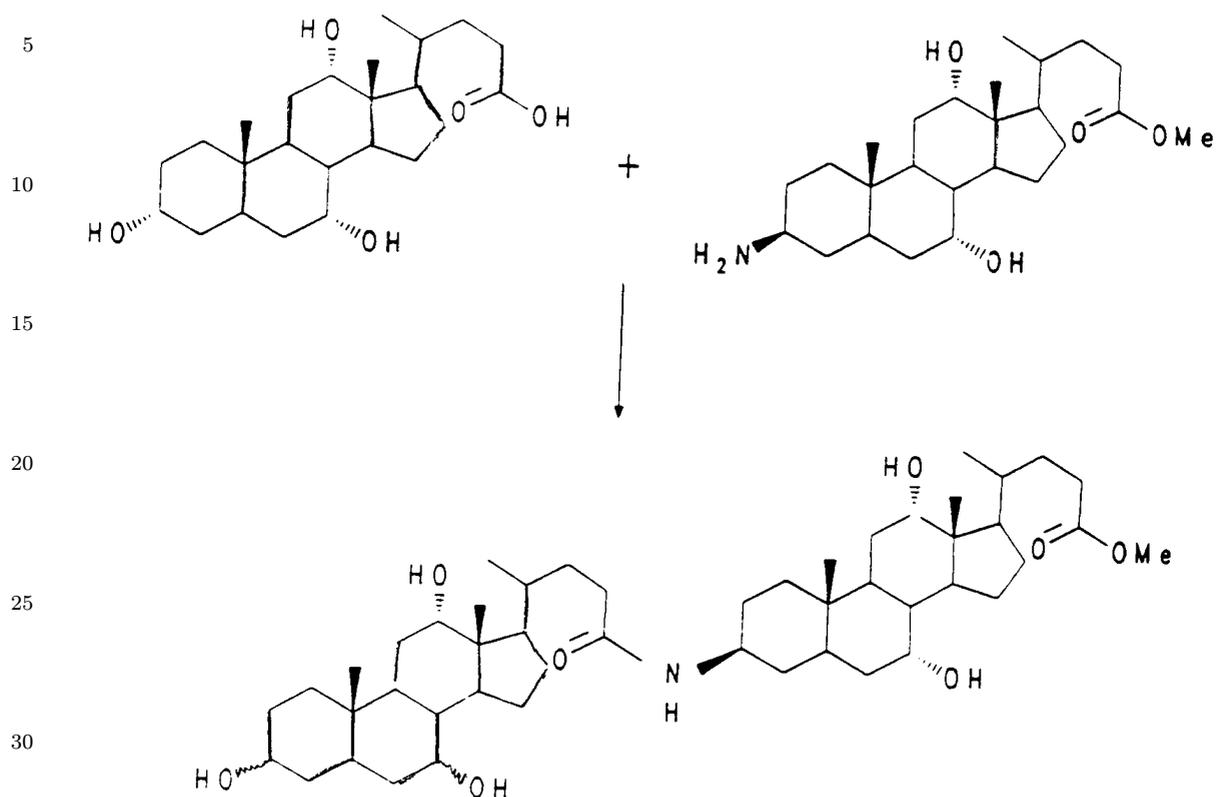


55

60 Análogamente al Ejemplo 567 se preparó, a partir del compuesto del Ejemplo 572, el compuesto del "Ejemplo 573".

$C_{25}H_{43}NO_3$  (405), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 412 (M+Li<sup>+</sup>)

## Ejemplo 574

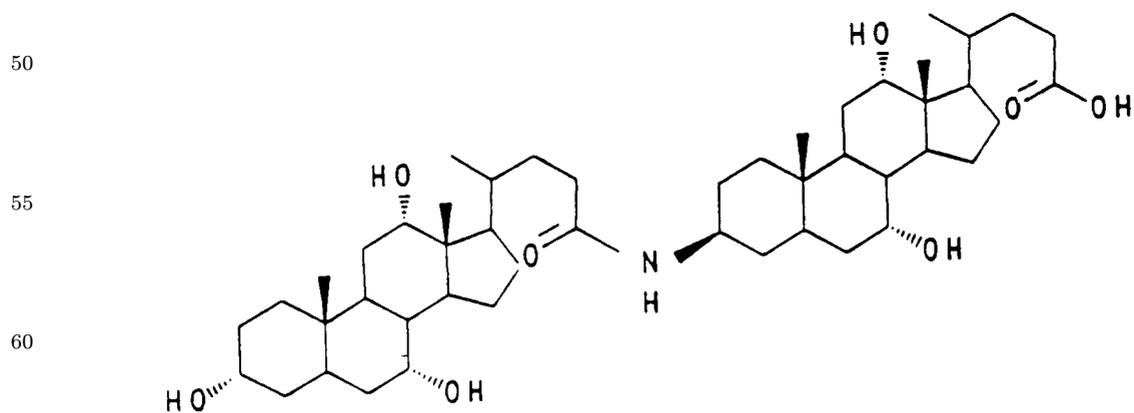


35 Se agitaron a la temperatura ambiente durante 20 min 1,0 g (2,45 mmol) de ácido cólico, 1,03 g (2,45 mmol) de éster metílico de ácido 3 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroxi-colánico y 550 mg (4,07 mmol) de hidroxibenzotriazol en 40 ml de THF. Después de haber enfriado a 0°C se añadieron gota a gota 610 mg (2,96 mmol) de dicitohexil-carbodiimida en 10 ml de THF y se siguió agitando durante 12 h a la temperatura ambiente. Se separó por filtración del material sólido, el disolvente se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (mezcla de CHCl<sub>3</sub> y metanol 9:1). Rendimiento 1,2 g (60%) del compuesto del “Ejemplo 574”

40

C<sub>49</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>8</sub> (811), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 818 (M+Li<sup>+</sup>)

## 45 Ejemplo 575



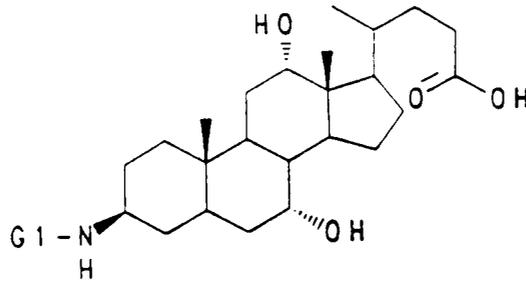
ES 2 096 614 T3

Se agitaron a la temperatura ambiente, durante 18 h, 530 mg (0,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 574 en 10 ml de etanol y 2 ml de una solución 1 M de hidróxido de sodio. Después de la adición de agua, el alcohol se separó por destilación. La solución acuosa se acidificó con 1,3 ml de HCl 2 M. El precipitado se filtró con succión y se secó, y se obtuvieron 510 mg (98%) del compuesto del "Ejemplo 575".

5  $C_{48}H_{79}NO_8$  (797), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 804 (M+Li<sup>+</sup>)

Por analogía a los Ejemplos 574 y 575 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 61.

10 TABLA 61



25

Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
30 576		$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )
35 577		$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )
40 578		$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )
45 579		$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )

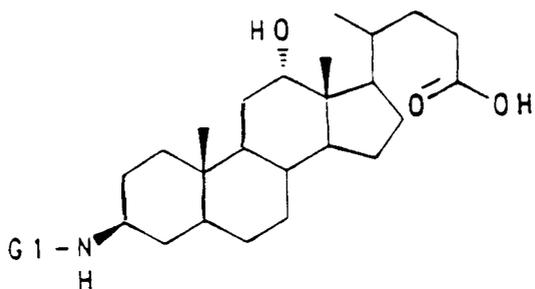
50

55

60

Por analogía a los Ejemplos 574 y 575 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 62.

TABLA 62

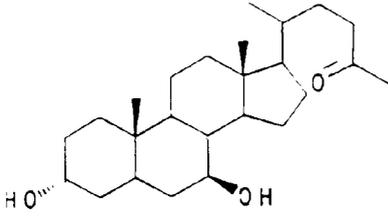
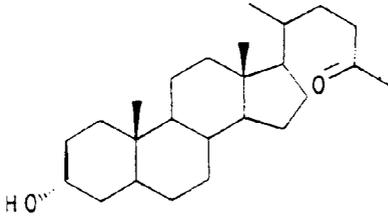


20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
580		$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )
581		$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
582		$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )

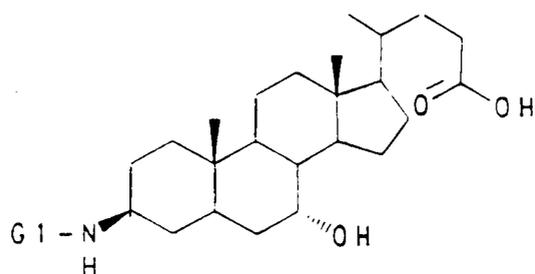
55

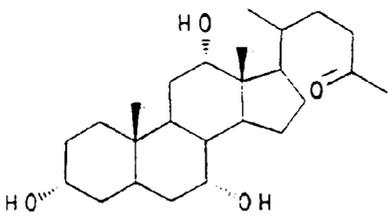
60

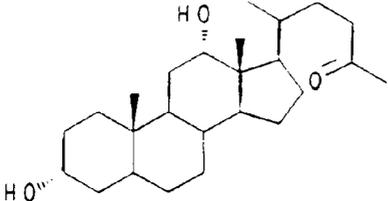
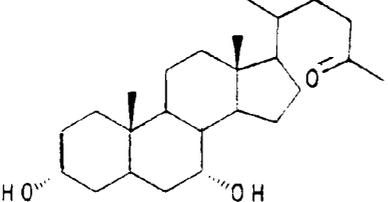
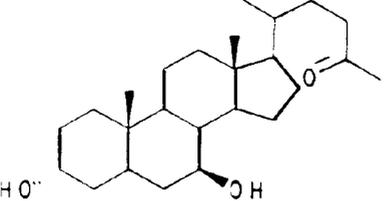
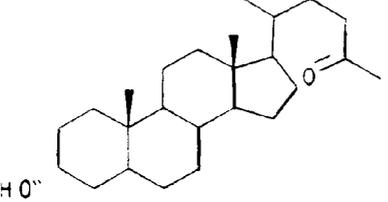
Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
583		$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
584		$C_{48}H_{79}NO_5$ (749) 756 (M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 574 y 575 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 63.

TABLA 63

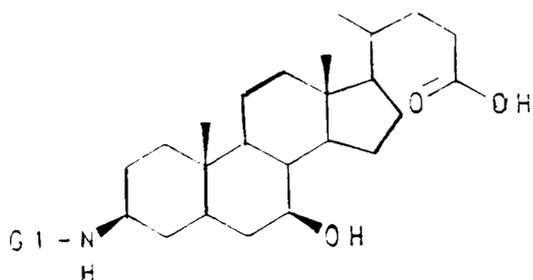


Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
585		$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )

Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl <sub>0</sub> Lil)
586		C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>6</sub> (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
587		C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>6</sub> (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
588		C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>6</sub> (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
589		C <sub>48</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>5</sub> (749) 756 (M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 574 y 575 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 64.

TABLA 64



20

25

30

35

40

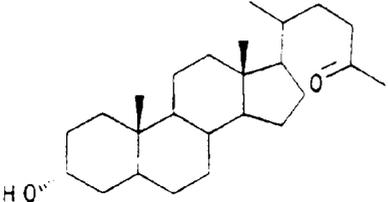
45

50

55

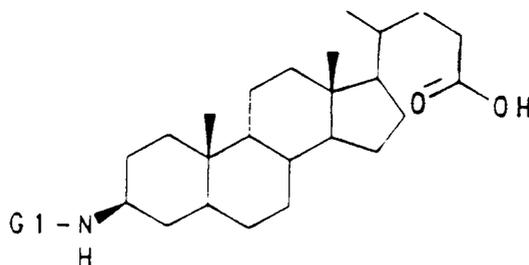
60

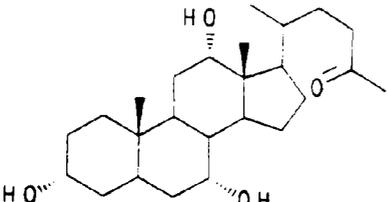
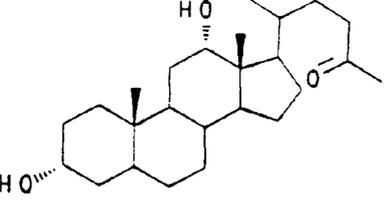
Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
590	<p>The structure is identical to the one above, but with a hydroxyl group at C3 and a hydroxyl group at C14.</p>	$C_{48}H_{79}NO_7$ (781) 788 (M+Li <sup>+</sup> )
591	<p>The structure is identical to the one above, but with a hydroxyl group at C3 and a ketone group at C14.</p>	$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
592	<p>The structure is identical to the one above, but with a hydroxyl group at C3 and a hydroxyl group at C14.</p>	$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )
593	<p>The structure is identical to the one above, but with a hydroxyl group at C3 and a hydroxyl group at C14.</p>	$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M+Li <sup>+</sup> )

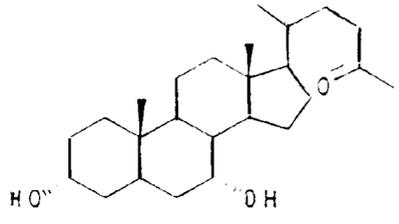
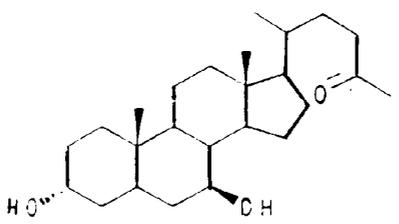
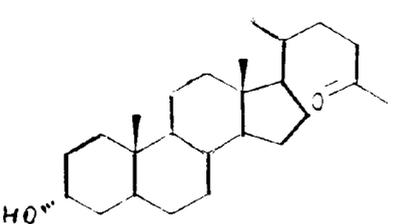
Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
594		$C_{48}H_{79}NO_5$ (749) 756 (M + Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 574 y 575 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 65.

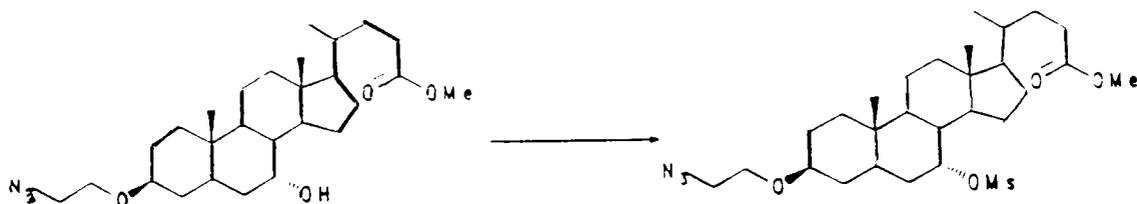
TABLA 65



Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
595		$C_{48}H_{79}NO_6$ (765) 772 (M + Li <sup>+</sup> )
596		$C_{48}H_{79}NO_5$ (749) 756 (M + Li <sup>+</sup> )

Ej.	G1	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
597		$C_{48}H_{79}NO_5$ (749) 756 ( $M+Li^+$ )
598		$C_{48}H_{79}NO_5$ (749) 756 ( $M+Li^+$ )
599		$C_{48}H_{79}NO_4$ (733) 740 ( $M+Li^+$ )

Ejemplo 600

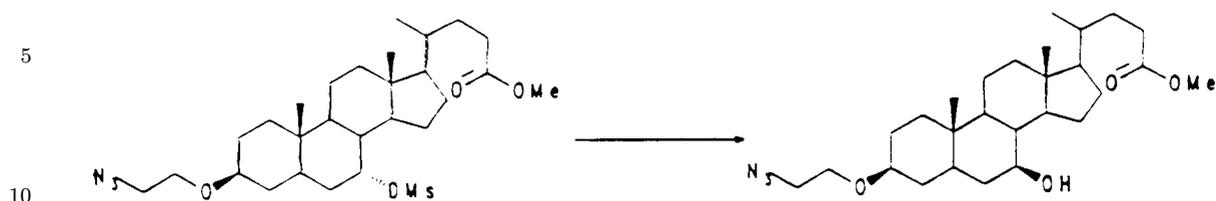


A una solución de 15,0 g (31,5 mmol) de éster metílico de ácido 3 $\beta$ -(2-azido-etoxi)-7 $\alpha$ -hidroxicolánico en 150 ml de piridina se le añadieron gota a gota a 0°C 25 ml (0,32 mol) de cloruro de ácido metanosulfónico. Después de 3 h a la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar las fases orgánicas, se cromatografió sobre gel de sílice (en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 13,8 g (79%) del compuesto del "Ejemplo 600".

$C_{28}H_{47}N_3O_6S$  (553), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 560 ( $M+Li^+$ )

60

## Ejemplo 601



15 Se agitaron a la temperatura ambiente durante 15 min 16,8 g (237 mmol) de  $\text{KO}_2$  y 7,2 g (27,2 mmol) de 18-corona-6 en 300 ml de DMSO. A  $0^\circ\text{C}$  se añadieron gota a gota 13,0 g (23,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 600 en 50 ml de DMSO. Después de 1,5 h a la temperatura ambiente, se enfrió de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente una solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se acidificó con  $\text{HCl}$  2 N. Después de haber extraído múltiples veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron y concentraron. El producto bruto se esterificó en una solución preparada a partir de 130 ml de metanol y 13 ml de cloruro de acetilo. Después

20 acetato de etilo 6:4). Rendimiento: 5,65 g (51%) del compuesto del "Ejemplo 601".

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$  (475), MS (FAB,3-NBA/ $\text{LiCl}$ ): 482 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ )

## Ejemplo 602

25



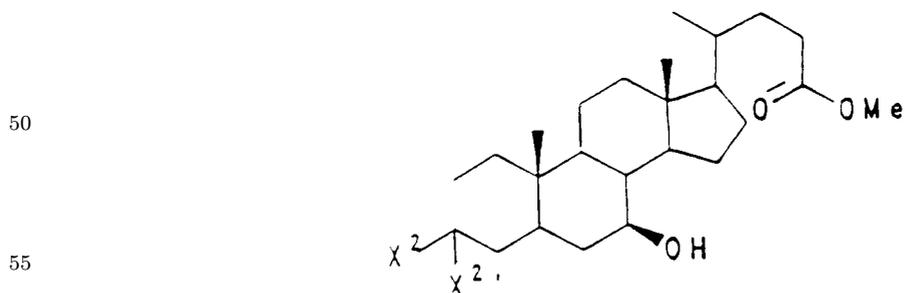
Análogamente al Ejemplo 567 se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 601 el compuesto del "Ejemplo 602".

40  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_4$  (449), MS (FAB,3-NBA/ $\text{LiCl}$ ): 456 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ )

Análogamente a los Ejemplos 600-602 se prepararon los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 66.

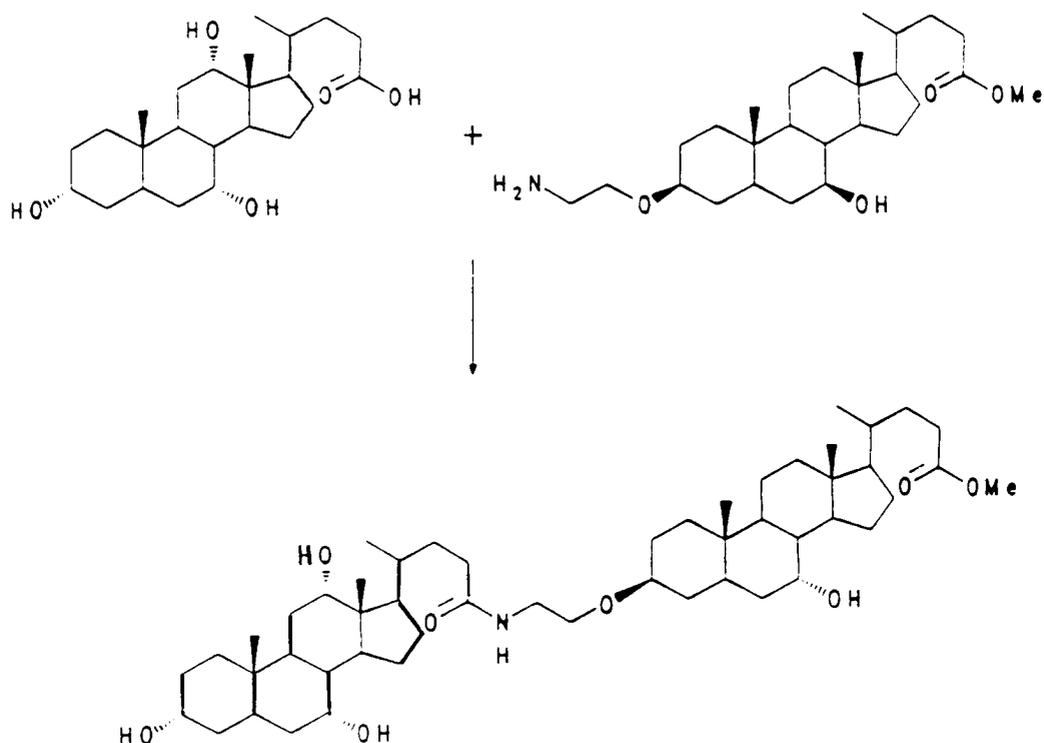
TABLA 66

45



Ej.	$\beta$ -X <sup>2</sup>	$\alpha$ -X <sup>2'</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
603	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	H	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>4</sub> (463), 470 (M + Li <sup>+</sup> )
604	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -O-	H	C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>4</sub> (477), 484 (M + Li <sup>+</sup> )
605	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O-	H	C <sub>30</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>4</sub> (491), 498 (M + Li <sup>+</sup> )
606	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -O-	H	C <sub>31</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>4</sub> (505), 512 (M + Li <sup>+</sup> )
607	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -O-	H	C <sub>25</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>4</sub> (561), 568 (M + Li <sup>+</sup> )
608	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	C <sub>29</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>5</sub> (493), 500 (M + Li <sup>+</sup> )
609	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}- \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	H	C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>4</sub> (463), 470 (M + Li <sup>+</sup> )

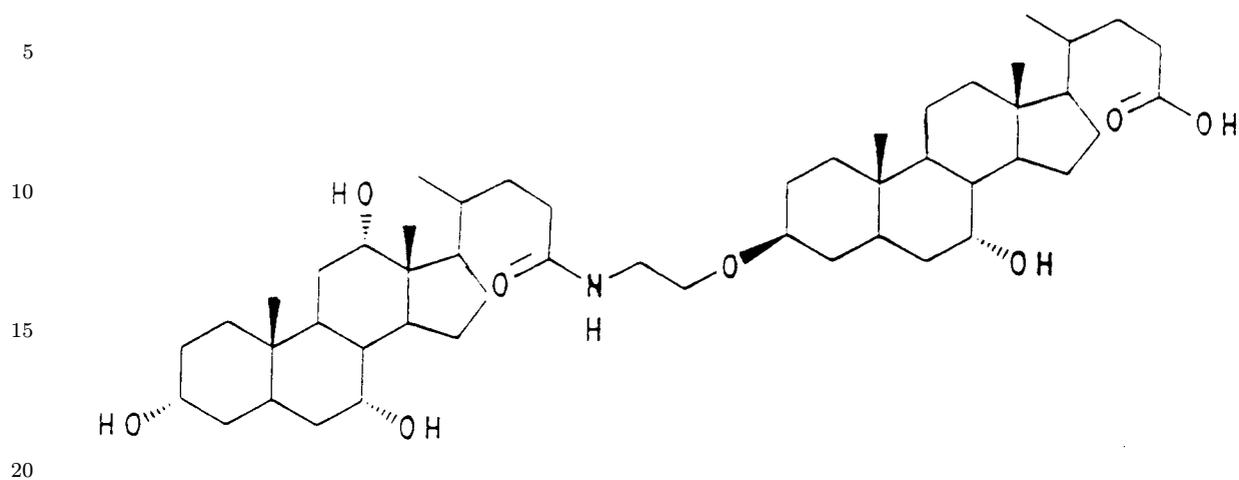
## Ejemplo 610



A partir de 1,21 g (2,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 602 y 1,0 g (2,45 mmol) de ácido cólico se prepararon con 0,55 g (4,07 mmol) de hidroxibenzotriazol y 0,61 g (2,96 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 564, 1,7 g (82%) del compuesto del "Ejemplo 610".

C<sub>51</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>8</sub> (839), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 836 (M+Li<sup>+</sup>)

## Ejemplo 611



25 Se saponificaron 1,5 g (1,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 610 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 575, a fin de dar 1,14 g (77%) del compuesto del "Ejemplo 611".

30  $C_{50}H_{83}NO_3$  (825), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 832 ( $M+Li^+$ )

Por analogía a los Ejemplos 610 y 611 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 67.

35

40

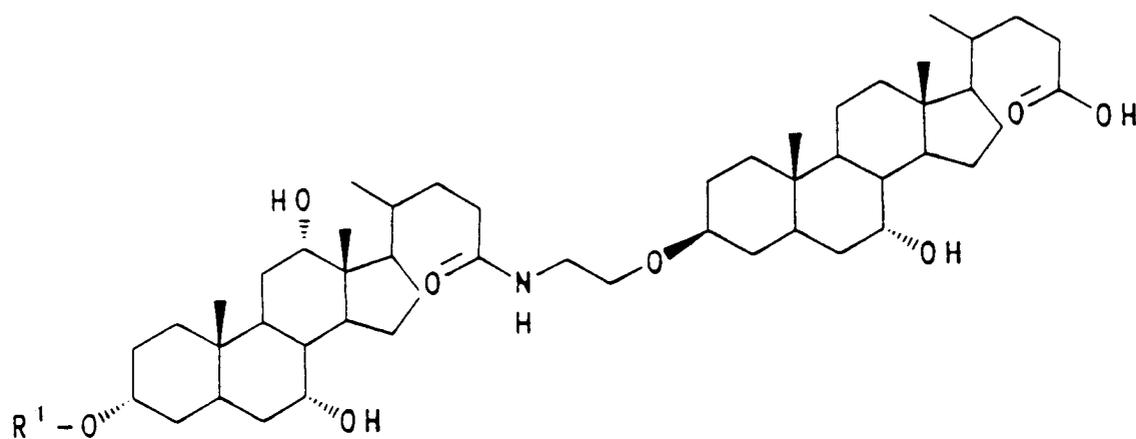
45

50

55

60

TABLA 67



25

30

35

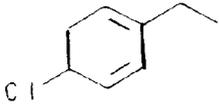
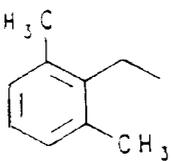
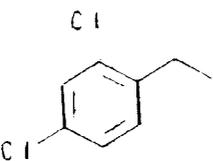
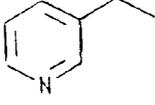
40

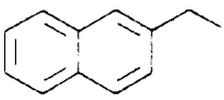
45

50

55

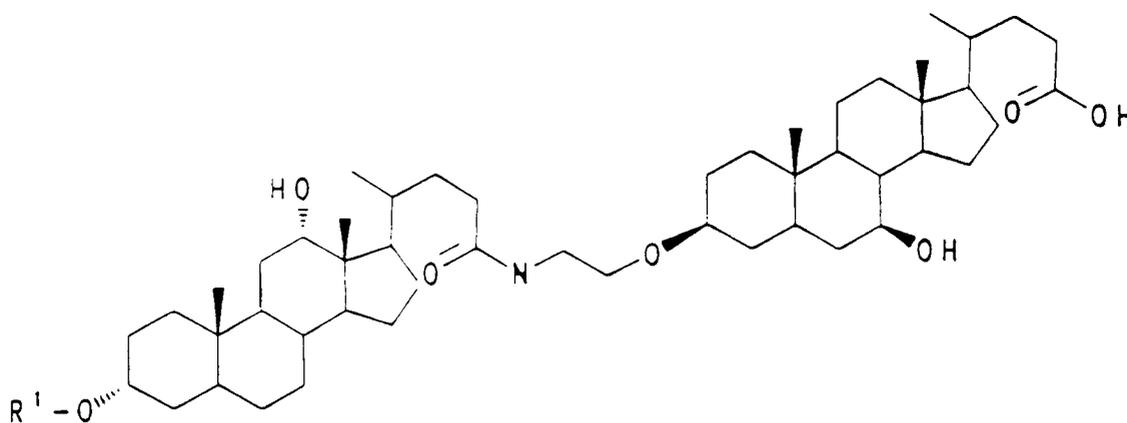
Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
612		$C_{57}H_{89}NO_8$ (915), 922 ( $M + Li^+$ )
613		$C_{63}H_{93}NO_8$ (991), 998 ( $M + Li^+$ )
614		$C_{69}H_{97}NO_8$ (1067), 1074 ( $M + Li^+$ )

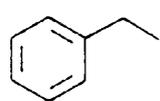
Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
615		$C_{57}H_{98}ClNO_9$ (949, 956 (M+Li <sup>+</sup> ))
616		$C_{59}H_{94}NO_9$ (944), 951 (M+Li <sup>+</sup> )
617		$C_{58}H_{91}NO_9$ (945), 952 (M+Li <sup>+</sup> )
618		$C_{57}H_{97}Cl_2NO_9$ (983), 990 (M+Li <sup>+</sup> )
619		$C_{56}H_{88}N_2O_8$ (916), 923 (M+Li <sup>+</sup> )

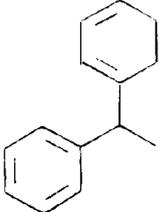
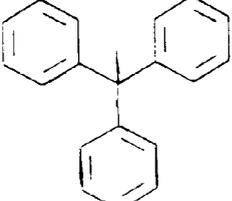
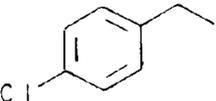
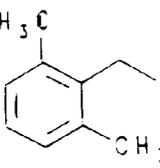
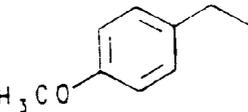
Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
620		$C_{61}H_{91}NO_8$ (965), 972 ( $M + Li^+$ )

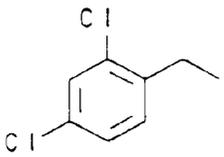
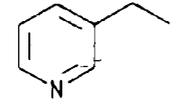
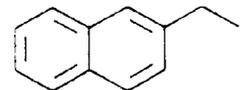
Por analogía a los Ejemplos 610 y 611 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 68.

TABLA 68



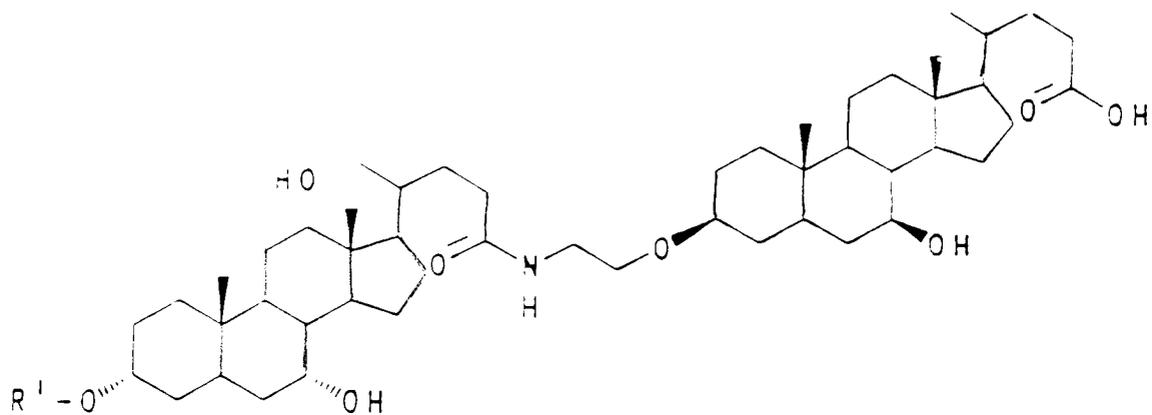
Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
621	H	$C_{50}H_{83}NO_7$ (809), 816 ( $M + Li^+$ )
622		$C_{57}H_{89}NO_7$ (899), 906 ( $M + Li^+$ )

Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
623		$C_{63}H_{93}NO_7$ (975), 982 ( $M+Li^+$ )
624		$C_{69}H_{97}NO_7$ (1051), 1058 ( $M+Li^+$ )
625		$C_{57}H_{88}ClNO_7$ (933), 940 ( $M+Li^+$ )
626		$C_{59}H_{94}NO_7$ (928), 935 ( $M+Li^+$ )
627		$C_{58}H_{91}NO_8$ (929), 936 ( $M+Li^+$ )

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
628		C <sub>57</sub> H <sub>87</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967), 974 (M+Li <sup>+</sup> )
629		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900), 907 (M+Li <sup>+</sup> )
630		

Por analogía a los Ejemplos 610 y 611 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 69.

TABLA 69



25

30

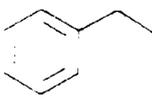
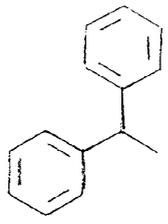
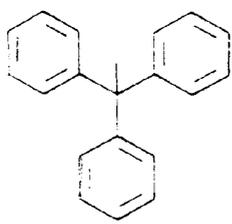
35

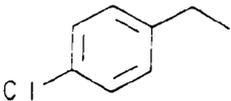
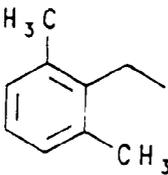
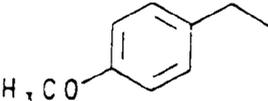
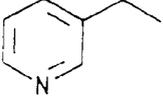
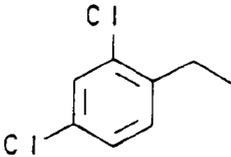
40

45

50

55

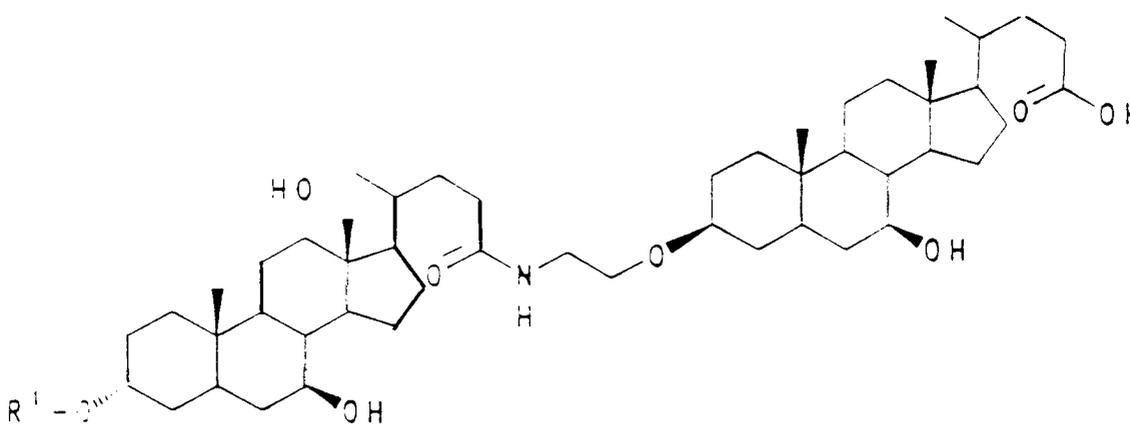
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
631	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809), 816 (M+Li <sup>+</sup> )
632		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899), 906 (M+Li <sup>+</sup> )
633		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975), 982 (M+Li <sup>+</sup> )
634		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051), 1058 (M+Li <sup>+</sup> )

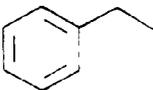
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
635		$C_{57}H_{88}ClNO_7$ (933), 940 ( $M + Li^+$ )
636		$C_{59}H_{84}NO_7$ (928), 935 ( $M + Li^+$ )
637		$C_{58}H_{91}NO_8$ (929), 936 ( $M + Li^+$ )
638		$C_{56}H_{88}N_2O_7$ (900), 907 ( $M + Li^+$ )
639		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_7$ (967), 974 ( $M + Li^+$ )

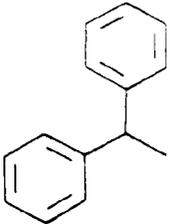
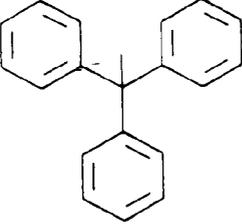
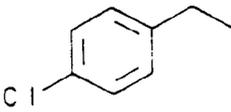
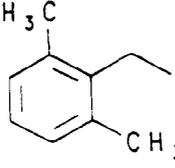
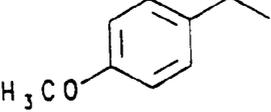
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
640		C <sub>51</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>7</sub> (949), 956 (M+Li <sup>+</sup> )

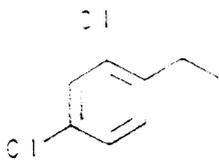
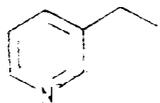
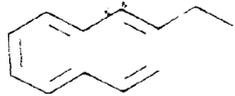
Por analogía a los Ejemplos 610 y 611 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 70.

TABLA 70



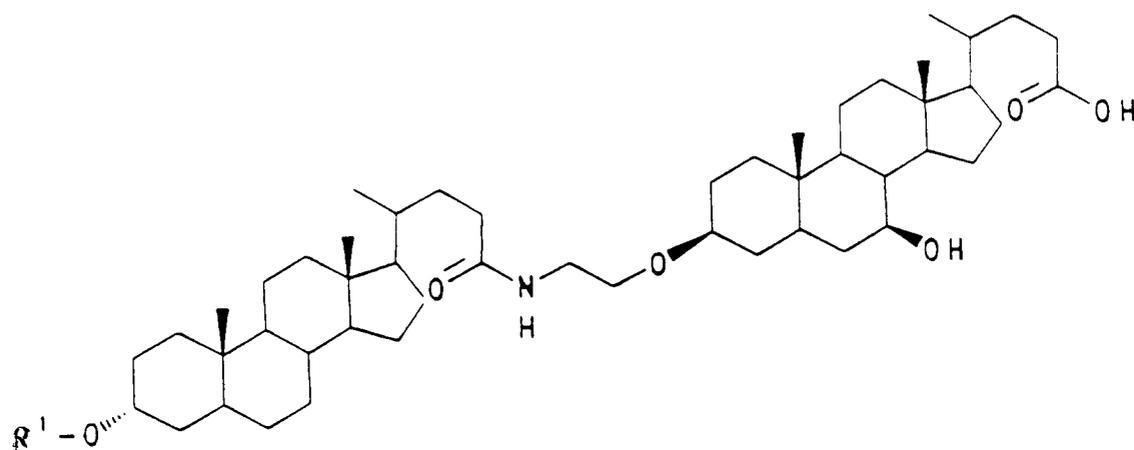
Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
641	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>7</sub> (809), 816 (M+Li <sup>+</sup> )
642		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>7</sub> (899), 906 (M+Li <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
643		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>7</sub> (975), 982 (M+Li <sup>+</sup> )
644		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>7</sub> (1051), 1058 (M+Li <sup>+</sup> )
645		C <sub>57</sub> H <sub>88</sub> ClNO <sub>7</sub> (933), 940 (M+Li <sup>+</sup> )
646		C <sub>59</sub> H <sub>94</sub> NO <sub>7</sub> (928), 935 (M+Li <sup>+</sup> )
647		C <sub>58</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>8</sub> (929), 936 (M+Li <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
648		C <sub>57</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>7</sub> (967), 974 (M+Li <sup>+</sup> )
649		C <sub>56</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (900), 907 (M+Li <sup>+</sup> )
650		C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>7</sub> (949), 956 (M+Li <sup>+</sup> )

Por analogía a los Ejemplos 610 y 611 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 71.

TABLA 71



25

30

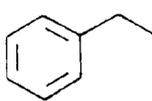
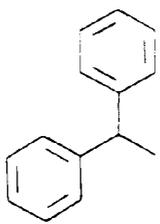
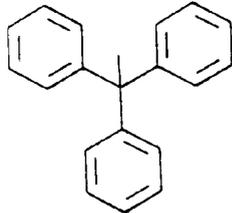
35

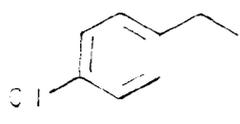
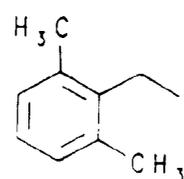
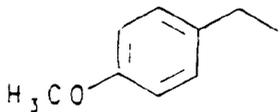
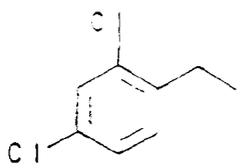
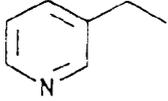
40

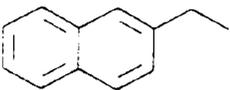
45

50

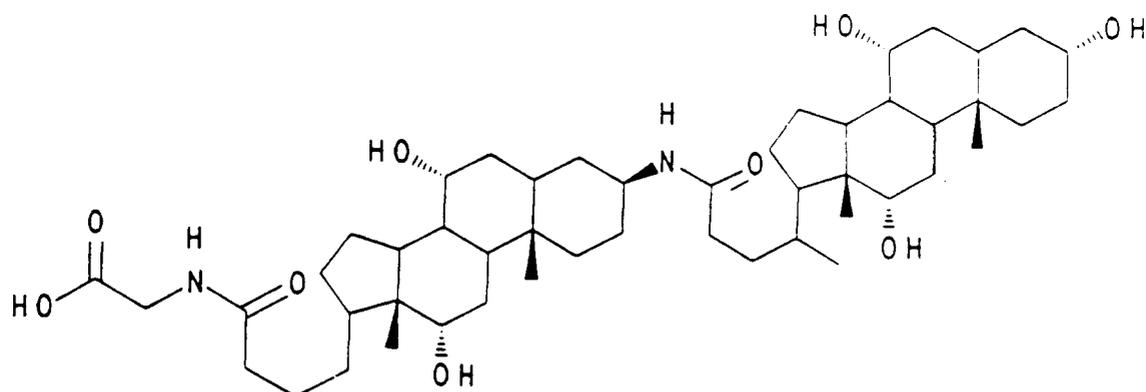
55

Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
651	H	C <sub>50</sub> H <sub>83</sub> NO <sub>6</sub> (793), 800 (M+Li <sup>+</sup> )
652		C <sub>57</sub> H <sub>89</sub> NO <sub>6</sub> (883), 890 (M+Li <sup>+</sup> )
653		C <sub>63</sub> H <sub>93</sub> NO <sub>6</sub> (959), 966 (M+Li <sup>+</sup> )
654		C <sub>69</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>6</sub> (1035), 1042 (M+Li <sup>+</sup> )

Ej.	R'	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o Lil)
655		$C_{57}H_{98}ClNO_6$ (917), 924 ( $M+Li^+$ )
656		$C_{59}H_{94}NO_5$ (912), 919 ( $M+Li^+$ )
657		$C_{58}H_{91}NO_7$ (913), 920 ( $M+Li^+$ )
658		$C_{57}H_{87}Cl_2NO_5$ (951), 958 ( $M+Li^+$ )
659		$C_{56}H_{88}N_2O_6$ (884), 891 ( $M+Li^+$ )

Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
5 660		10 C <sub>61</sub> H <sub>91</sub> NO <sub>6</sub> (933), 940 (M+Li <sup>+</sup> )

Ejemplo 661

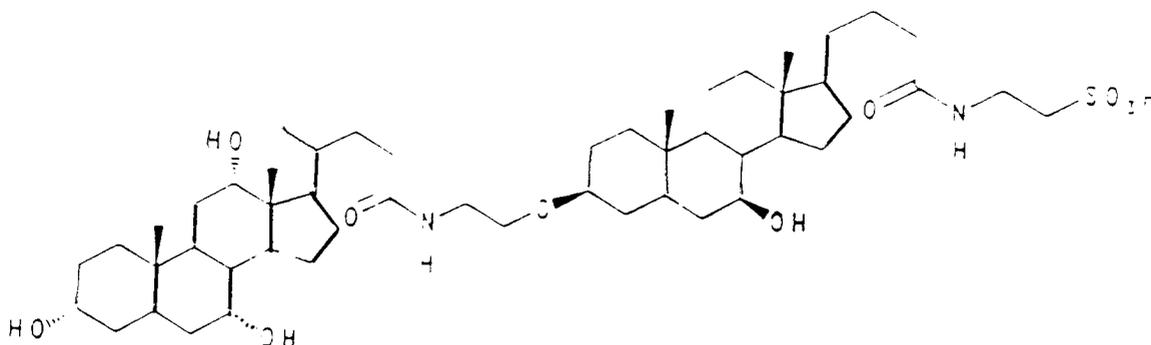


35 A 200 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 575 y 0,052 ml (0,38 mmol) de trietilamina en 30 ml de THF se les añadieron gota a gota a 0°C 0,036 ml (0,38 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 15 min a 0°C se añadió gota a gota una solución de 66 mg (0,88 mmol) de glicina en 7,55 ml de NaOH 0,1 M y se agitó todavía durante 5 h a la temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de dihidrógenofosfato de sodio y se extrajo 3 veces con THF. Después de secar y concentrar las fases orgánicas, el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice (en una mezcla de CHCl<sub>3</sub>, metanol y ácido acético 16:4:1). Rendimiento 180 Mg (84%) del compuesto del “Ejemplo 661”.

40 C<sub>50</sub>H<sub>82</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (854), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 861 (M+Li<sup>+</sup>)

45 Por analogía al Ejemplo 661, los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 61 - 71 fueron transformados en los correspondientes derivados de glicina.

Ejemplo 662



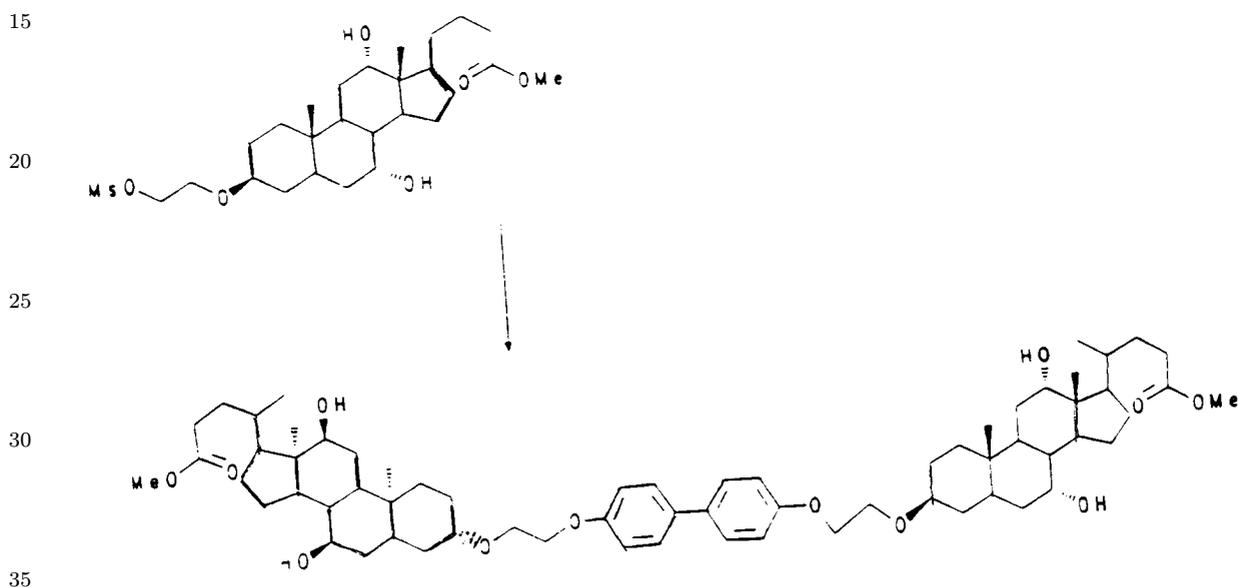
## ES 2 096 614 T3

A 300 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 611 y 0,19 ml (1,38 mmol) de trietilamina en 50 ml de THF se les añadieron gota a gota a 0°C 0,13 ml (136 mmol) de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 15 min a 0°C se añadió una solución de 300 mg (2,4 mmol) de taurina en 12 ml de NaOH 1 M. Después de 24 h a la temperatura ambiente se sometió a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 661. Se obtuvieron 200 mg (59%) del compuesto del "Ejemplo 662"

$C_{52}H_{88}N_2O_{10}S$  (932), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 939 (M+Li<sup>+</sup>)

Análogamente al Ejemplo 662, los compuestos de los Ejemplos de las Tablas 61-71 se transformaron en los correspondientes derivados de taurina.

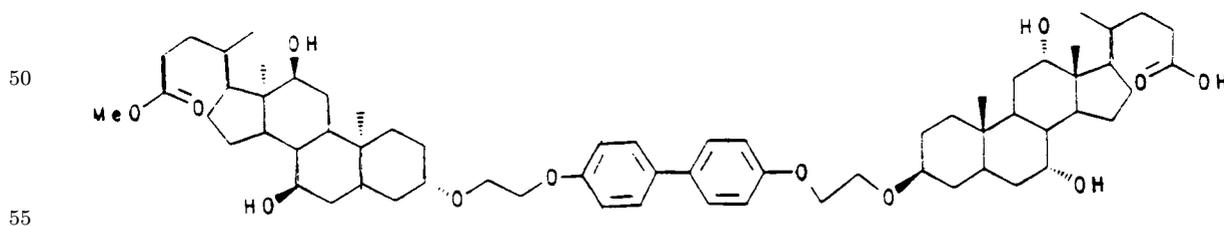
### Ejemplo 663



Se agitaron a 60°C durante 5 h 1,0 g (1,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 137, 170 mg (0,91 mmol) de 4,4'-dihidroxi-bifenilo y 400 mg (2,9 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de DMSO. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:4). Rendimiento: 340 mg (34%) del compuesto del "Ejemplo 663".

$C_{66}H_{98}O_{12}$  (1.082), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 1.089 (M+Li<sup>+</sup>)

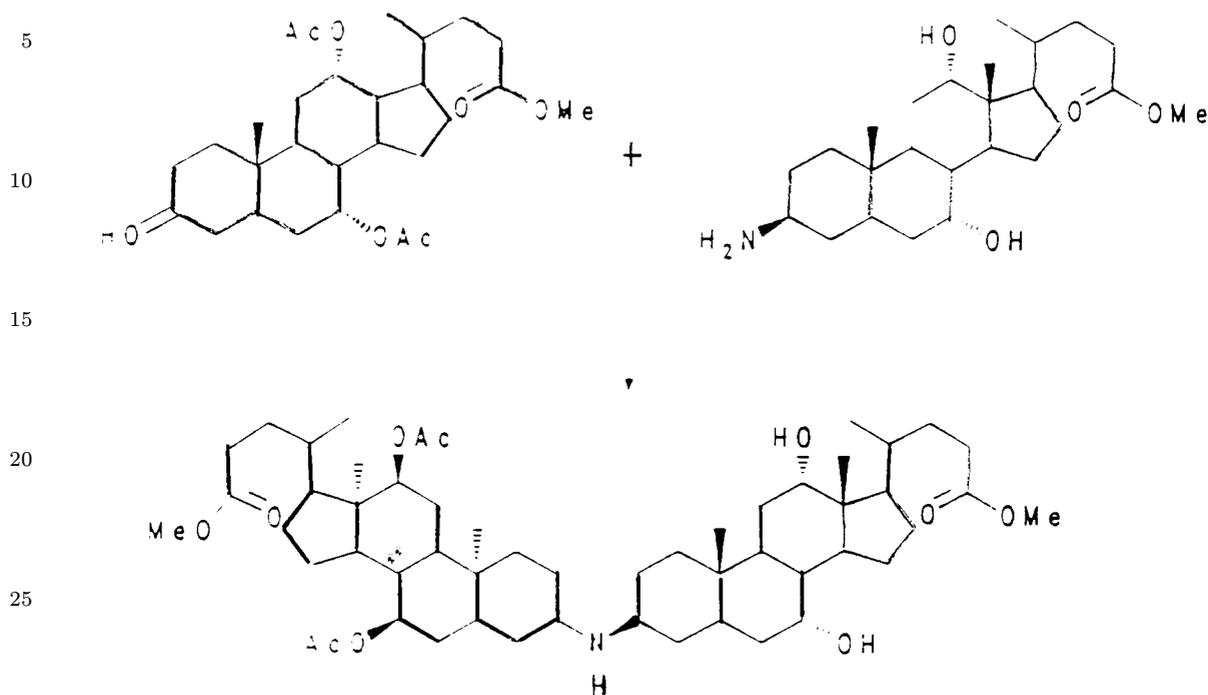
### Ejemplo 664



Se saponificó el compuesto del Ejemplo 663 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 663 para formar el compuesto del "Ejemplo 664".

$C_{64}H_{94}O_{12}$  (1.054), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 1.061 (M+Li<sup>+</sup>)

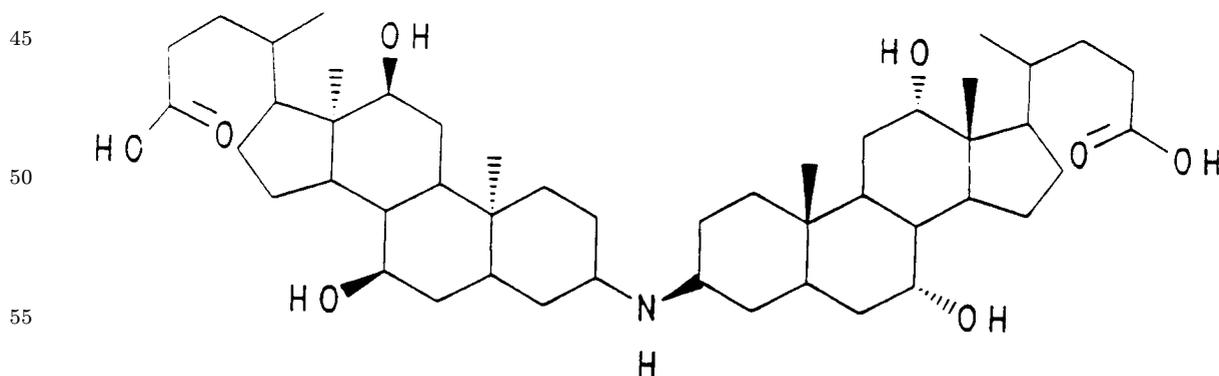
## Ejemplo 665



35 Se agitaron a la temperatura ambiente durante 24 h 530 mg (1,16 mmol) de hidrocloreto de éster metílico de ácido 3-amino-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-colánico, 600 mg (1,19 mmol) de éster metílico de ácido 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -diacetoxi-3-ceto-colánico y 180 mg (2,86 mmol) de cianoborohidruro de sodio en 30 ml de metanol absoluto. Se vertió sobre agua, se llevó a pH 9 con NaOH 0,1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas y concentradas. La cromatografía sobre gel de sílice (en una mezcla de ciclohexano, acetato y trietilamina 50:50:2) proporcionó 360 mg (34%) del compuesto del “Ejemplo 665”.

40  $C_{54}H_{87}O_{10}$  (909), MS (FAB, 4-NBA/LiCl): 916 (M+Li<sup>+</sup>)

## Ejemplo 666

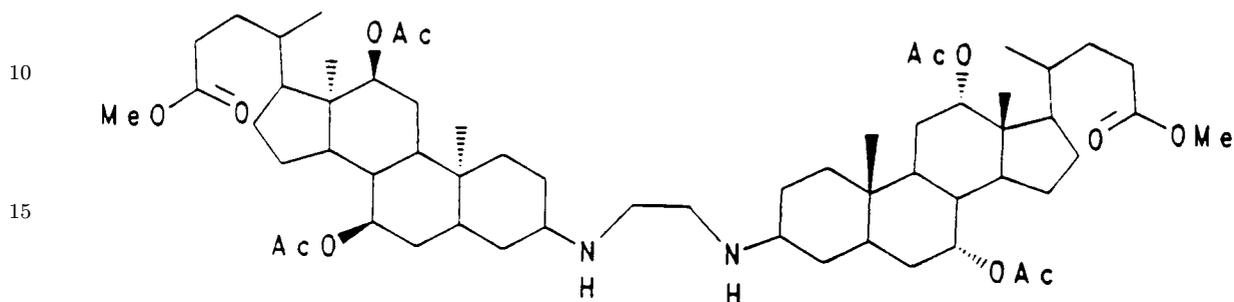


60 Se calentaron a reflujo durante 3 h 200 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 665 en una mezcla de 5 ml de etanol y 10 ml de NaOH 5 M. A continuación, el alcohol se concentró por evaporación, se acidificó con HCl 1 M y el precipitado resultante se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 170 mg

(97%) del compuesto del "Ejemplo 666".

$C_{49}H_{79}NO_8$  (797), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 804 (M+Li<sup>+</sup>)

5 Ejemplo 667



20

Se hicieron reaccionar según el procedimiento descrito para el Ejemplo 665, 1,0 g (1,98 mmol) de éster metílico de ácido  $7\alpha,12\alpha$ -diacetoxi-3-ceto-colánico, 130 mg (0,98 mmol) de dihidrocloruro de 1,2-diaminoetano y 300 mg (4,8 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se obtuvieron 740 mg (71%) del compuesto del "Ejemplo 667".

25

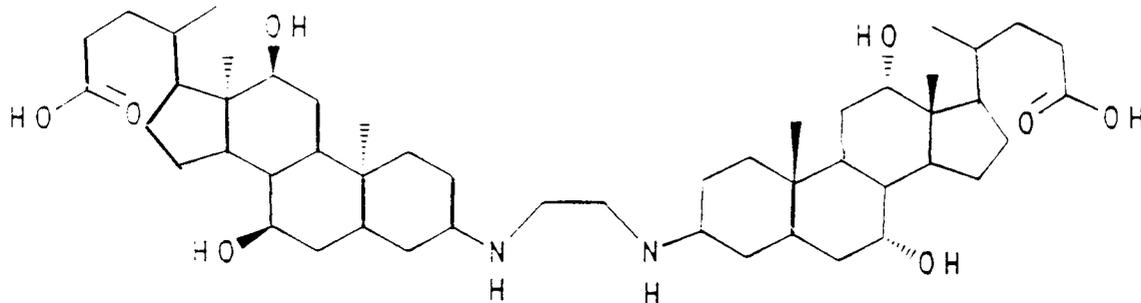
$C_{58}H_{91}NO_{12}$  (993), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 1.000 (M+Li<sup>+</sup>)

Ejemplo 668

30

35

40



45

Se saponificaron 200 mg (1,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 667, tal como se describe para el Ejemplo 666. Se obtuvieron 140 mg (86%) del compuesto del "Ejemplo 668".

$C_{50}H_{84}N_2O_8$  (840), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 847 (M+Li<sup>+</sup>)

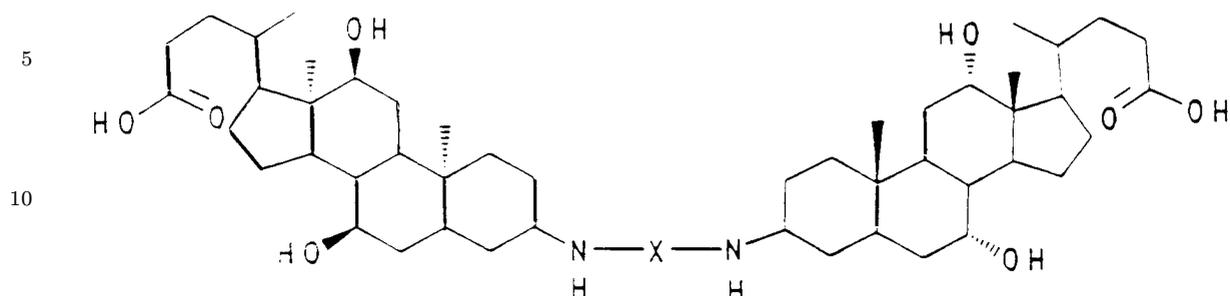
50

Análogamente a los Ejemplos 667 y 668 se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 72.

55

60

TABLA 72



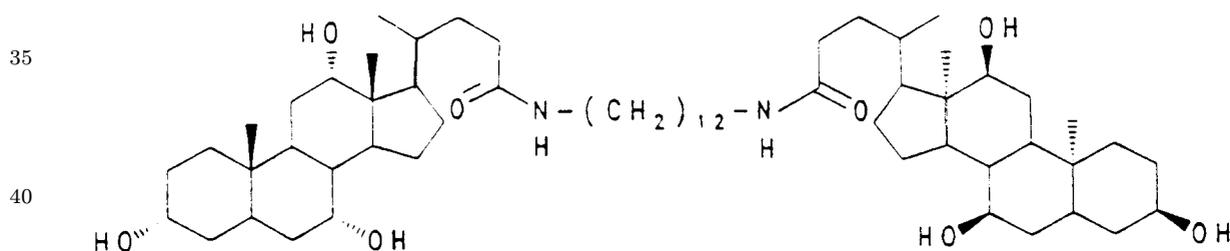
20

25

Ej.	X	MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
669	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>51</sub> H <sub>86</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (854), 861 (M + Li <sup>+</sup> )
670	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (896), 903 (M + Li <sup>+</sup> )
671	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -	C <sub>60</sub> H <sub>104</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (980), 987 (M + Li <sup>+</sup> )
672	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	C <sub>52</sub> H <sub>88</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (884), 891 (M + Li <sup>+</sup> )

30

Ejemplo 673



Se calentaron a reflujo en 80 ml de tolueno durante 3 h 4,0 g (9,8 mmol) de ácido cólico, 1,0 g (5 mmol) de 1,12-diamino-dodecano y 2,46 g (10 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. El disolvente se concentró por evaporación y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (en una mezcla de cloroformo y metanol 6:1). Rendimiento 3,0 g (63%) del compuesto del "Ejemplo 673".

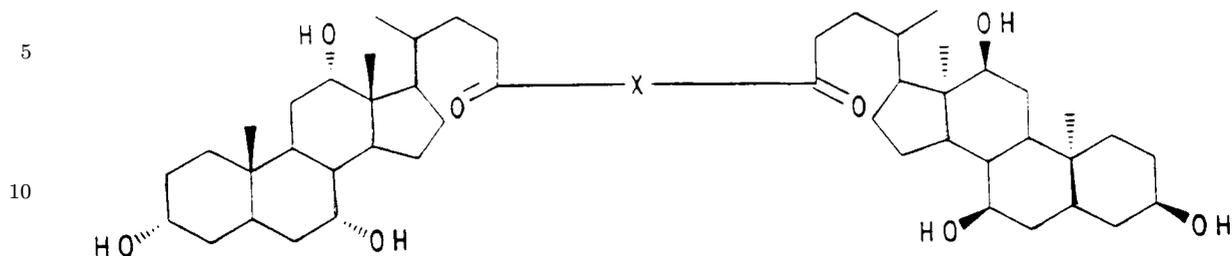
C<sub>60</sub>H<sub>104</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (980), MS (FAB,3-NBA/LiCl): 987 (M+Li<sup>+</sup>)

Análogamente al Ejemplo 673, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de la Tabla 73.

55

60

TABLA 73



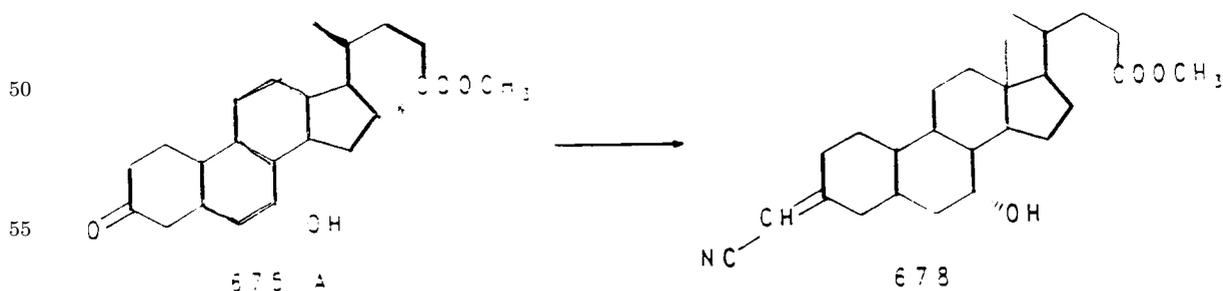
15  
20  
25

Ej.		MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
674	$\begin{array}{c} - N - (CH_2)_3 - N - \\   \qquad \qquad   \\ H \qquad \qquad H \end{array}$	$C_{51}H_{88}N_2O_8$ (856), 863 (M + Li <sup>+</sup> )
675	$\begin{array}{c} - N - (CH_2)_6 - N - \\   \qquad \qquad   \\ H \qquad \qquad H \end{array}$	$C_{54}H_{94}N_2O_8$ (898), 905 (M + Li <sup>+</sup> )

30  
35  
40

Ej.		MS (FAB, 3-NBA/LiCl o LiI)
676		$C_{58}H_{100}N_4O_{10}$ (1012, 1019 (M + Li <sup>+</sup> ))
677		$C_{56}H_{98}N_2O_{11}$ (974), 981 (M + Li <sup>+</sup> )

45 Ejemplo 678

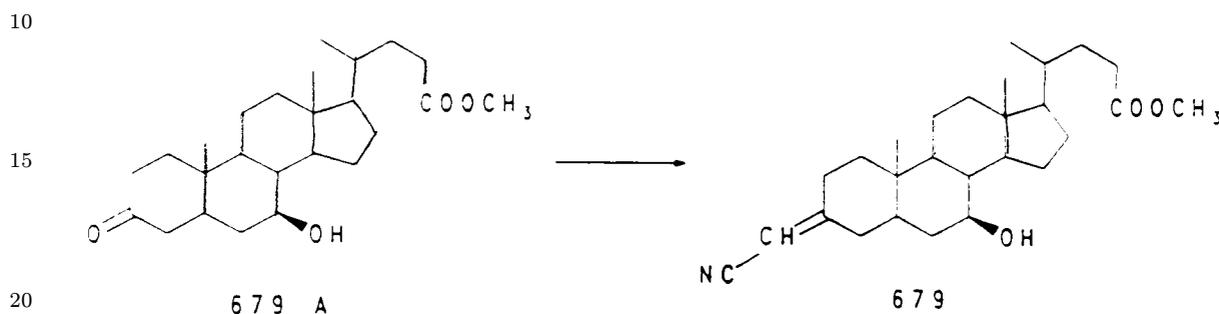


60 Se añadieron, bajo argón, 2,2 g (0,055 mol) de una suspensión al 60% de hidruro de sodio a 150 ml de metanol seco. A ello se añadieron gota a gota mediante enfriamiento 9 ml (0,055 mol) de éster dietílico de ácido cianometanofosónico en 50 ml de metanol. Después de 1 h a la temperatura ambiente, se añaden 20,7 g (0,05 mol) del compuesto de fórmula 678 A en 300 ml de metanol y se agita mediante

control por cromatografía en capa delgada (DC) durante 1-2 h a la temperatura ambiente. La mezcla se concentra en frío y luego se reparte entre agua y diclorometano. Después de separación, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en  $\text{SiO}_2$ .

5 Rendimiento 17,5 g (82%) 678 MS (FAB,3-NBA,LiCl): 434 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ )

Ejemplo 679

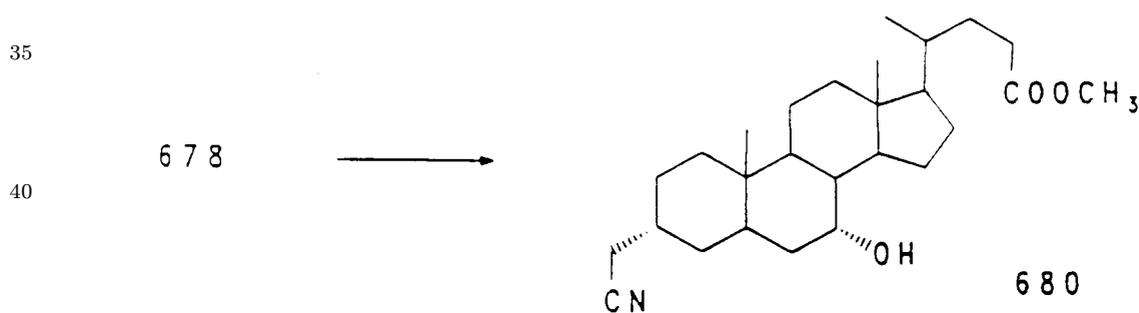


Análogamente al Ejemplo 678 a partir del compuesto de fórmula 679 A. Rendimiento 49%

25 MS (FAB,3-NBA/LiCl): 434 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ )

Después de cromatografía se obtiene, con un rendimiento de 43% un producto de fórmula 679 B isómero de doble enlace con igual peso molecular, el cual en la hidrogenación seguidamente descrita conduce al mismo punto que el compuesto del Ejemplo 679.

30 Ejemplo 680



Se disolvieron 15 g (0,035 mol) del compuesto del Ejemplo 678 en 500 ml de metanol y, mediante adición de 5 g de paladio al 10% sobre carbón a la temperatura ambiente, se hidrogenaron en un aparato sacudidor. Se separa el catalizador, se concentra y el residuo se cromatografía en  $\text{SiO}_2$ .

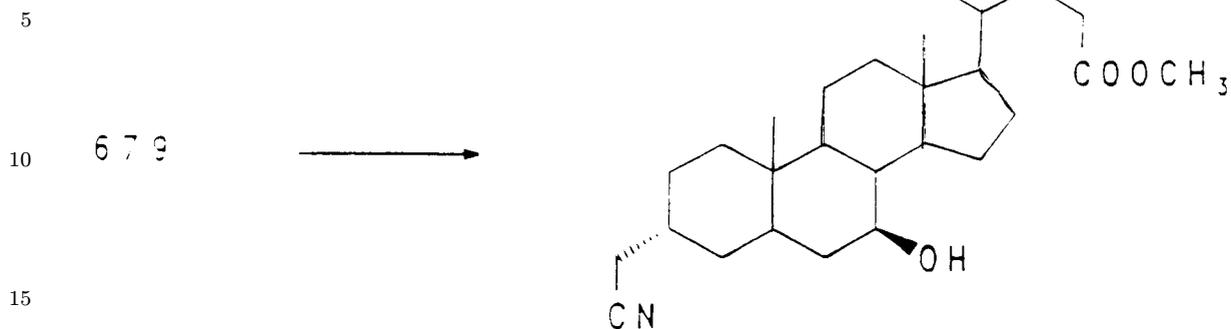
50 Rendimiento 13,7 g (91%) del compuesto de fórmula 680 (isómero  $3\alpha$  según análisis de 684).

MS (FAB,3-NBA,LiCl): 436 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ).

55

60

Ejemplo 681

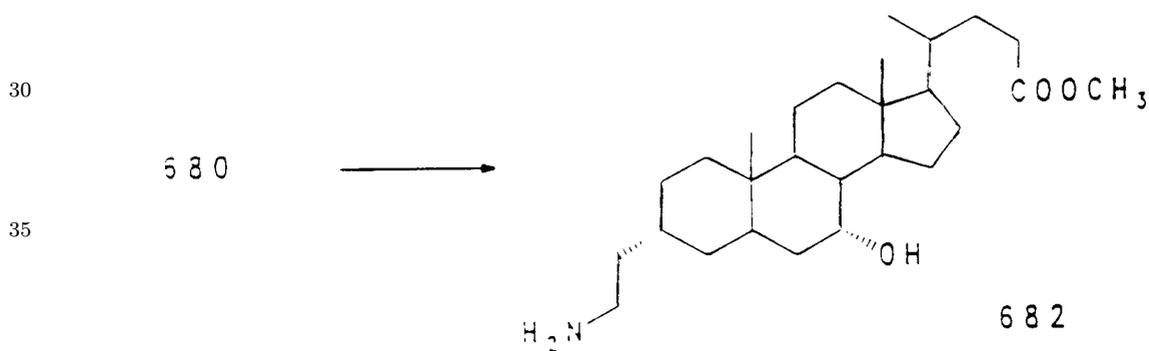


Análogamente al Ejemplo 680 a partir del compuesto del Ejemplo 679.

20 Rendimiento 85%. MS (FAB,3-NBA,LiCl): 436 (M+Li<sup>+</sup>).

(Isómero 3 $\alpha$  según los datos del Ejemplo 685).

25 Ejemplo 682



45 Se disuelven 12 g (0,028 mol) del compuesto del Ejemplo 680 en 300 ml de metanol y se hidrogenan durante 24 h mediante adición de 30 ml de una solución concentrada de amoníaco y 3,5 g de rodio al 5% sobre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a 20 bares y a la temperatura ambiente. Después de haber separado el catalizador, y de haber concentrado y cromatografiado el residuo (en SiO<sub>2</sub>), se obtiene el compuesto 682. Rendimiento 9,8 g (81%).

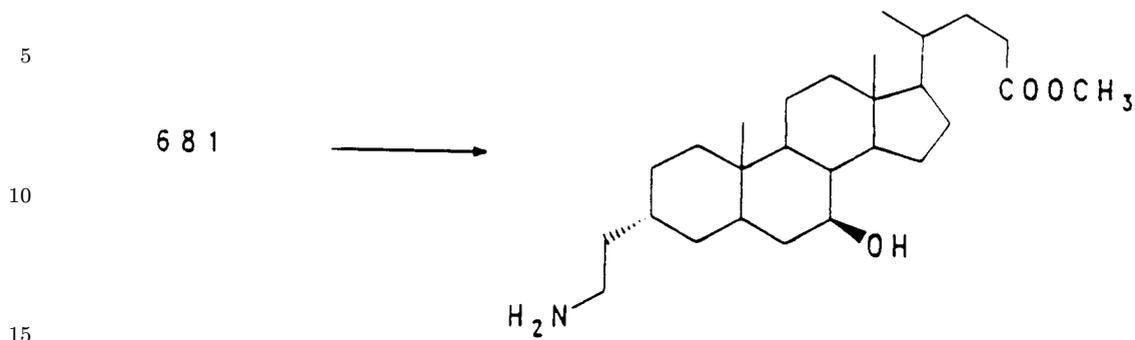
MS (FAB,3-NBA,LiCl): 440 (M+Li<sup>+</sup>), 434 (M+H<sup>+</sup>)

50 (isómero 3 $\alpha$  según el análisis del Ejemplo 684).

55

60

## Ejemplo 683

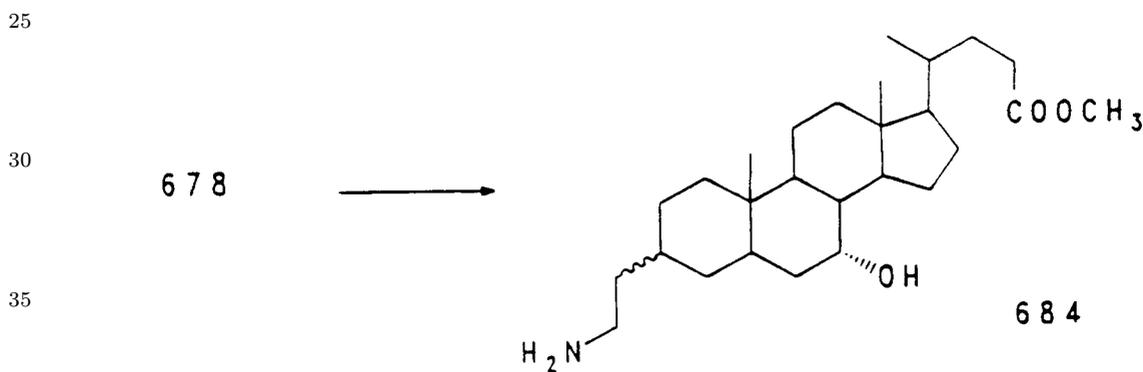


Análogamente al Ejemplo 682 a partir del compuesto del Ejemplo 681. Rendimiento 6,1 g (67%).

MS (FAB,3-NBA,LiCl): 440 (M+Li<sup>+</sup>), 434 (M+H<sup>+</sup>)

(isómero 3 $\alpha$  según el análisis de 685).

## Ejemplo 684



40 Se disuelven 15 g (0,035 mol) del compuesto de fórmula 678 en 50 ml de metanol y se hidrogenan a 25 bares y a la temperatura ambiente durante 24 h mediando adición de 50 ml de una solución concentrada de amoníaco y 4 g de rodio al 5% sobre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Después de tratamiento como en el Ejemplo 682 resulta un producto bruto, el cual es purificado por cromatografía en SiO<sub>2</sub> con una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco concentrado = 100:15:5. Se obtienen 6,4 g (42%) del isómero 3 $\beta$ -684 menos polar y 4,2 g (27,6%) del isómero 3 $\alpha$ -684 más polar.

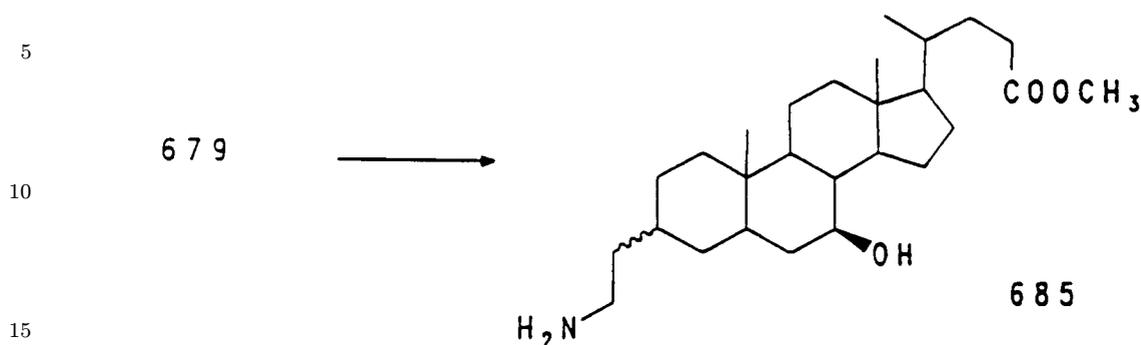
MS (FAB,3-NBA,LiCl): 440 (M+Li<sup>+</sup>), 424 (M+H<sup>+</sup>).

50 La comparación por cromatografía en capa fina con el compuesto 682 presenta una identidad con el isómero 3 $\alpha$ -684 y una diferencia con el isómero 3 $\beta$ -684.

55

60

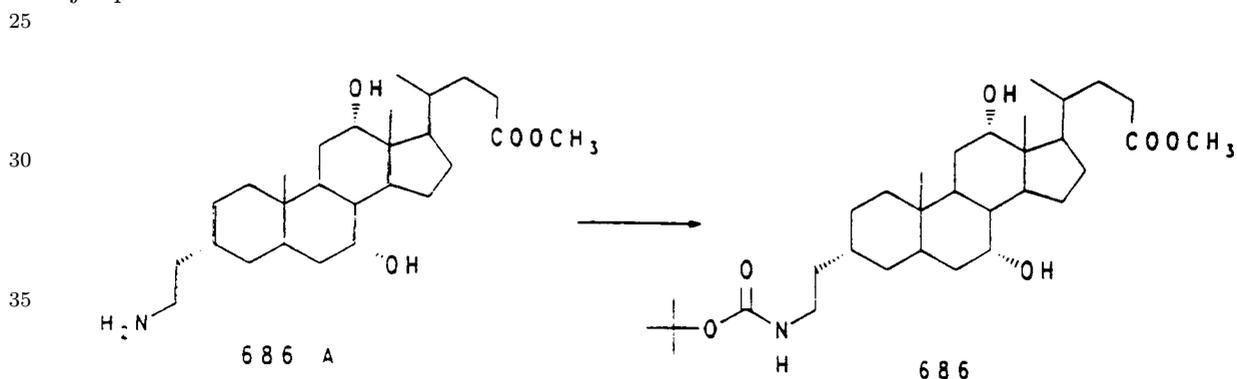
## Ejemplo 685



Análogamente al Ejemplo 684 a partir del compuesto del Ejemplo 679. Rendimiento 35% de 3 $\beta$ -685 (menos polar) y 29 % de 3 $\alpha$ -685 (más polar). La comparación según DC con el compuesto del Ejemplo 683 presenta una identidad con 3 $\alpha$ -685.

MS (FAB,3-NBA,LiCl): 440 (M+Li<sup>+</sup>), 434 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 686



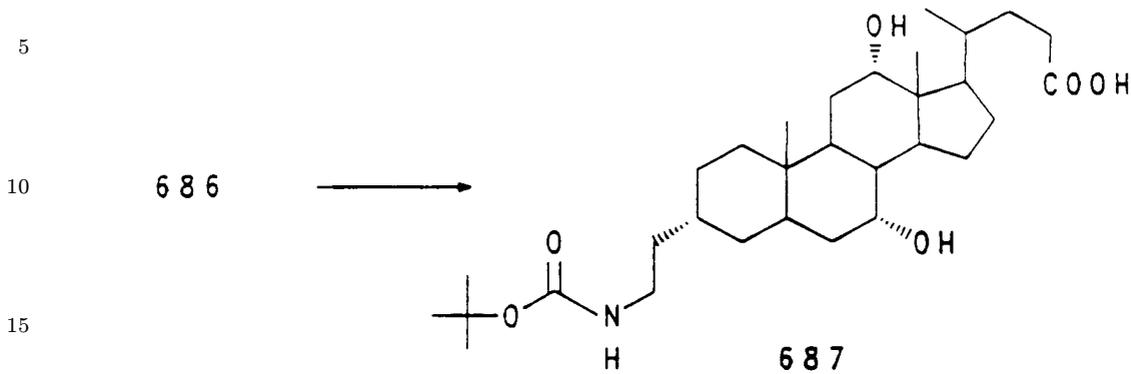
40 Se disuelven 899,4 mg (2 mmol) de la amina 678 en 15 ml de una mezcla de dioxano y agua = 2/1 y, mediando enfriamiento por hielo, se mezclan con 5 ml de NaOH 1 N. A ello se añaden a 0°C 480 mg (2,2 mmol) de di-éster-terc.-butílico de ácido pirocarbónico y se sigue agitando durante 30 min a la temperatura ambiente. Después de haberse terminado la reacción, se elimina el dioxano en vacío, la fase acuosa se cubre con acetato de etilo y, mediando enfriamiento por hielo, se acidifica con una solución diluida de KHSO<sub>4</sub> hasta llegar a pH 2. Se extrae en condiciones neutras, se seca, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía en SiO<sub>2</sub>. Rendimiento 792 mg (72%) del compuesto del Ejemplo 686, MS (FAB,3-NBA,LiCl): 556 (M+Li<sup>+</sup>).

50

55

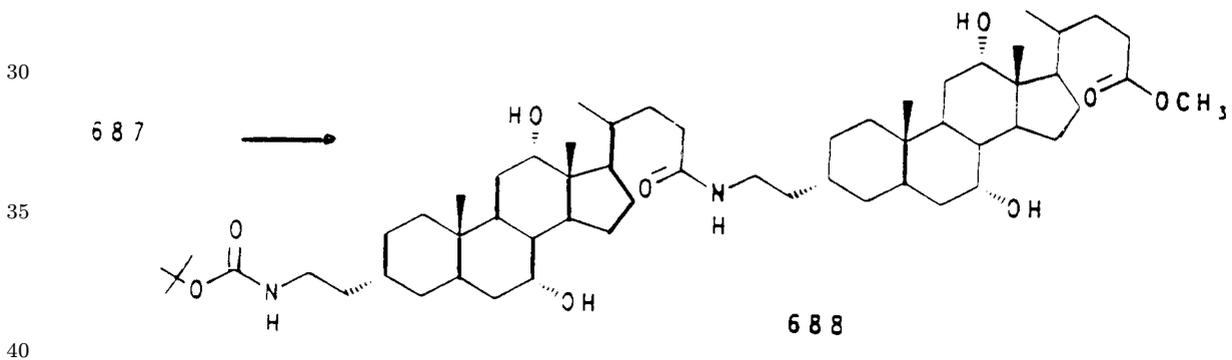
60

Ejemplo 687



20 Se disuelven 2,75 g (5 mmol) del compuesto del Ejemplo 686 en 20 ml de metanol y se agitan con 2 ml de NaOH 2 N durante una noche a la temperatura ambiente. Se diluye con agua, se elimina el metanol en vacío y se acidifica mediante adición gota a gota de una solución de KHSO<sub>4</sub> hasta la formación de un precipitado. Se filtra con succión y el residuo se filtra sobre SiO<sub>2</sub>. Rendimiento 1,79 g (67%) del compuesto del Ejemplo 687. MS (FAB,3-NBA,LiCl): 543 (M+Li<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 688



45 Se disuelven 1,35 g (3 mmol) del compuesto de fórmula 686 A en 50 ml de acetato de etilo y se mezclan con 0,5 ml de trietilamina. A ello se añaden 0,85 g de éster etílico de ácido 1,2-dihidro-2-etoxi-quinolina-1-carboxílico (*EEDQ*) y 1,6 g (3 mmol) del compuesto 687, y se agita durante 4-5 h a reflujo. Después de haberse terminado la reacción, se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de hidrógenosulfato de potasio y agua, se seca, se concentra y el residuo se cromatografía en SiO<sub>2</sub>.

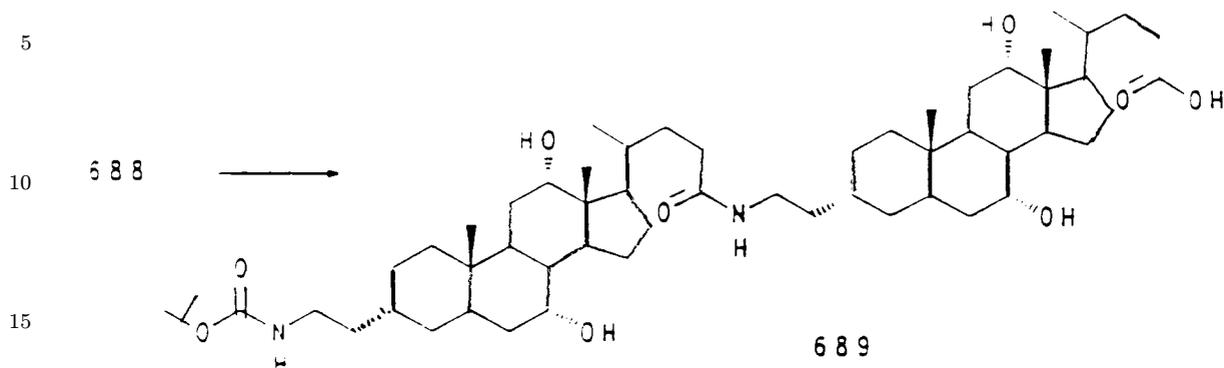
Rendimiento 2,46 g (85%) del compuesto 688.

50 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 974 (M+Li<sup>+</sup>).

55

60

Ejemplo 689



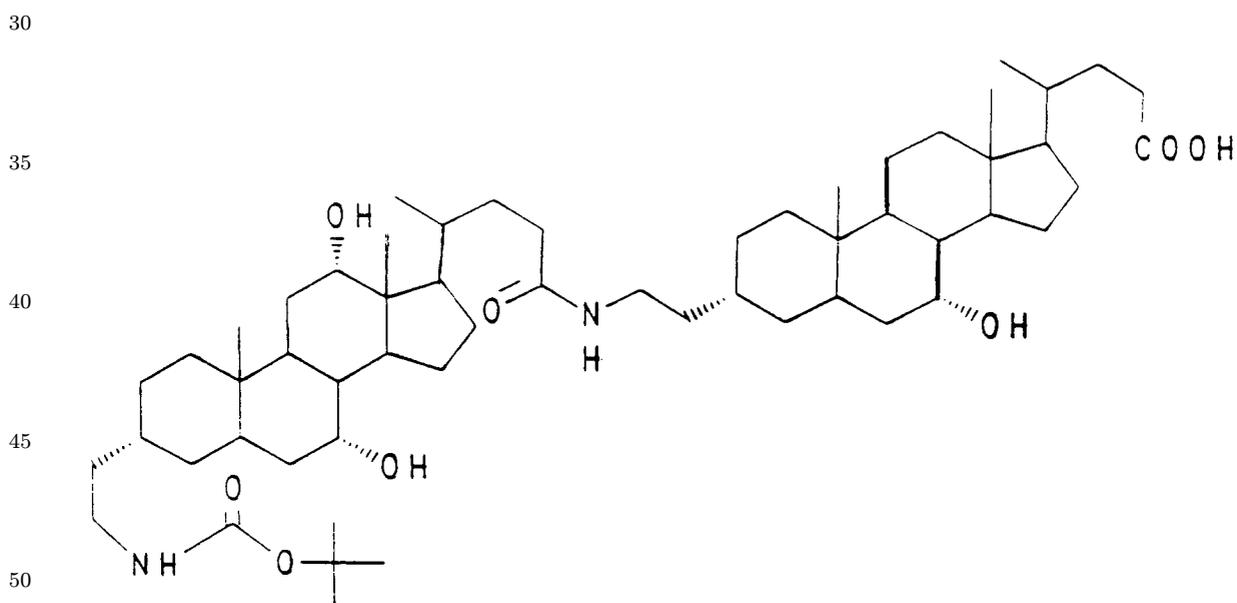
20 Se saponifican 2 g (2,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 688 en 20 ml de metanol con 2 ml de NaOH 2 N, tal como se describe en el Ejemplo 687.

Rendimiento 1,66 g (84%) del compuesto 689.

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 960 (M+Li<sup>+</sup>).

25 Análogamente a la sucesión de reacciones 686 A → 686 → 687 → 688 → 689, se preparan los compuestos de los siguientes Ejemplos:

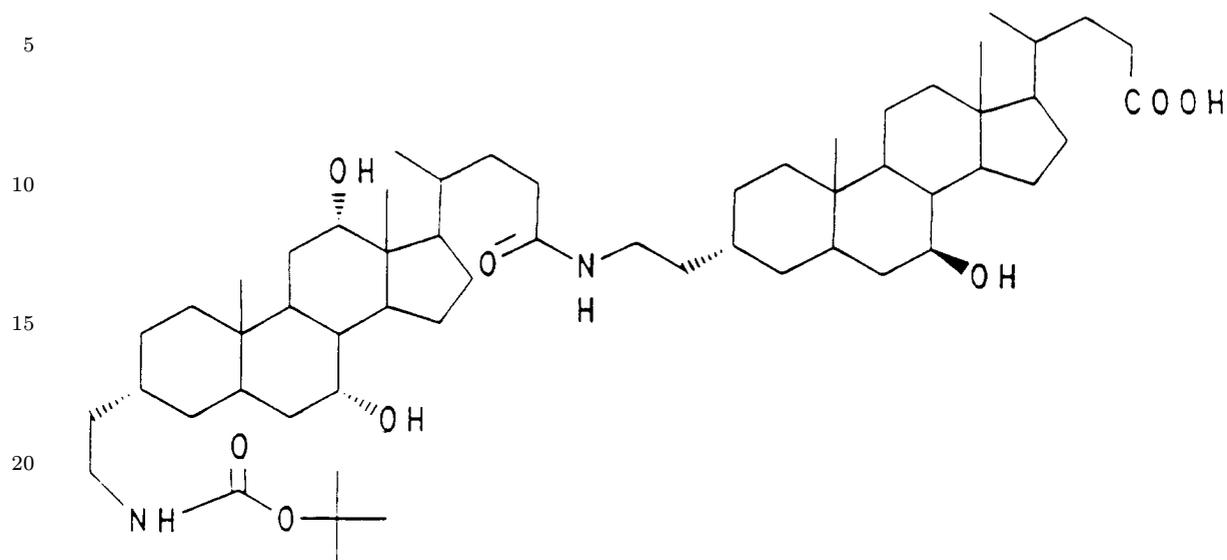
Ejemplo 690 a partir del compuesto del Ejemplo 682



55 MS (FAB,3-NBA, LiCl):944 (M+Li<sup>+</sup>).

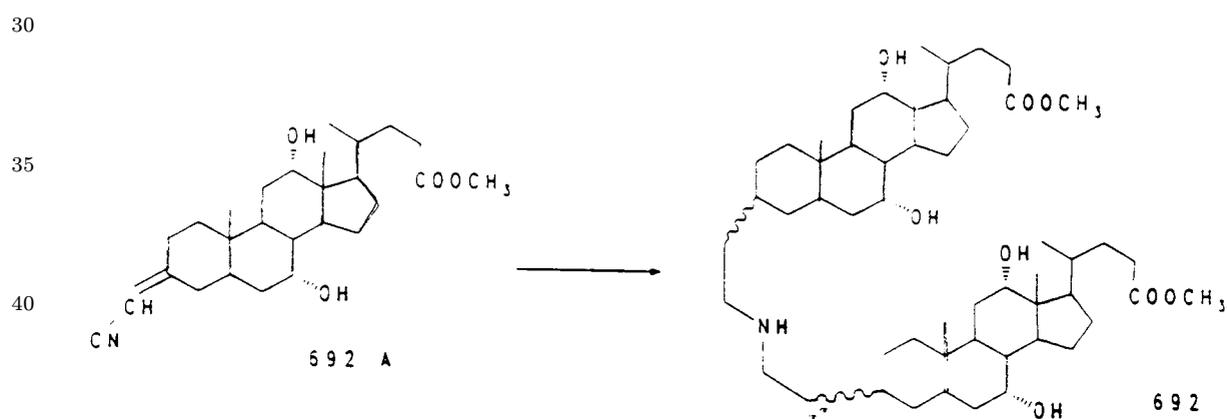
60

Ejemplo 691 a partir del compuesto del Ejemplo 683



25 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 944 (M+Li<sup>+</sup>).

Ejemplo 692



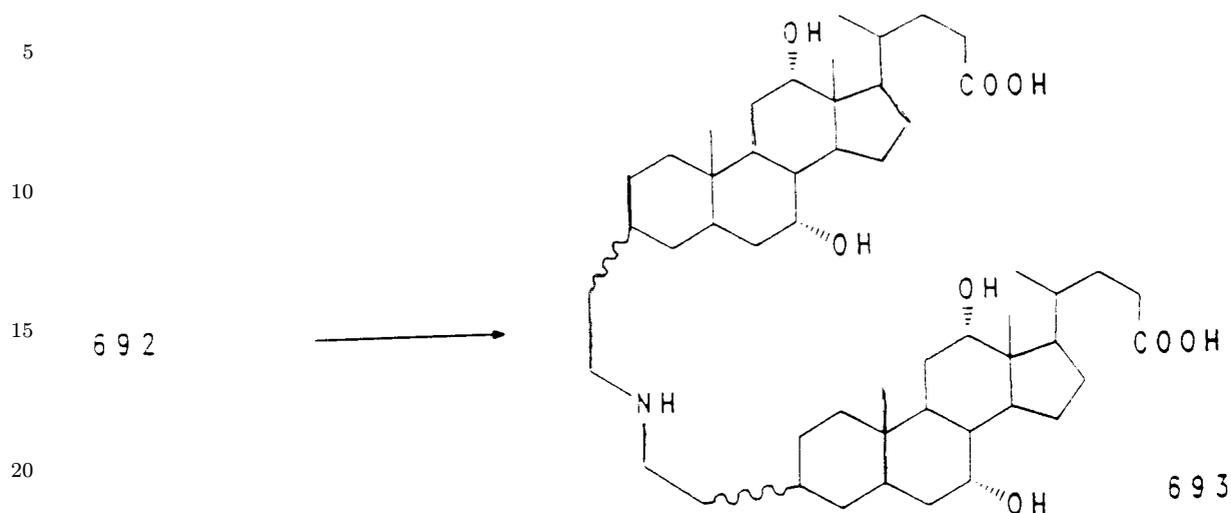
Se disuelven 30 g (0,067 mol) del compuesto de fórmula 692A en 1 l de metanol y se hidrogenan análogamente al Ejemplo 684. La separación por cromatografía del producto bruto proporciona, junto con los productos principales, 1,28 g (4,3%) del compuesto 692.

50 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 889 (M+Li<sup>+</sup>).

55

60

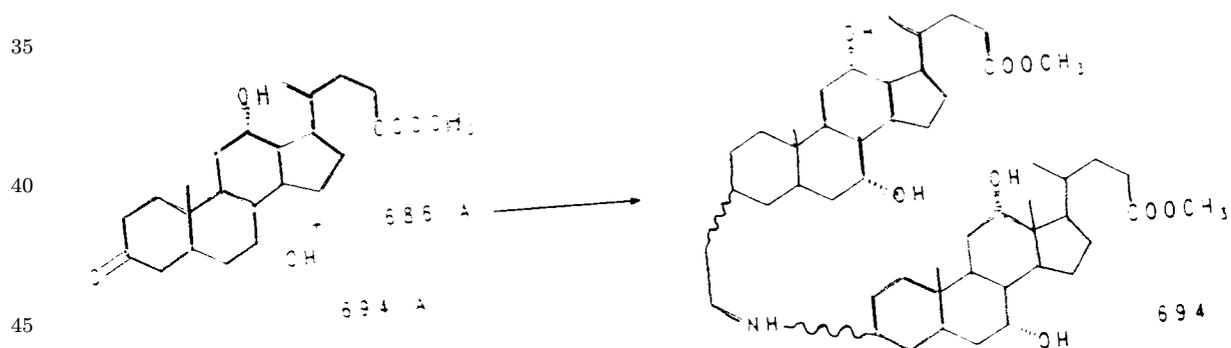
## Ejemplo 693



25 Se disuelven 1,2 g (1,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 692 en 10 ml de metanol y se saponifican con 1 ml de NaOH 2 N mediante agitación durante una noche. Se diluye con agua, se elimina el metanol en vacío y se precipita el producto por adición de HCl 2 N. El producto bruto se purifica mediante filtración en columna. Rendimiento 0,96 g (83%) del compuesto 693.

30 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 861 (M+Li<sup>+</sup>).

## Ejemplo 694



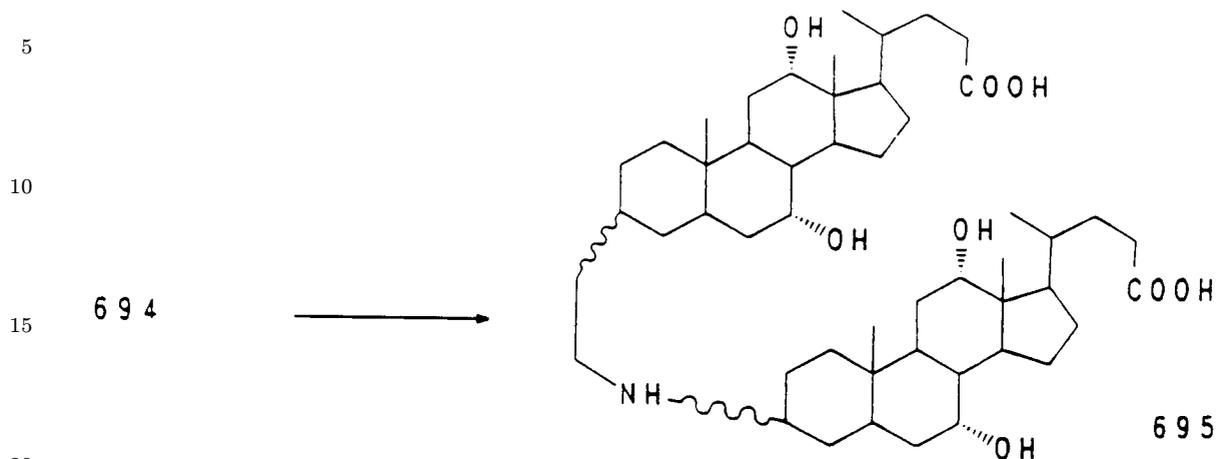
50 Se disuelven 449 mg (1 mmol) del compuesto de fórmula 686 A en 15 ml de metanol seco. A ello se añaden 420 mg (1 mmol) del compuesto de fórmula 694 A y 80 mg (1,3 mmol) de cianoborohidruro de sodio, y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Después de ello se concentra, el residuo se reparte entre agua y diclorometano, y el residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía (SiO<sub>2</sub>).

Rendimiento: 450 mg (53%) del compuesto 694.

55 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 861 (M+Li<sup>+</sup>).

60

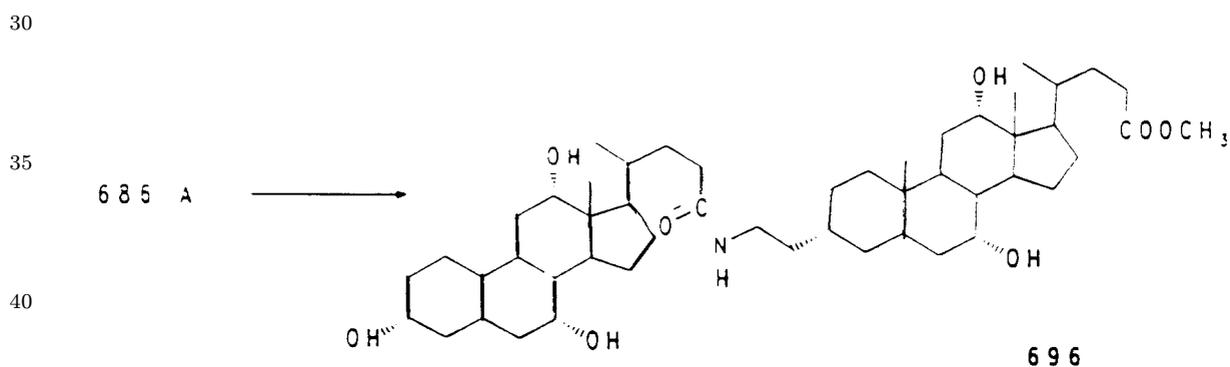
Ejemplo 695



Se disuelven 200 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 694 en 5 ml de metanol y se saponifican con 0,5 ml de NaOH 2 N, tal como se describe en el Ejemplo 693. Rendimiento 180 mg (95%) del compuesto 695.

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 823 (M+Li<sup>+</sup>), 827 (M+H<sup>+</sup>)

Ejemplo 696

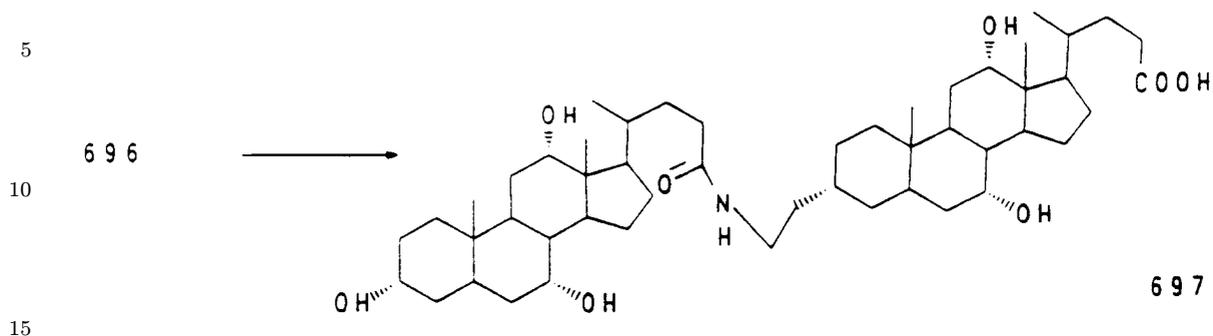


Se mezclan 4,49 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula 686 A en 30 ml de acetato de etilo seco con 0,15 ml de trietilamina, 273 mg (1,1 mmol) de EEDQ y 408 mg (1 mmol) de ácido cólico, y se calientan a reflujo durante 4 h. Después de haberse terminado la reacción, se diluye con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo, se lava con una solución de KHSO<sub>4</sub> y el residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía.

Rendimiento 597 mg (71%) del compuesto 696.

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 847 (M+Li<sup>+</sup>).

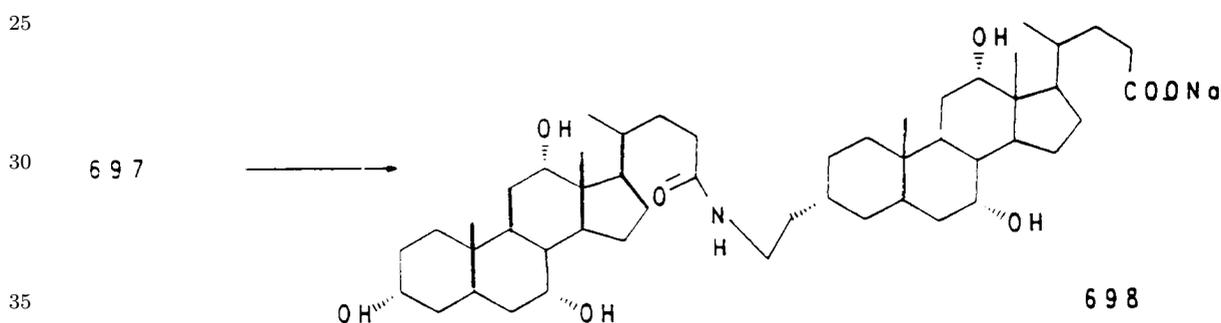
## Ejemplo 697



Se saponifican 500 mg (0,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 696 en 15 ml de etanol con 1,5 ml de NaOH 2 N, tal como se describe en el Ejemplo 693. Rendimiento 452 mg (91%) del compuesto 697.

20 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 833 (M+Li<sup>+</sup>).

## Ejemplo 698



40 Se disuelven 413 mg (0,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 697 en 3-5 ml de metanol seco y se mezclan con un equivalente de una solución 1 M de NaOH en metanol. Por adición de éter seco, se precipita la sal de sodio del compuesto 698, a continuación se filtra con succión y se seca. Rendimiento 390 mg (92%) del compuesto 698.

MS (FAB,3-NBA) : 849 (M+H<sup>+</sup>).

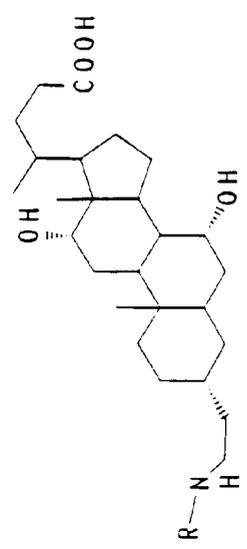
45 Análogamente a la secuencia de reacciones 686 A → 696 → 697 se preparan las siguientes sustancias (de los Ejemplos 699 hasta 713)

50

55

60

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60



Ej.	R	Eductos: 686 A +	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
699	<p>Chemical structure of a steroid derivative with a ketone group (=O) at C-13 and a hydroxyl group (-OH) at C-3. The side chain at C-13 is shorter than in the main structure.</p>	Ácido quenodesoxicólico	817 (M + Li <sup>+</sup> )
700	<p>Chemical structure of a steroid derivative with a ketone group (=O) at C-13 and a hydroxyl group (-OH) at C-3. The side chain at C-13 is shorter than in the main structure.</p>	Ácido ursodesoxicólico	817 (M + Li <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

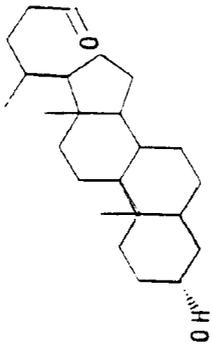
40

45

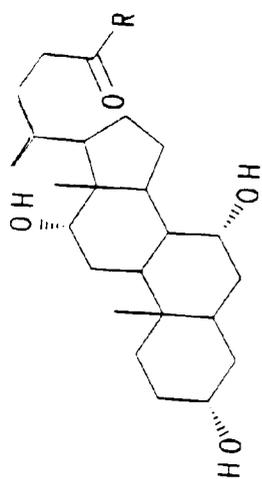
50

55

60

Ej.	R	Educos: 686 A +	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
701		Ácido litocólico	801 (M + Li <sup>+</sup> )

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60



Ej.	R	Eductos: Ácido cólico +	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
702	<p>Chemical structure of a steroid derivative. The side chain at C-17 contains a carboxylic acid group and a primary amine group. There is a hydroxyl group at C-3. The structure is shown in a perspective view.</p>	682	817 (M + Li <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

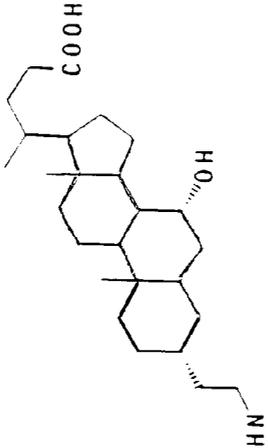
40

45

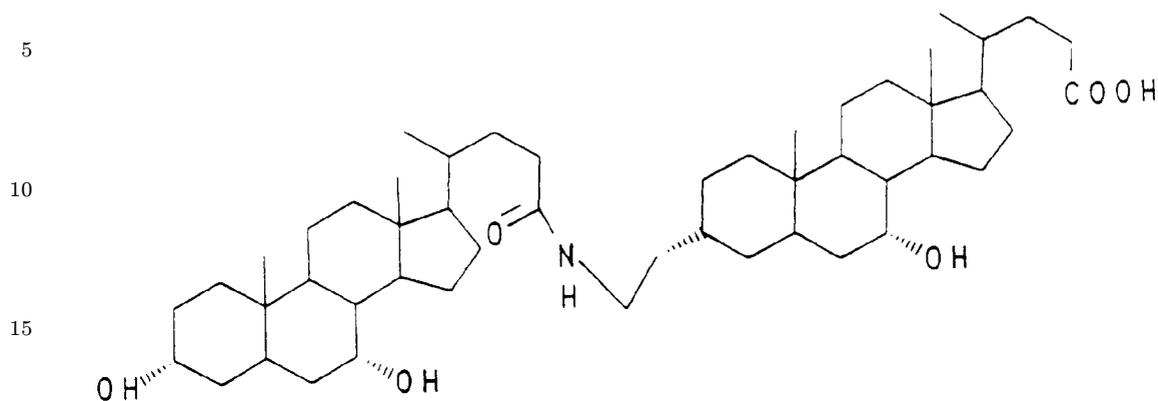
50

55

60

Ej.	R	Eductos: Ácido cólico +	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
703		683	817 (M + Li <sup>+</sup> )

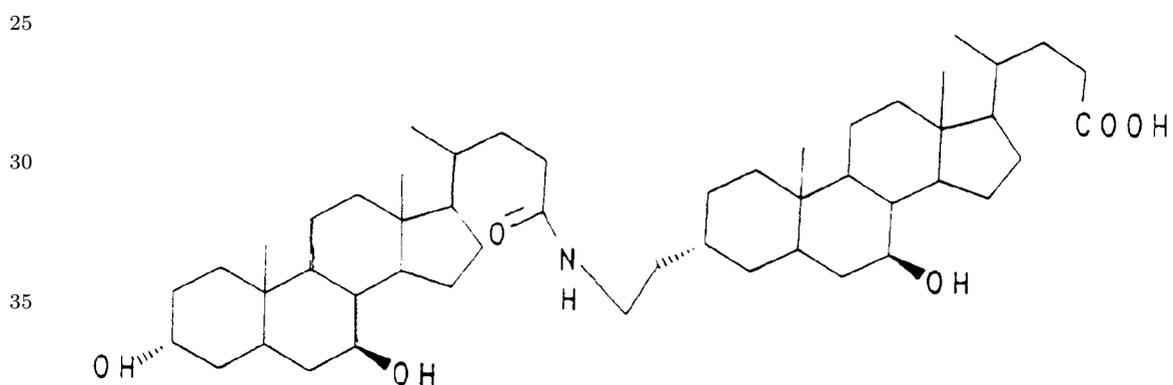
Ejemplo 704



a partir de ácido quenodesoxicólico + 682

20 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 801 (M+Li<sup>+</sup>).

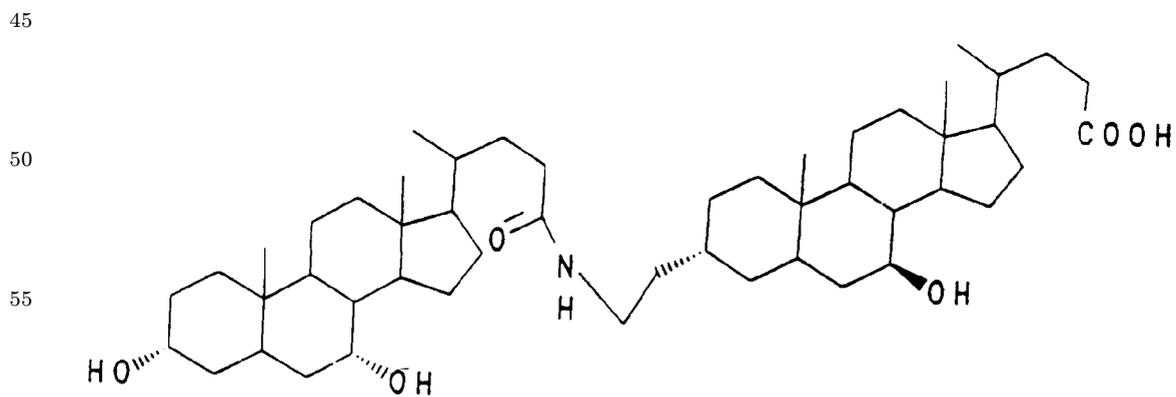
Ejemplo 705



40 a partir de ácido ursodesoxicólico + 683

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 801 (M+Li<sup>+</sup>).

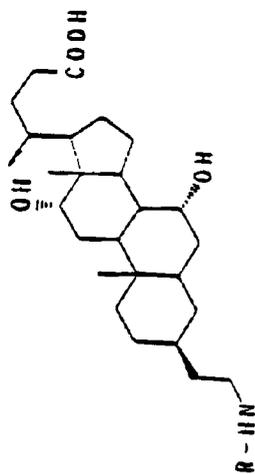
Ejemplo 706



60 a partir de ácido ursodesoxicólico + 682

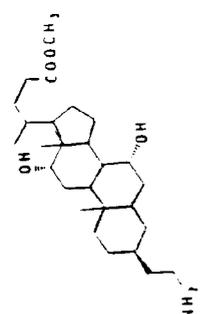
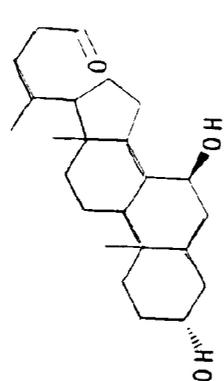
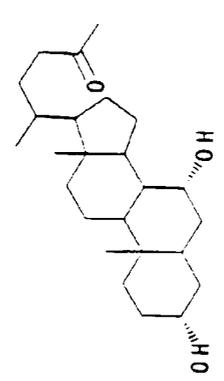
MS (FAB,3-NBA, LiCl): 801 (M+Li<sup>+</sup>).

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

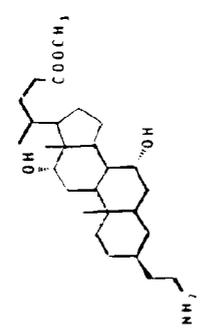
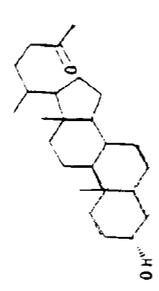


Ej.	R	a partir de	MS (FAB, 3-NBA, LiCl):
707		+ ácido cólico	833 ( $M + Li^+$ )

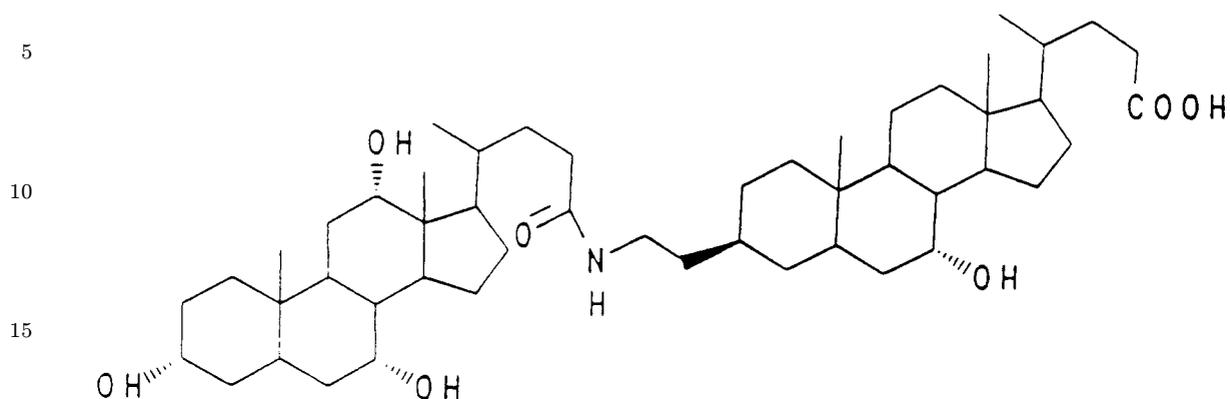
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	R	<p>a partir de</p>  <p>The structure shows a steroid nucleus with a hydroxyl group at C-3 (wedge), a hydroxyl group at C-12 (dash), and a side chain at C-13 consisting of a propyl chain with a methyl group at the end and a carboxylate group (COOCH<sub>3</sub>) at the other end.</p>	MS (FAB, 3-NBA, LiCl):
708	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a hydroxyl group at C-3 (wedge), a hydroxyl group at C-12 (wedge), and a side chain at C-13 consisting of a propyl chain with a methyl group at the end and a ketone group at the other end.</p>	+ ácido ursodesoxicólico	817 (M + Li <sup>+</sup> )
709	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a hydroxyl group at C-3 (dash), a hydroxyl group at C-12 (dash), and a side chain at C-13 consisting of a propyl chain with a methyl group at the end and a ketone group at the other end.</p>	+ ácido quenodesoxicólico	817 (M + Li <sup>+</sup> )

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

<p>MS (FAB, 3-NBA, LiCl):</p>	<p>801 (M + Li<sup>+</sup>)</p>
<p>a partir de</p> 	<p>+ ácido litocólico</p>
<p>R</p>	
<p>Ej.</p>	<p>710</p>

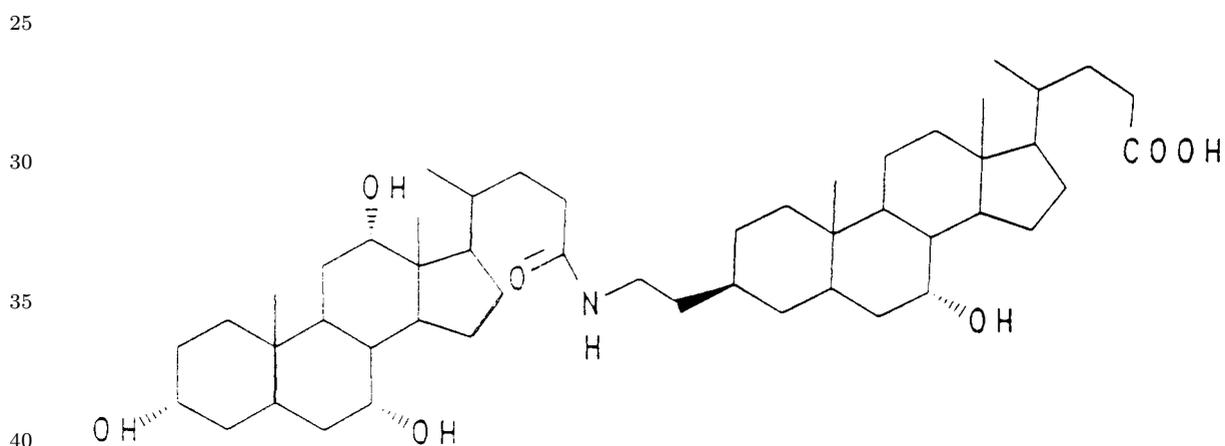
Ejemplo 711



20 a partir de ácido cólico + 3 $\beta$ -684

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 817 (M+Li<sup>+</sup>).

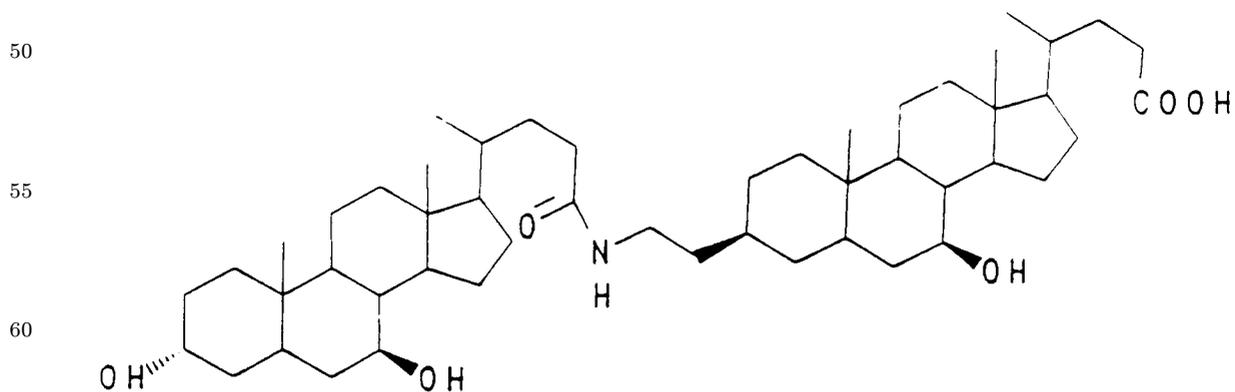
Ejemplo 712



a partir de ácido cólico + 3 $\beta$ -685

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 817 (M+Li<sup>+</sup>).

Ejemplo 713

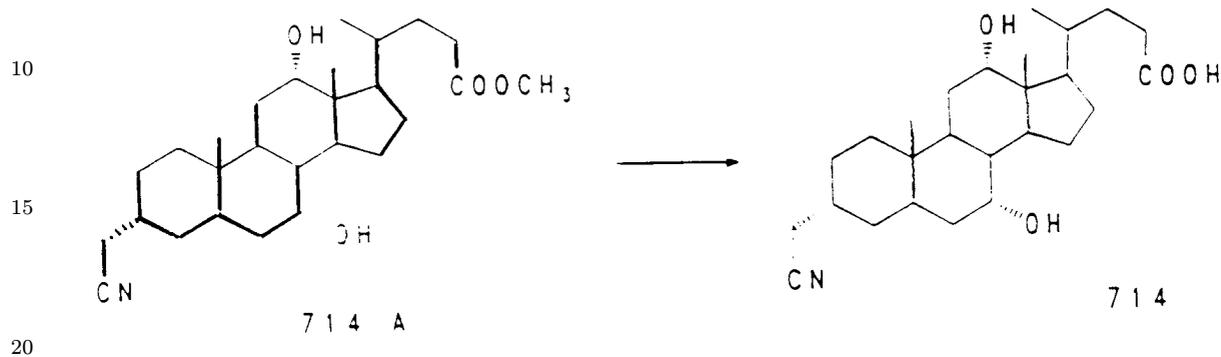


## ES 2 096 614 T3

a partir de ácido ursodesoxicólico + 3 $\beta$ -685

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 801 (M+Li<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 714



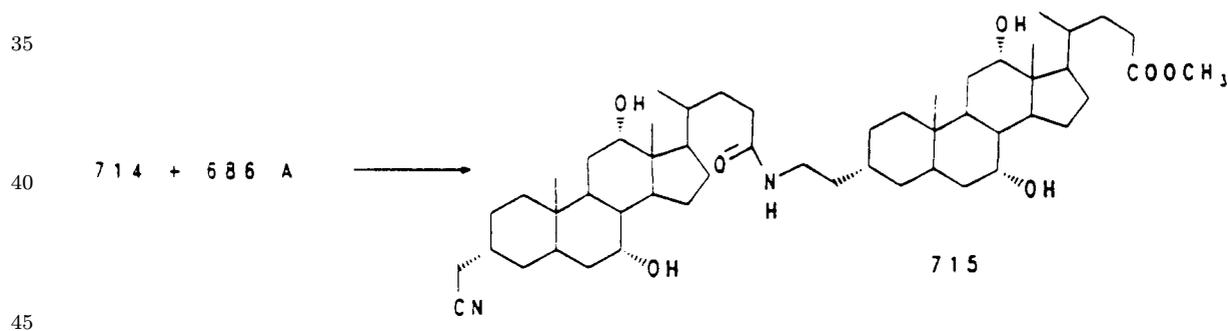
25 Se saponificaron por agitación durante una noche 446 mg (1 mmol) del compuesto de fórmula 714A en 40 ml de etanol con 2 ml de lejía de sosa semiconcentrada. Se diluye con agua, se elimina el etanol en vacío y se precipita el compuesto 714 por acidificación con ácido clorhídrico diluido. El producto se filtra con succión, y posteriormente se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 420 mg (97%)

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 438 (M+Li<sup>+</sup>).

30

Ejemplo 715



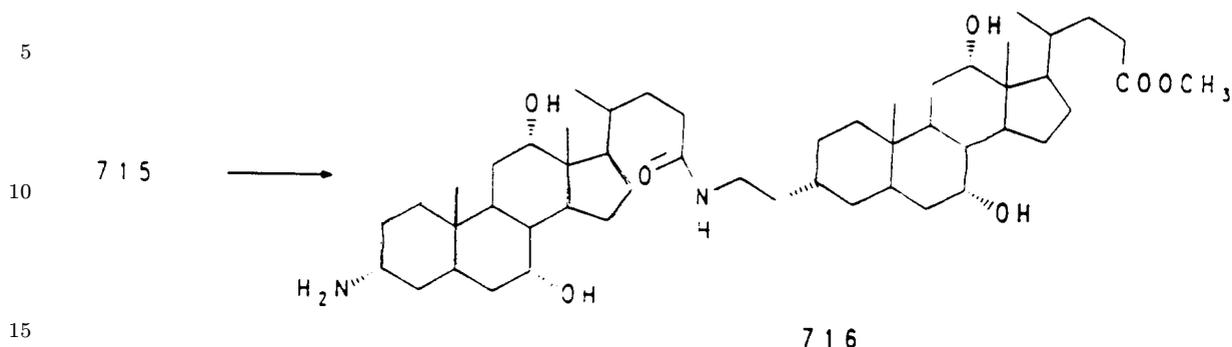
50 Se disolvieron 449 mg (1 mmol) del compuesto de fórmula 686A en 30 ml de THF seco y se mezclaron con 0,14 ml de trietilamina y 1,1 mmol de EEDQ. A ello se le añaden 432 mg (1 mmol) del compuesto 714 y se calienta a reflujo durante 6 h. Después de haberse terminado la reacción, se concentra, se recoge con acetato de etilo y se lava con una solución de KHSO<sub>4</sub> y agua. El residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía. Se obtienen 587 mg (68%) del compuesto 715.

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 870 (M+Li<sup>+</sup>).

55

60

## Ejemplo 716a



20 Se hidrogenan 2 g (2,3 mol) del compuesto 715 en 50 ml de metanol y 5 ml de una solución concentrada de  $\text{NH}_3$  con 0,3 de rodio al 5% sobre  $\text{Al}_2\text{O}_3$  a 20 bares y a la temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra con succión del catalizador, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía. Rendimiento 1,5 g (75%) del compuesto 716.

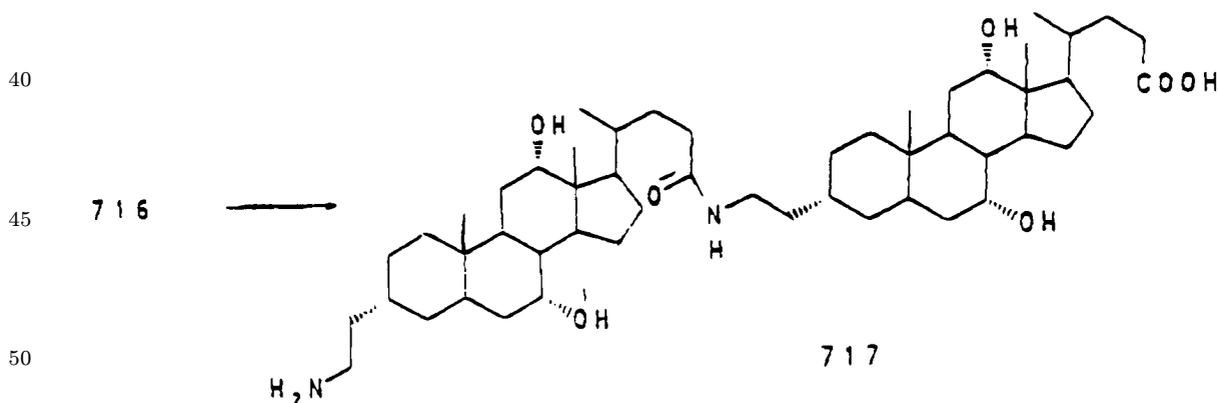
MS (FAB,3-NBA, LiCl): 874 (M+Li<sup>+</sup>).

## Ejemplo 716b

25 688 → 716

30 Se añadieron 484 mg (0,5 mmol) del compuesto 688 a una mezcla, preparada mediante enfriamiento, de 25 ml de metanol en 1,5 ml de cloruro de acetilo, y se agitaron a la temperatura ambiente durante 2 h (control de la reacción mediante cromatografía en capa fina (DC)). Después de haberse terminado la reacción, se neutraliza con una solución concentrada de  $\text{NH}_3$ , se concentra en vacío y el residuo se purifica por cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ). Se obtienen 247 mg (58%) del compuesto 716, idéntico según DC y MS (espectro de masas) a la sustancia preparada según a).

## Ejemplo 717

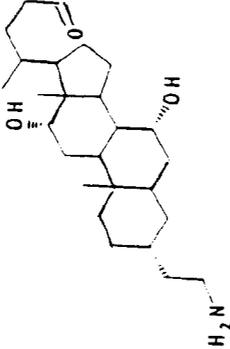
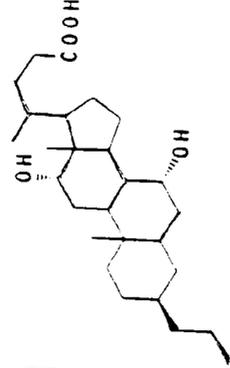
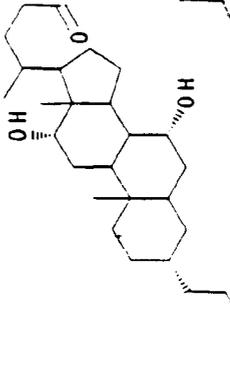
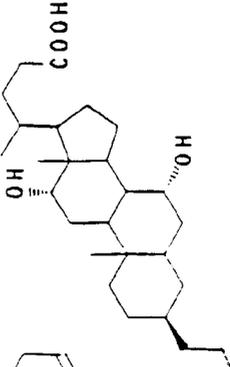


55 Se disuelven 1,2 g (1,38 mmol) del compuesto 716 en 20 ml de metanol y se saponifican por agitación durante una noche con 2 ml de lejía de sosa semiconcentrada. Se diluye con agua, se elimina el metanol en vacío y se precipita el aminoácido 717 por cuidadosa acidificación. El precipitado se filtra con succión, se lava posteriormente con agua y se seca. Rendimiento 1,1 g (93%).

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 860 (M+Li<sup>+</sup>).

60 Análogamente a la sucesión de reacciones (714A) → 714 → 715 → 716 → 717 se preparan las siguientes sustancias de los Ejemplos (718 - 725).

G1 - NH -G2

Ej.	G1	G2	Eductos	MS (FAB, 3-NBA, LiCl ó LiI)
718			714 + 686 B	860 (M + Li <sup>+</sup> )
719			681 + 686 A	844 (M + Li <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

40

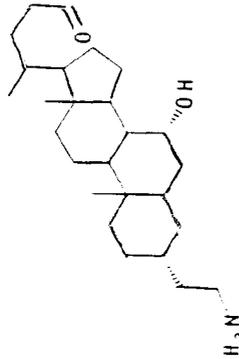
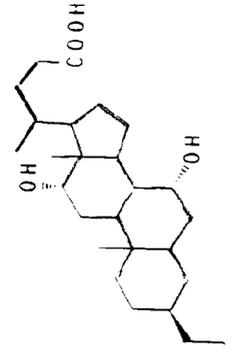
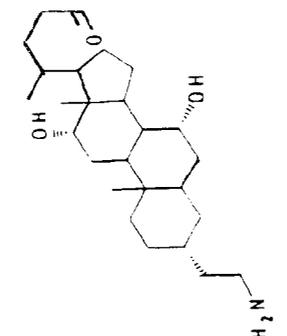
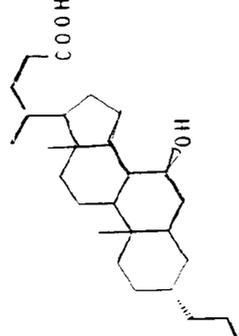
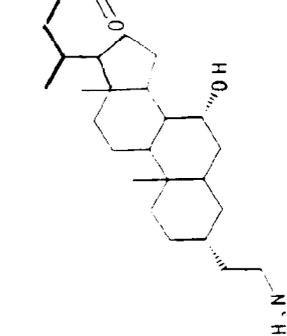
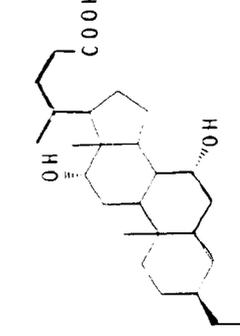
45

50

55

60

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	G1	G2	Eductos	MS (FAB,3-NBA, LiCl ó Lil)
720			680 + 686 B	844 (M + Li <sup>+</sup> )
721			714 + 683	844 (M + Li <sup>+</sup> )
722			714 + 682	844 (M + Li <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

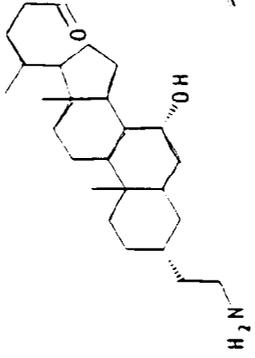
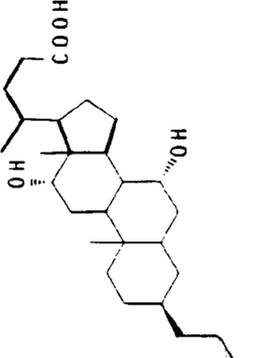
40

45

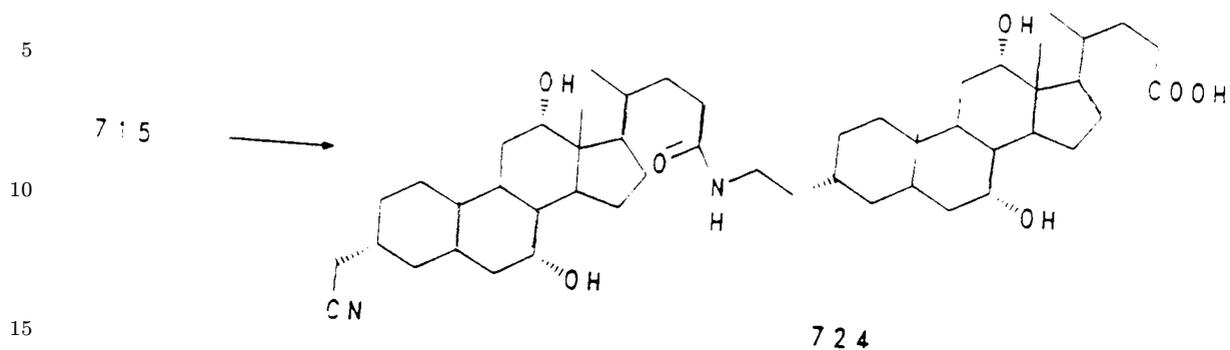
50

55

60

Ej.	G1	G2	Eductos	MS (FAB, 3-NBA, LiCl ó LiI)
723			681 + 683	828 (M + Li <sup>+</sup> )

## Ejemplo 724



25 Se saponifican 432 mg (0,5 mmol) del compuesto 715 en 15 ml de metanol con 1,5 ml de NaOH 12 N, tal como se describe en el Ejemplo 717. Rendimiento 318 mg (75%) del compuesto 724.

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 856 (M+Li<sup>+</sup>).

30 Análogamente a la sucesión de reacciones 714 → 715 → 724 se preparan las siguientes sustancias de los Ejemplos (725 - 729).

35

40

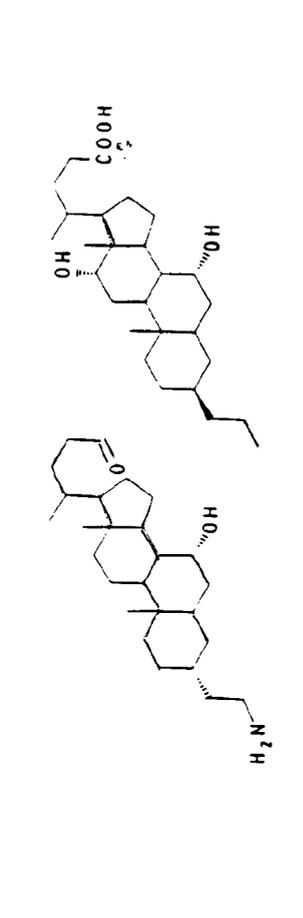
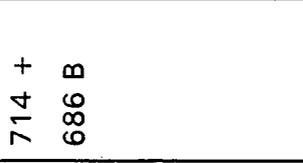
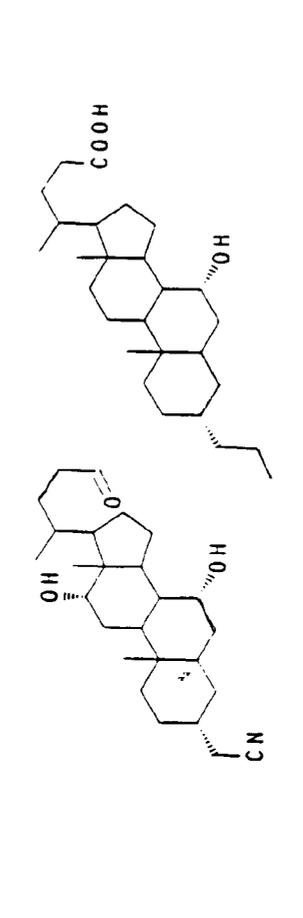
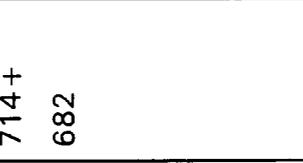
45

50

55

60

G1 - NH -G2

Ej.	G1	G2	Reductos	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
725			714 + 686 B	856 (M + Li <sup>+</sup> )
726			714 + 682	840 (M + Li <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

40

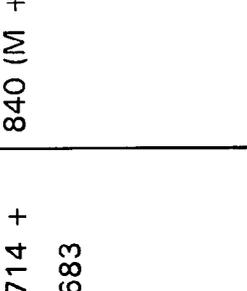
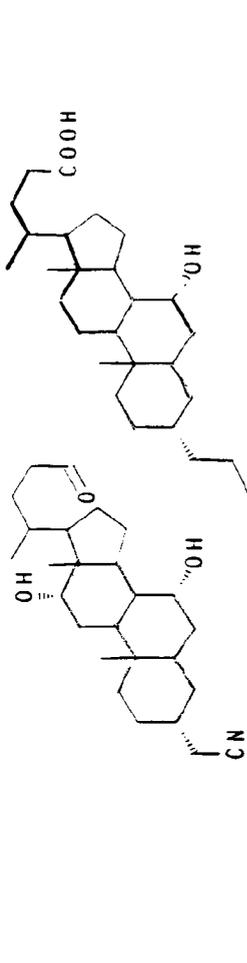
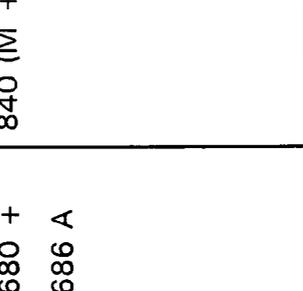
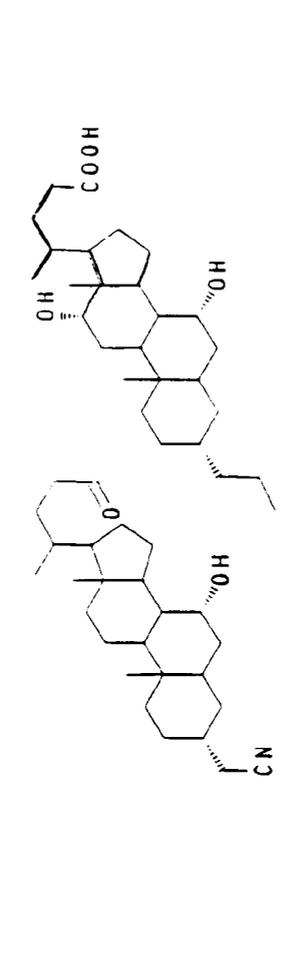
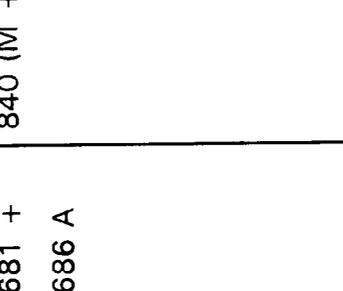
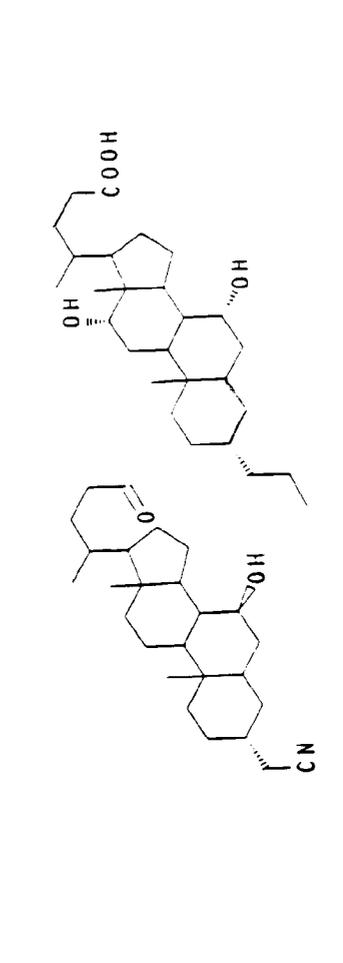
45

50

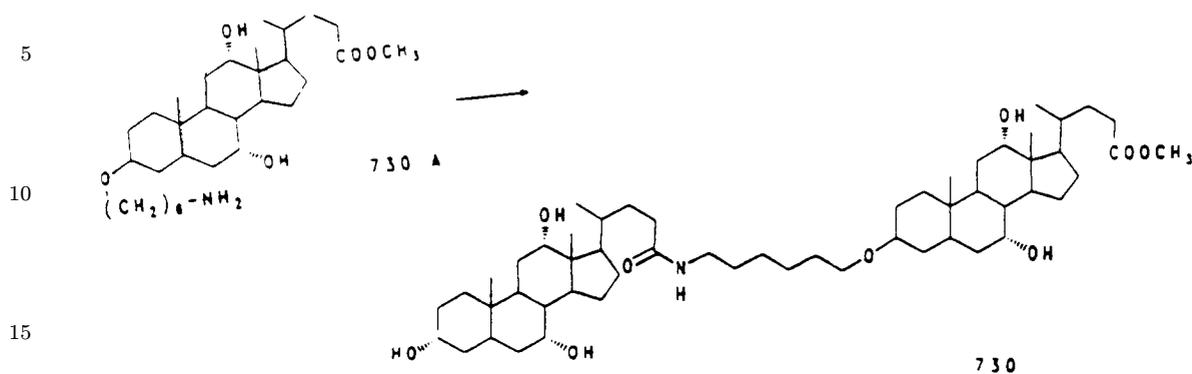
55

60

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	G1	G2	Reductos	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
727			714 + 683	840 (M + Li <sup>+</sup> )
728			680 + 686 A	840 (M + Li <sup>+</sup> )
729			681 + 686 A	840 (M + Li <sup>+</sup> )

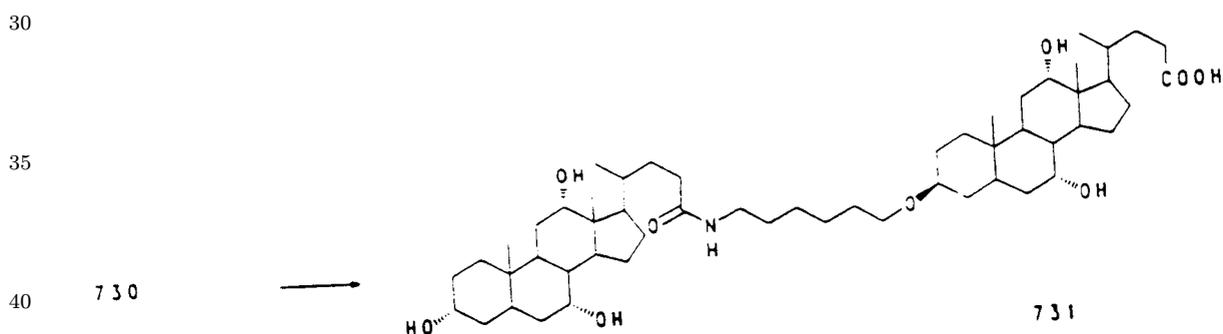
## Ejemplo 730



20 Se calientan a reflujo durante 8 h 2,1 g (4 mmol) del compuesto 730A en 50 ml de THF seco con 0,6 ml de trietilamina, 1,1 g (4,4 mmol) de EEDQ y 1,64 g (4 mmol) de ácido cólico. Después de haberse terminado la reacción, se concentra, se recoge con acetato de etilo, la solución se lava con una solución de  $\text{KHSO}_4$  y con agua, y el residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía. Rendimiento 2,48 g (68%) del compuesto 730.

25 MS (FAB,3-NBA, LiCl): 919 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 731



45 Se saponifican 2 g (2,2 mmol) del compuesto 730 en 30 ml de metanol con 3 ml de NaOH 2 N tal como se describe en el Ejemplo 724. Rendimiento: 168 g (85%) del compuesto 731.

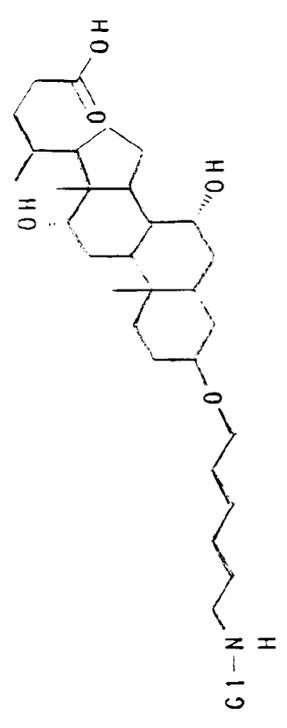
MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 905 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ).

50 Análogamente a la sucesión de reacciones  $730\text{A} \rightarrow 730 \rightarrow 731$  se preparan las siguientes sustancias de los Ejemplos (732-734)

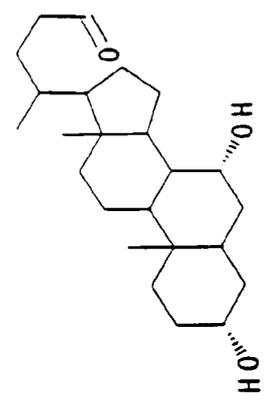
55

60

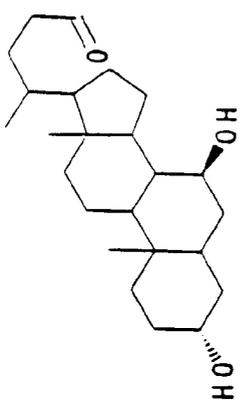
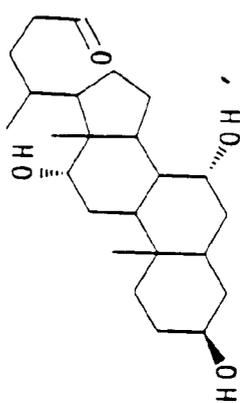
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60



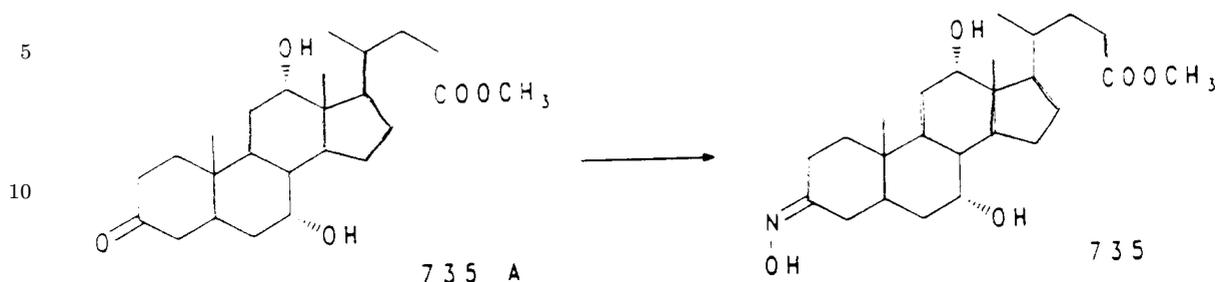
Ej. 732	G1	Eductos 730 A + ácido quenodesoxicólico	MS (FAB, 3-NBA, LiCl) 889 (M + Li <sup>+</sup> )
------------	----	---	--



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	G1	Eductos	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
733		730 A + ácido ursodesoxicólico	889 (M + Li <sup>+</sup> )
734		730 A + ácido 3 beta-OH-cólico	905 (M + Li <sup>+</sup> )

## Ejemplo 735

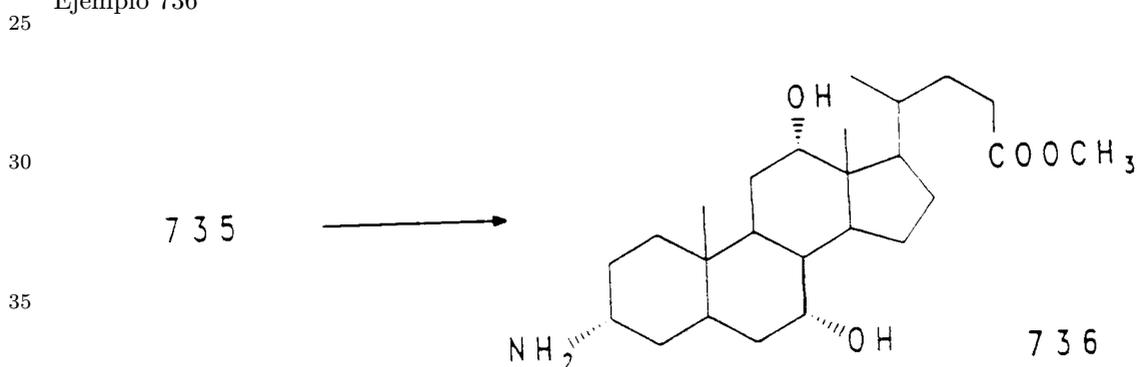


15 Se mezclan 3,1 g (7,4 mmol) del compuesto de fórmula 735 A en 30 ml de isopropanol a reflujo con una solución de 2,33 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 4,57 g de acetato de sodio en 10 ml de agua, y se calientan a reflujo durante 4 h. Después de haberse terminado la reacción, se mezcla con agua, el isopropanol se elimina parcialmente en vacío y se extrae por agitación con mucha cantidad de diclorometano. El residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía. Rendimiento: 2,7 g (84%) del compuesto 735.

20

MS (FAB,3-NBA, LiCl): 442 (M+Li<sup>+</sup>), 436 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 736

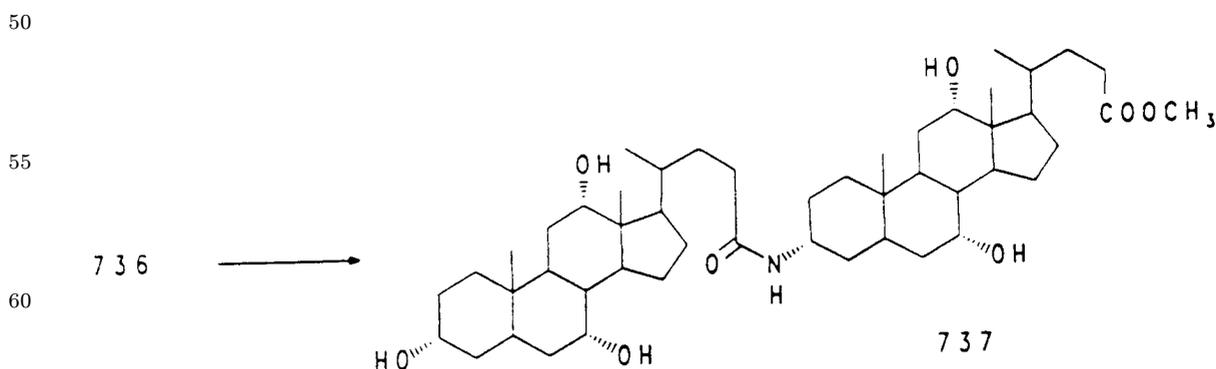


40 Se hidrogenan durante 24 h, con 20 bares de H<sub>2</sub> y a la temperatura ambiente, 2 g (4,6 mmol) del compuesto 735 en 50 ml de metanol con 200 mg de paladio al 10% sobre carbono. Se separa el catalizador, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento 1,56 g (80%) del compuesto 736.

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 428 (M+Li<sup>+</sup>), 422 (M+H<sup>+</sup>).

45 El compuesto 736, según la DC (en SiO<sub>2</sub>: mezcla de diclorometano, metanol y una solución concentrada de NH<sub>3</sub> = 100:15:5) no es idéntico a la amina isómera 3β.

## Ejemplo 737



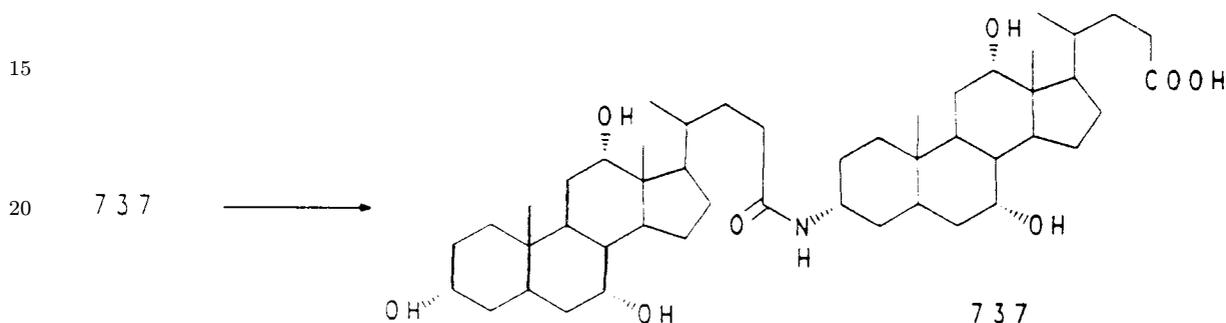
## ES 2 096 614 T3

Se calientan a reflujo durante 6 h 842 mg (2 mmol) del compuesto 736 en 50 ml de THF seco con 0,15 ml de trietilamina, 2,2 mmol de EEDQ y 820 mg (2 mmol) de ácido cólico. Se concentra, se recoge con acetato de etilo y se extrae por agitación con una solución de  $\text{KHSO}_4$  y con agua, y el residuo de la fase orgánica se purifica por cromatografía.

5 Rendimiento: 926 mg (57%) del compuesto 737.

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 819 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Ejemplo 738



Se saponifican 200 mg (0,25 mmol) del compuesto 737 en 15 ml de metanol con 1,5 ml de NaOH semiconcentrado, tal como se describe en el Ejemplo 724. Rendimiento: 162 mg (82%) del compuesto 738.

30 MS (FAB, 3-NBA): 798,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Análogamente a la sucesión de reacciones  $735\text{ A} \rightarrow 735 \rightarrow 736 \rightarrow 737 \rightarrow 738$  se preparan las siguientes sustancias de los Ejemplos

35

40

45

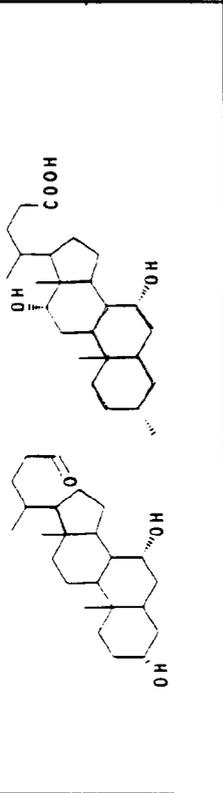
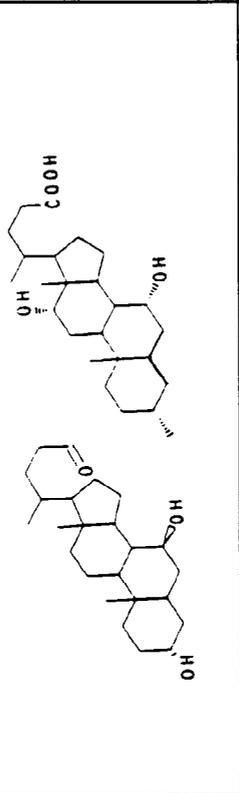
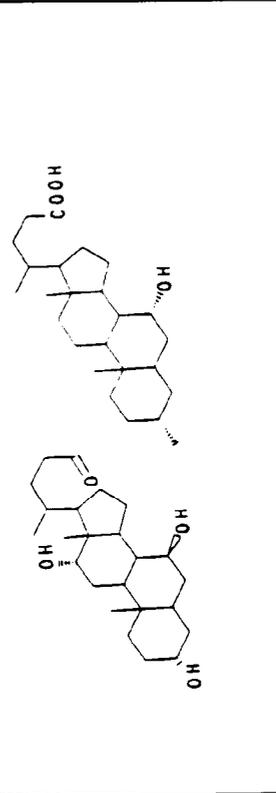
50

55

60

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

G 1 — NH<sup>+</sup> G 2

Ej.	G1	Eductos	MS (FAB, 3-NBA)
739	<p style="text-align: center;">G2</p> 	736 + ácido quenodesoxicólico	783 (M + H <sup>+</sup> )
740		736 + ácido ursodesoxicólico	783 (M + H <sup>+</sup> )
741		678 A + ácido cólico	783 (M + H <sup>+</sup> )

5

10

15

20

25

30

35

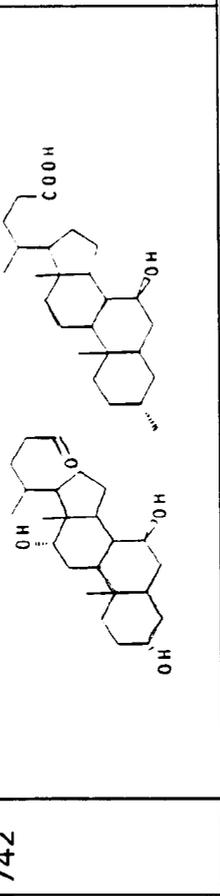
40

45

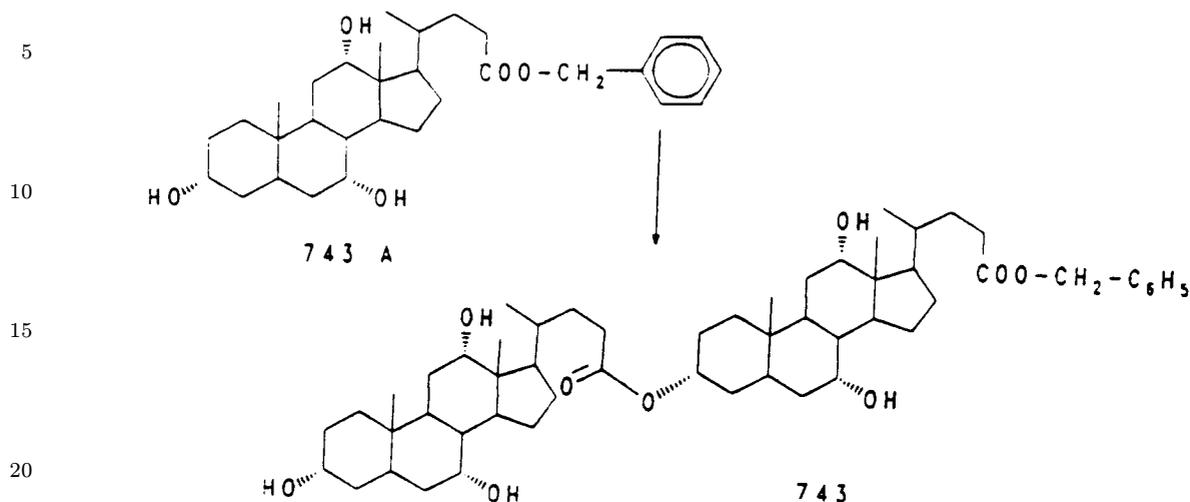
50

55

60

Ej. 742	G1	G2	MS (FAB, 3-NBA) 783 (M + H <sup>+</sup> )
			Eductos 679 A + ácido cólico

## Ejemplo 743



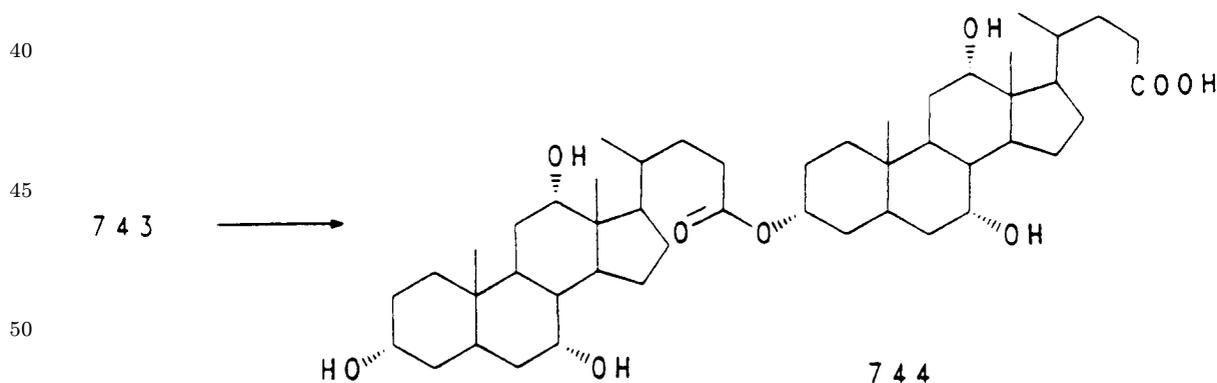
25 Se mezclan 1 g de ácido cólico (2,45 mmol) en 15 ml de THF seco a 0°C con 4 equivalentes de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 h a la temperatura ambiente. Mediando enfriamiento por hielo se añaden a ello 1,04 g (2,01 mmol) de éster bencílico de ácido cólico en THF y se agitan a la temperatura ambiente durante una noche. Mediando enfriamiento por hielo, se añaden aproximadamente 2,5 ml de una solución concentrada de NH<sub>3</sub> y se agitan durante varias horas mediando control por DC. Después de haberse terminado la reacción, se concentra ampliamente en frío y el residuo se reparte entre mucha cantidad de éter y una solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 1,14 g (64%) del compuesto 743.

30

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 896 (M+H<sup>+</sup>).

35

## Ejemplo 744

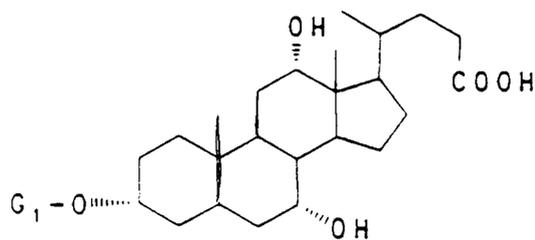


55 Se hidrogenan a la temperatura ambiente en un dispositivo sacudidor 1 g (1,12 mmol) del compuesto 743 en 10 ml de THF con 200 mg de paladio al 10% sobre carbón. Después de haberse terminado la reacción, se separa el catalizador, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía. Rendimiento: 828 mg (92%) del compuesto 744.

MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 806 (M+Li<sup>+</sup>).

60

Análogamente a la sucesión de reacciones 743 A → 743 → 744 se prepararon las siguientes sustancias de los Ejemplos (745 - 747):



15

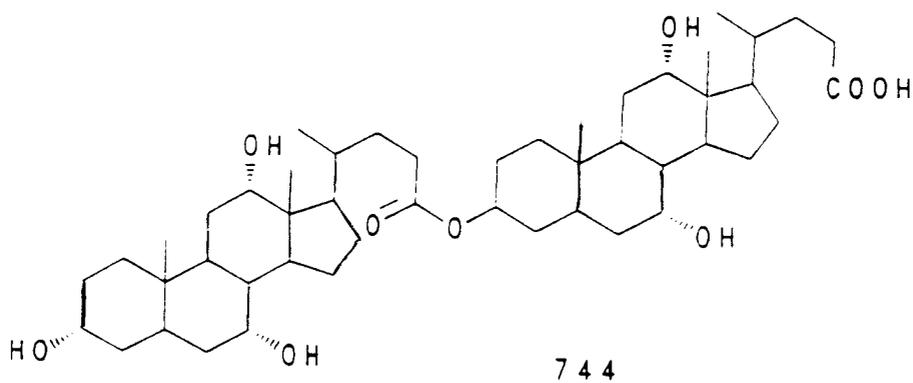
Ej.	G1	Educto	MS (FAB, 3-NBA, LiCl)
745		743 A + ácido quenodesoxicólico	
746		743 A + ácido litocólico	

20

25

30

35 Ejemplo 747

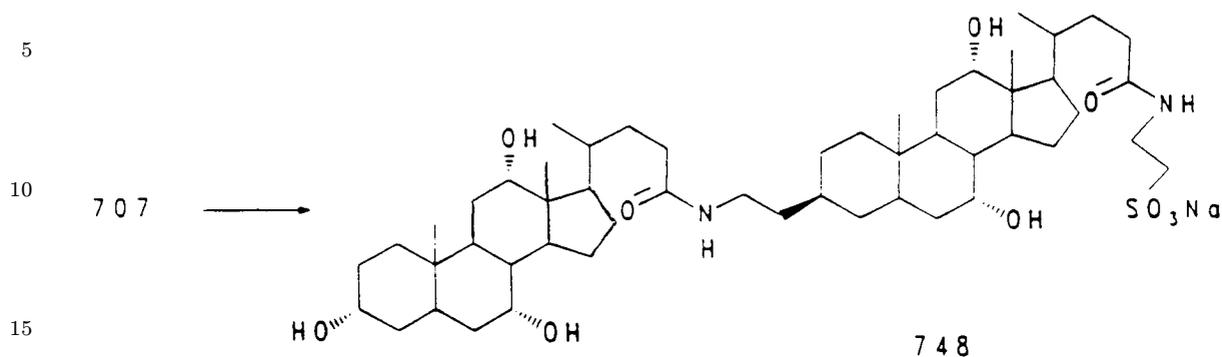


55 MS (FAB, 3-NBA, LiCl): 806 (M+Li<sup>+</sup>).

a partir de éster bencílico de ácido 3β-OH-cólico + ácido cólico.

60

## Ejemplo 748



20

25

Se disolvieron 826 mg (1 mmol) del compuesto 707 y 1,4 mmol de EEDQ en 8 ml de dimetilformamida seca purificada y se mezclaron con 140 mg (1 mmol) de taurina. La solución se calienta durante 15 min a 90°C. Después de enfriamiento se añaden 40 ml de éter seco. La precipitación del producto se completa mediante reposo durante una noche dentro de un armario frigorífico. La solución se decanta, el precipitado se lava con éter, se filtra con succión y se seca en aire. El producto se disuelve en 5 ml de una solución metanólica de NaOH 0,2 N, la solución se mezcla con 40 ml de éter seco y se agita durante 1 h mediando enfriamiento por hielo. El precipitado formado se filtra con succión y se seca dentro de un desecador. La purificación ulterior se efectúa mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento 805 mg (84%) del compuesto 748. MS (FAB,3-NBA): 956 (M+H<sup>+</sup>).

30

Análogamente a la sucesión de reacciones 707 → 748 se preparan las siguientes sustancias de los Ejemplos.

35

40

45

50

55

60

5

10

15

20

25

30

35

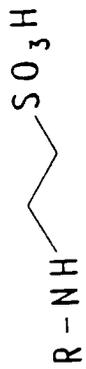
40

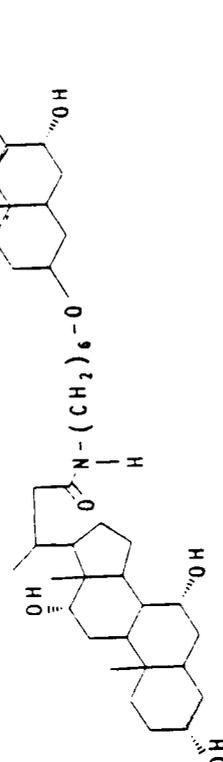
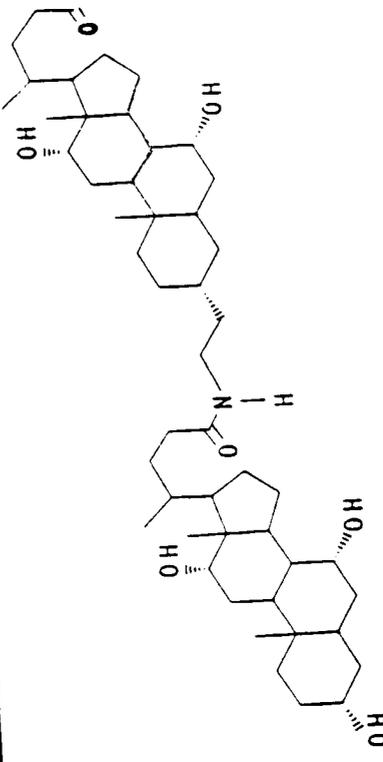
45

50

55

60



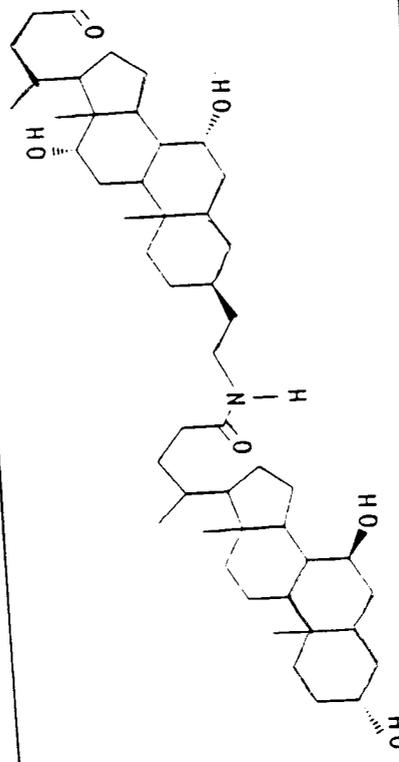
Ej.	R	Educto	MS (FAB, 3-NBA)
749		731	1028 (M+H <sup>+</sup> )
750		697	956 (M+H <sup>+</sup> )

Ej.	R	Educto	MS (FAB, 3-NBA)
751		702	940 (M+H <sup>+</sup> )
752		701	924 (M+H <sup>+</sup> )

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Ej.	R	Educto	MS (FAB, 3-NBA)
753		700	940 (M+H <sup>+</sup> )
754		703	940 (M+H <sup>+</sup> )

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

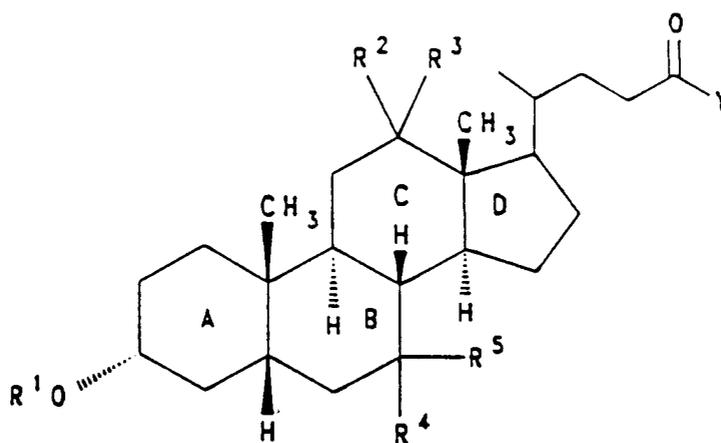
MS (FAB, 3-NBA)	Educto		Ej.
940 (M+H <sup>+</sup> )	708		755

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos biliares dimeros de la fórmula I



en la que G1 significa un compuesto de la fórmula general II



en la que

Y significa una valencia libre para la unión del grupo X o tiene los siguientes significados: -OL, -NHL, -NL<sub>2</sub>, un aminoácido o ácido aminosulfónico, unido a través del grupo amino, tal como p. ej.

- NHCH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>H, - NH - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub>H, - N - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - SO<sub>3</sub>H,



- N - CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H , - NH - CHCO<sub>2</sub>H



y sus ésteres alquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, -OKa, significando Ka un catión tal como p. ej. un catión de metal alcalino o alcalino-térreo o también un amonio cuaternario y, significando L

H, un radical alquilo saturado o insaturado con 1 a 10 átomos de C, que está ramificado o sin ramificar,

un radical cicloalquilo con 3 a 8 átomos de C,

un radical fenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

un radical bencilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y significando R<sup>6</sup>

metilo, isopropilo, isobutilo, 2-butilo, bencilo, 4-hidroxi-bencilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, H<sub>3</sub>CSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup> significa una valencia libre para la unión del grupo X, o significa H,

un radical alquilo saturado o insaturado con 1 a 10 átomos de C, que está ramificado o sin ramificar,

un radical cicloalquilo con 3 a 8 átomos de C,

un radical fenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

un radical bencilo, que está en el núcleo sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br,

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>, o

fenilo, que a su vez puede estar sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

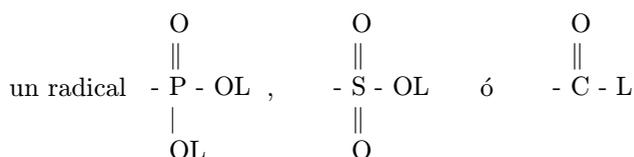
5 un radical bifenilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

un radical trifenilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

10 un radical 1- ó 2-naftilmetilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

un radical 9-fluorenilo, que está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con F, Cl, Br, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N<sup>⊕</sup>H<sub>3</sub>, -OPO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>,

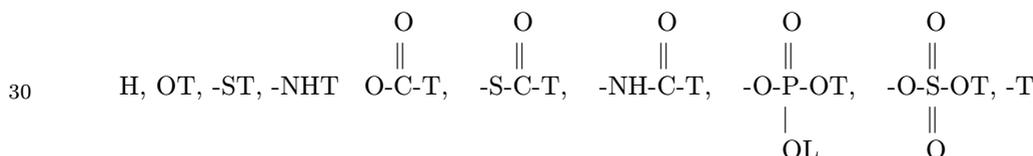
15 un radical 2, 3 ó 4-piridilo,



teniendo L los significados antes indicados,

R<sub>2</sub> hasta R<sub>5</sub>, significando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o bien R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>,

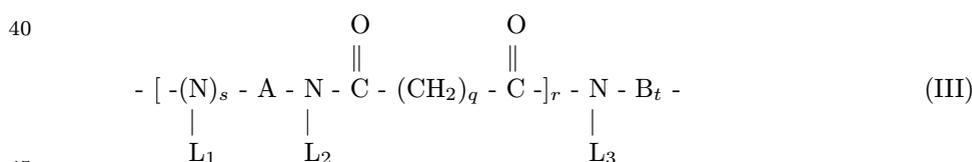
25 en cada caso en común el oxígeno de un grupo carbonilo, o individualmente y en cada caso independientemente unos de otros



35 teniendo L el significado antes mencionado y presentando T el significado de L o significando una valencia libre para la unión del grupo X,

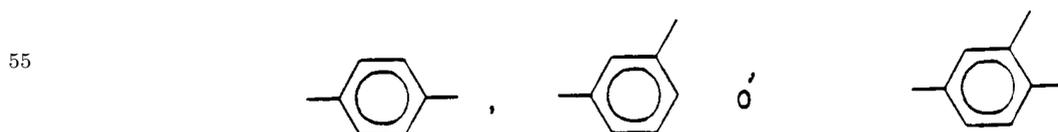
con la limitación de que en total sólo sale una valencia libre para la unión del grupo X,

X significa un enlace simple o un grupo de la fórmula general III



significando

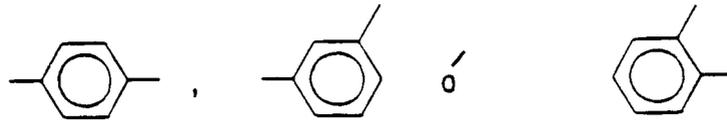
50 A una cadena alquilenos, la cual está ramificada o sin ramificar, es saturada o insaturada, y esta cadena puede estar interrumpida eventualmente por -O-, -S- o arileno, especialmente fenileno, efectuándose la unión por



60 y abarcando la cadena en total de 2 a 12, preferiblemente de 2 a 6 eslabones p de cadena,

## ES 2 096 614 T3

B una cadena alquileo, que está ramificada o sin ramificar, es saturada o insaturada, y puede estar interrumpida en la cadena eventualmente por -O-, -S- o arileno, especialmente fenileno, efectuándose la unión por



y abarcando la cadena en total de 2 a 18,  
preferiblemente de 2 a 12 eslabones n de cadena,

$L_1, L_2, L_3$  son iguales o diferentes y tienen el significado de L, así como

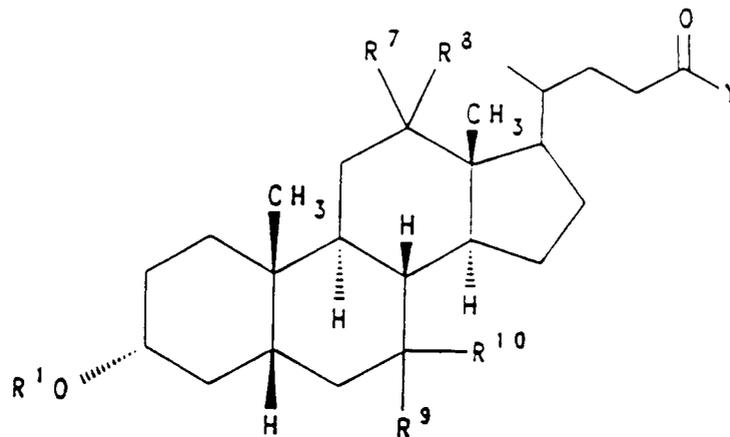
q significa de 0 a 5,

r significa 0 ó 1 y

s significa 0 ó 1,

t significa 0 ó 1,

G2 significa un compuesto de la fórmula general IV

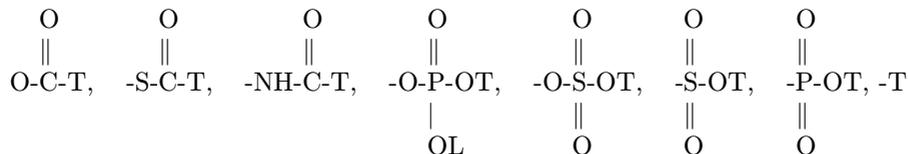


teniendo

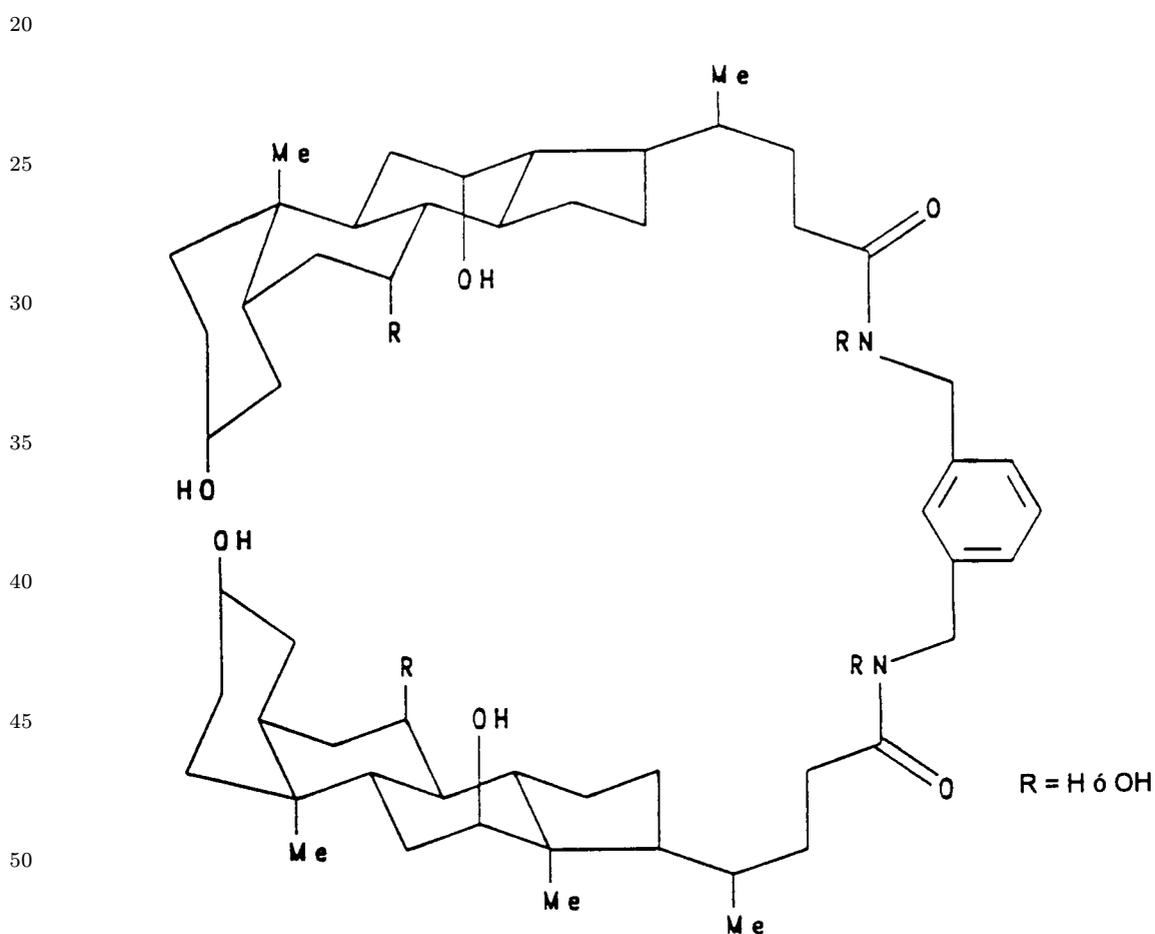
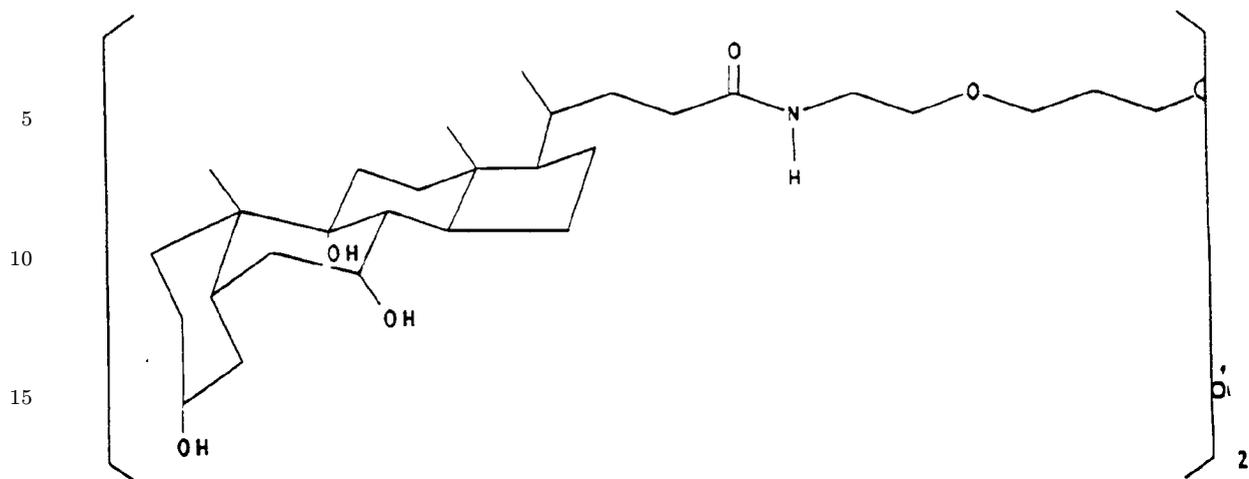
Y y  $R^1$  los significados indicados para G1, así como

$R^7$  hasta  $R^{10}$ , significando  $R^7$  y  $R^8$  o bien  $R^9$  y  $R^{10}$  en cada caso en común el oxígeno de un grupo carbonilo, o individualmente y en cada caso independientemente uno de otro,

H, OT, ST, NHT,



teniendo L y T los significados indicados para G1, también con la limitación de que en total sale de G2 sólo una valencia libre para la unión del grupo X, estando excluidos los derivados de ácidos biliares de las siguientes fórmulas



55 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la unión de los radicales G1 y G2 no se efectúa simétricamente, es decir no a través de los mismos anillos.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la unión del radical G1 se efectúa a través de C-24 (anillo D) pasando por X con una de las posiciones C-3 (anillo A), C-7 (anillo B) o C-12 (anillo G) del radical G2.

60

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3,

caracterizado porque

5

a) en el caso de que X sea = un enlace simple, se llevan a reacción entre sí apropiadas formas capaces de reaccionar de G1 y G2 según procedimientos conocidos en cuanto a su principio, o

10

b) en el caso de que X sea = un grupo de puente se llevan a reacción entre sí según procedimientos conocidos en cuanto a su principio

$\alpha$ ) formas capaces de reaccionar de G1-X con G2 o

$\beta$ ) formas capaces de reaccionar de G2-X con G1 o

15

c) a partir de G1-X1 se preparan según procedimientos conocidos compuestos de la fórmula general I (G1-X-G2), resultando X a partir de X1 y X2 mediante formación de un enlace covalente, especialmente en el transcurso de una reacción de condensación o sustitución.

5. Utilización del compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento.

20

6. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 como medicamento.

7. Preparado farmacéutico que contiene compuestos según las reivindicaciones 1 a 3.

25

30

35

40

45

50

---

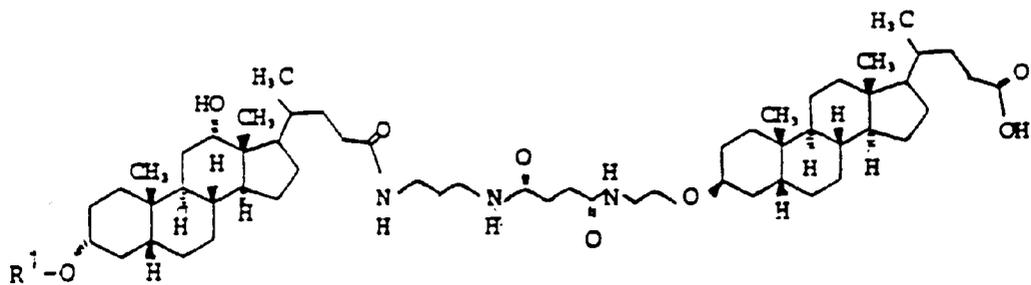
**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

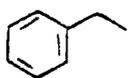
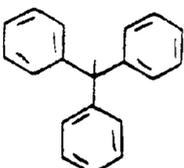
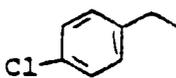
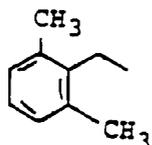
55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---



Ej.	R <sup>1</sup>	MS (FAB, 3-NBA/LiCl ó LiI)
240	H	C <sub>57</sub> H <sub>95</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (949); 956 (M+Li <sup>+</sup> )
241		C <sub>64</sub> H <sub>101</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1039); 1046 (M+Li <sup>+</sup> )
242		C <sub>76</sub> H <sub>109</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1191); 1198 (M+Li <sup>+</sup> )
243		C <sub>64</sub> H <sub>100</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1073); 1080 (M+Li <sup>+</sup> )
244		C <sub>66</sub> H <sub>105</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> (1067); 1074 (M+Li <sup>+</sup> )