



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900000635
Data Deposito	24/11/1982
Data Pubblicazione	24/05/1984

Titolo

NUOVI DERIVATI DELL'ACIDO URSODESOSSICOLICO

BUGNION S.p.A.

STAMPARE

D E S C R I Z I O N E

annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE
dal titolo:

"DERIVATI DELL'ACIDO URSODESSOSSICOLICO"

Richiedente: MAGIS FARMACEUTICI S.r.l., Società di
nazionalità italiana, con sede a BRESCIA

Mandatario : BUGNION S.p.A. - Via C. Farini, 81 - MILANO

Depositata il 24 NOV. 1982 al No.

24393A/82

R I A S S U N T O

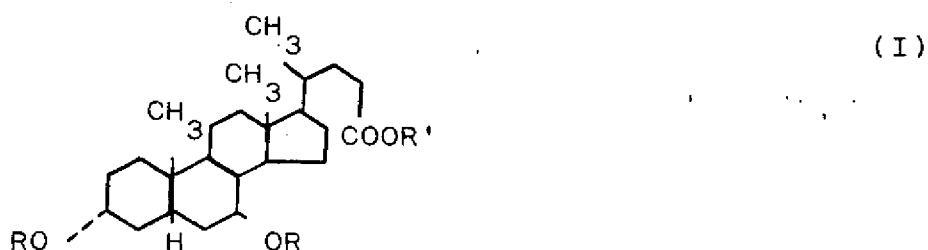
Nuovi derivati dell'acido ursodeossicolico, ottenuti per esterificazione dei due ossidrili con un opportuno gruppo acilico e/o del carbossile con il residuo del tetraetilenglicole presentano interessanti attività coleretiche, epatoprotettive ed ipolipemizzanti, associate a bassa tossicità e ad una azione intensa e prolungata, che li rendono particolarmente utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche.

D E S C R I Z I O N E

Formano oggetto della presente invenzione nuovi derivati dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico, da qui in poi denominato per brevità acido ursodeossicolico, il procedimento per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono. Più particolarmente, formano oggetto della presente in-

venzione i nuovi composti caratterizzati dal fatto

che hanno formula (I)



in cui R' rappresenta H o il residuo del tetraetilen
glicole avente formula

$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, ed R rap-

presenta H, etossiacetile, 3-etossipropionile, metos
siacetile, pivaloile, 3,4,5-trimetossibenzoile o 3-

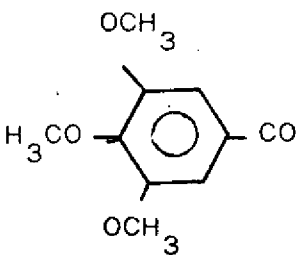
(2,4,5-trietossibenzoil)propionile, con la condizione

che R ed R' non sono contemporaneamente idrogeno ed i
gruppi rappresentati da R sono eguali tra loro.

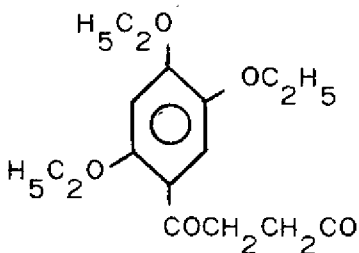
La tabella riassuntiva seguente riporta per ogni grup-
po rappresentato da R la corrispondente formula di
struttura nonchè la sigla per semplicità da qui in poi
assegnata al corrispondente composto di formula (I)
per entrambi i significati di R'.

BUGNION S.p.A.

Tabella riassuntiva

Gruppo rappresentato da R	Formula di struttura	R'	Sigla del composto avente formula (I)
Idrogeno	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2- \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/007
Etossiacetile	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CO}$	H	COL/001
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2- \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/008
3-etossipropionile	OC_2H_5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$	H	COL/002
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/009
Metossiacetile	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$	H	COL/003
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/010
Pivaloile	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$	H	COL/004
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/011
3,4,5-trimetossibenzoile		H	COL/005
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/012

(segue Tabella riassuntiva)

3-(2,4,5-trie tossibenzoil) propionile		H	COL/006
		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \\ (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH} \end{array}$	COL/013

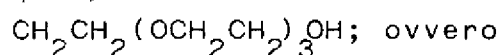
I nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione presentano una attività coleretica, epato-protettiva ed ipolipemizzante che li rende utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche.

Formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche caratterizzate dal fatto che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti di formula (I), tal quali o in unione con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Forma infine oggetto della presente invenzione il procedimento di preparazione dei composti aventi formula (I), caratterizzato dal fatto che si fa reagire l'acido ursodesossicolico

a) con un composto avente formula RCl , in cui R è come sopra definito, in un solvente inerte ed in presenza di un accettore di acidità, per ottenere un composto avente formula (I), in cui R' è idrogeno, il

quale, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, viene opzionalmente fatto reagire con un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere il corrispondente composto avente formula (I) in cui R' è il gruppo



b) con, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere un composto avente formula (I) in cui R è idrogeno.

L'acido ursodesossicolico è un composto noto, dotato di attività coleretica, epatoprotettiva ed ipolipemizzante che, pur associata ad una tossicità, è relativamente poco prolungata.

E' stato ora sorprendentemente trovato che i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione, pur essendo dotati anch'essi di bassa tossicità, possiedono una attività coleretica, epatoprotettiva ed ipolipemizzante di intensità superiore e più prolungata rispetto all'acido ursodesossicolico.

Le caratteristiche farmacologiche dei nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione sono state studiate con particolare riferimento alla tossicità acuta, all'attività coleretica, all'azione antilipemica ed alla protezione nell'intossicazione epa

tica da CCl_4 .

La tossicità acuta dei nuovi composti è stata studiata nel topo Swiss per la via di somministrazione orale (os) ed intraperitoneale (ip).

I valori della DL 50 espressi in mg/Kg e calcolati col metodo dell'analisi probitale, sono riportati nella

Tabella N. 1.

TABELLA N. 1

Valori della DL 50 in mg/Kg nel topo

Sigla del composto	Via di somministrazione	DL 50
COL/001	os	8500 $\pm$ 100
	ip	1420 $\pm$ 50
COL/002	os	9000 $\pm$ 100
	ip	1500 $\pm$ 50
COL/003	os	8200 $\pm$ 100
	ip	1350 $\pm$ 50
COL/004	os	8500 $\pm$ 100
	ip	1400 $\pm$ 50
COL/005	os	11000 $\pm$ 150
	ip	1900 $\pm$ 80
COL/006	os	11000 $\pm$ 150
	ip	1800 $\pm$ 80
COL/007	os	9800 $\pm$ 200
	ip	1600 $\pm$ 100

(Segue Tabella N. 1)

Sigla del composto	Via di somministrazione	DL 50
COL/008	os	11000 $\pm$ 150
	ip	1900 $\pm$ 80
COL/009	os	11000 $\pm$ 150
	ip	1900 $\pm$ 100
COL/010	os	10500 $\pm$ 150
	ip	1800 $\pm$ 80
COL/011	os	11000 $\pm$ 100
	ip	1800 $\pm$ 80
COL/012	os	13500 $\pm$ 200
	ip	2300 $\pm$ 100
COL/013	os	13000 $\pm$ 200
	ip	2200 $\pm$ 100

L'attività coleretica dei composti che formano oggetto della presente invenzione è stata valutata sul ratto in confronto con l'acido ursodesossicolico a dosi equivalenti.

I ratti furono incannulati ed il volume di bile misurato alla prima ora; furono poi trattati con i vari composti e fu misurato il volume di bile per la seconda ora in modo da determinare la variazione percentuale.

I nuovi composti, rispetto all'acido ursodesossicolico, producono un incremento di volume biliare che va dal 5% al 20% e un incremento del residuo secco che va anch'esso dal 5% al 20%.

Per valutare la protezione nell'intossicazione epatica da CCl_4 a freddo, vennero somministrati, per via orale, 5 ml/kg di una soluzione 20% di CCl_4 in olio; gli animali furono poi mantenuti per 5 ore a $+4^\circ\text{C}$.

Contemporaneamente alla soluzione di CCl_4 furono somministrati i nuovi composti e, per confronto, l'acido ursodesossicolico in dosi equivalenti.

Il test del BSF nel sangue ha dato rispetto al controllo riduzioni pressochè uguali.

Per la valutazione dell'azione antilipemica, ratti Wistar sono stati trattati per 50 giorni con dieta di Morris o dieta di Handler; contemporaneamente alla dieta ricevevano ogni giorno per via orale i nuovi composti in confronto con l'acido ursodesossicolico in dosi equivalenti e con colina.

I controlli ricevevano solo la dieta.

Alla fine del trattamento sono stati esaminati il colesterolo totale, i lipidi totali e le beta-lipoproteine nel siero e la escrezione della BSF nella bile.

Con le diete usate è risultato evidente che i nuovi composti presentano azione antilipemica superiore a

quella dell'acido ursodesossicolico.

Grazie a tutte le caratteristiche sopradescritte, i nuovi composti che formano oggetto della presente invenzione sono particolarmente utili quali principi attivi di composizioni farmaceutiche; formano pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione le composizioni farmaceutiche che contengono come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti aventi formula (I), tal quali o in unione con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Dette composizioni farmaceutiche possono ad esempio essere somministrabili per via orale e per via iniettabile; esse possono essere, ad esempio, sotto forma di capsule, compresse, confetti, oppure soluzioni o sospensioni sia già pronte che estemporanee. Utilmente dette composizioni farmaceutiche contengono da 50 mg a 200 mg di principio attivo per unità posologica.

Tutte le composizioni farmaceutiche possono essere preparate utilizzando le metodologie ben note al tecnico dell'arte ed eventualmente impiegando solventi, diluenti, veicolanti ed eccipienti ben noti al tecnico dell'arte; ampiamente esauriente a questo proposito è il testo "Tecnologia Farmaceutica" - S. Casadio - Ed. Cisalpino Goliardica - Milano, 1972.

I composti aventi formula (I) possono essere ottenuti, ed anche ciò forma oggetto della presente invenzione, facendo reagire l'acido ursodesossicolico

a) con un composto avente formula RCI , in cui R è come sopra definito, in un solvente inerte ed in presenza di un accettore di acidità, per ottenere un composto avente formula (I), in cui R' è idrogeno, il quale, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, viene opzionalmente fatto reagire con un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere il corrispondente composto avente formula (I) in cui R' è il gruppo $CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3OH$; ovvero

b) con, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere un composto avente formula (I), in cui R è idrogeno.

Detto solvente inerte è utilmente un alogenoalcano o una loro miscela, vantaggiosamente dicloroetano.

Detto accettore di acidità è utilmente una base organica o una miscela di basi organiche, utilmente piridina o trietilamina o una loro miscela.

Detto gruppo carbossilico attivato è un gruppo carbossilico il cui ossidrile è sostituito da un gruppo attivante, quale l'alcossile, il Cl , l'1-imidazolile o un gruppo atto a formare, con la restante parte della mole-

cola, una funzione anidridica.

La reazione tra l'acido ursodesossicolico ed il composto di formula RCl viene preferibilmente condotta tra 0° e 60°C, più preferibilmente tra 20° e 50°C. Al termine della reazione il composto ottenuto viene isolato con le metodiche ben note al tecnico dell'arte; ad esempio si può procedere al lavaggio della fase organica con soluzione acquosa diluita di acidi minerali e successivamente con soluzione acquosa di NaHCO_3 , alla eliminazione del solvente ed alla ricristallizzazione del residuo da opportuno solvente, ad esempio diisopropil etero.

Il tetraetilenglicole viene utilizzato in eccesso, vantaggiosamente in un rapporto che preveda almeno 3,5 moli di tetraetilenglicole per ogni mole di composto di formula (I) in cui R' è idrogeno, e la reazione è utilmente condotta in cloroformio.

I composti di formula (I) in cui R' è il gruppo $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ vengono isolati con le metodologie ben note al tecnico dell'arte, ad esempio per evaporazione del solvente.

Gli Esempi seguenti illustrano alcune forme di realizzazione della presente invenzione, senza tuttavia limitarla in alcun modo.

ESEMPIO N. 1 - Di-etossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -

diidrossi-6 β -colan-24-oico (COL/001)

Ad una soluzione di 24,51 g di cloruro dell'acido etos-
siacetico in 250 ml di dicloroetano si aggiungono 25 g
di piridina e successivamente 39,25 g di acido 3 α , 7 β -
diidrossi-6 β -colan-24-oico sciolto in 100 ml di diclo-
roetano.

Durante l'aggiunta, fatta sotto agitazione, la tempera-
tura sale a 40°-45°C. Dopo un'ora a questa temperatura
si lava con acqua, poi NaHCO₃. Si separa la fase organi-
ca che viene seccata su solfato di sodio anidro, poi
si filtra e si evapora il solvente a pressione ridotta.
Si ottengono circa 48 g di un prodotto semisolido che,
per ricristallizzazione da diisopropiletere, fornisce
40 g del composto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	69,5%	8,8%
Trovato	69,3%	8,9%

P.M. 566,69

ESEMPIO N. 2 - Di-3-etossipropionato dell'acido 3 α ,
7 β -diidrossi-6 β -colan-24-oico
(COL/002).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utiliz-
zando 27,2 g di cloruro dell'acido 3-etossipropionico
in luogo del cloruro dell'acido etossiacetico.

BUGNION S.p.A.

Si ottengono 42 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	69,4%	9,9%
Trovato	69,2%	9,9%

P.M. 604,8

ESEMPIO N. 3 - Di-metossiacetato dell'acido 3 α , 7 β -
diidrossi-6 β -colan-24-oico (COL/003).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando 21,6 g di cloruro dell'acido metossiacetico in luogo del cloruro dell'acido etossiacetico.

Si ottengono g 38 del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	67,14%	9,01%
Trovato	67,2%	9,1%

P.M. 536,71

ESEMPIO N. 4 - Di-pivalato dell'acido 3 α , 7 β -diidrossi-6 β -colan-24-oico (COL/004).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando 25 g di cloruro dell'acido pivalico in luogo del cloruro dell'acido etossiacetico.

Si ottengono 40 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
--------------------	---	---

Calcolato	72,82%	10,07%
-----------	--------	--------

Trovato	72,9%	10,1%
---------	-------	-------

P.M. 560,82

ESEMPIO N. 5 - Di-(3,4,5-trimetossibenzoato)dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico (COL/005).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando 46,12 g di cloruro dell'acido 3,4,5-trimetossi benzoico in luogo del cloruro dell'acido etossiacetico. Si ottengono 60 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	67,67%	7,74%
Trovato	67,7%	7,75%

P.M. 780,96

ESEMPIO N. 6 - Di- [3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionato] dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico (COL/006).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 1, ma utilizzando 65,35 g di cloruro dell'acido 3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionico in luogo del cloruro dell'acido etossiacetico.

Si ottengono 80 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	68,84%	8,25%
Trovato	69%	8,3%

P.M. 977,26

ESEMPIO N. 7 - Monoestere dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilen glicole (GOL/007).

39,25 g di acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico (acido ursodesossicolico) si sciolgono in 250 ml di cloroformio anidro.

Alla soluzione si aggiungono 22 g di carbonil-diimidazolo (CDI), sotto agitazione e a temperatura ambiente.

Ad effervescenza terminata (circa 1 + 2 h) si aggiungono alla miscela di reazione 60,5 ml di tetraetilenglicole, preventivamente seccato su CaSO_4 . La reazione si fa avvenire in bagno termostato a 60°C per 48 h.

La soluzione viene concentrata all'evaporatore rotante e diluita con etere (250-300 ml). La soluzione eterea viene quindi lavata due volte con 100 ml di acqua, poi con acido cloridrico diluito e infine con soluzione saturata di sodio bicarbonato.

Dopo essiccamento su Na_2SO_4 si filtra e si evapora il solvente con l'aiuto del vuoto.

Si ottengono 48 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

BUGNION S.p.A.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	67,57%	9,92%
Trovato	67,6%	9,9%

P.M. 568,80

ESEMPIO N. 8 - Monoestere del di-etossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole (COL/008).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 56,67 g di di-etossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido urso desossicolico.

Si ottengono 58 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	64,66%	9,50%
Trovato	64,65%	9,52%

P.M. 743

ESEMPIO N. 9 - Monoestere del di-3-etossipropionato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole (COL/009).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 58 g di di-3-etossipropionato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido ursodesossicolico.

Si ottengono 60 g del prodotto desiderato.

BUGNION S.p.A.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura:

Analisi elementare	C	H
Calcolato	65,60%	9,44%
Trovato	65,65%	9,48%

P.M. 769,04

ESEMPIO N. 10 - Monoestere del di-metossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole (COL/O10).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 54 g di di-metossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido ursodesossicolico.

Si ottengono 56 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	63,84%	9,31%
Trovato	63,9%	9,32%

P.M. 714,95

ESEMPIO N. 11 - Monoestere del di-pivalato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole (COL/O11)

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 57 g di di-pivalato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido ursodesossi-

BUGNION S.p.A.

colico.

Si ottengono 57 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	68,26%	10,09%
Trovato	68,3%	10,1%

P.M. 739,05

ESEMPIO N. 12 - Monoestere del di-(3,4,5-trimetossi
benzoato) dell'acido 3α , 7β -diidrossi-
 6β -colan-24-oico con tetraetilen
glicole (COL/O12).

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 78 g di di-(3,4,5-trimetossibenzoato) dell'acido 3α , 7β -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido ursodesossicolico.

Si ottengono 70 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H
Calcolato	65,32%	8,22%
Trovato	65,35%	8,25%

P.M. 956,19

ESEMPIO N. 13 - Monoestere del di- [3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionato] dell'acido 3α , 7β -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole (COL/O13).

BUGNION S.p.A.

Si opera come descritto nell'Esempio N. 7, ma utilizzando 95 g di di-[3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionato] dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico in luogo dell'acido ursodesossicolico.

Si ottengono 97 g del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

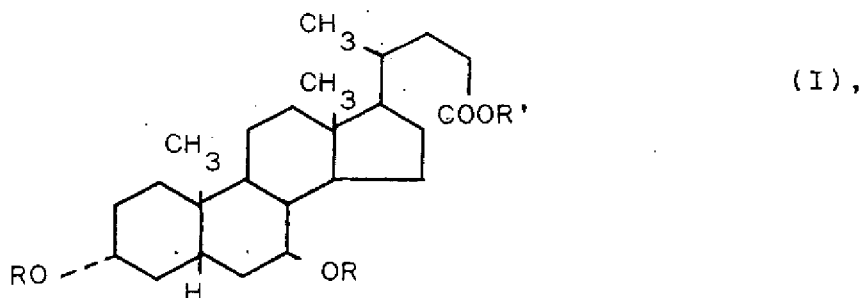
Analisi elementare	C	H
Calcolato	66,53%	8,55%
Trovato	66,55%	8,58%

P.M. 1155,48

Benchè l'invenzione sia stata descritta in dettaglio e facendo riferimento a specifiche forme di realizzazione, è evidente al tecnico dell'arte che alcune modificazioni possono essere effettuate senza uscire dall'ambito della presente invenzione.

R I V E N D I C A Z I O N I

1) Composti caratterizzati dal fatto che hanno formula (I)



in cui R' rappresenta H o il residuo del tetraetilen-glicole avente formula $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$,

ed R rappresenta H, etossiacetile, 3-etossipropionile, metossiacetile, pivaloile, 3,4,5-trimetossibenzoile o 3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionile, con la condizione che R ed R' non sono contemporaneamente idrogeno ed i gruppi rappresentati da R sono eguali tra loro.

2) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di-etossiacetato dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

3) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di-3-etossipropionato dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

4) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di-metossiacetato dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

5) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di-pivalato dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

6) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di-(3,4,5-trimetossibenzoato) dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

7) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il di- $\left[3-(2,4,5-trietossibenzoil)propionato \right]$ dell'acido $3\alpha, 7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico.

8) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizza-

BUGNION S.p.A.

to dal fatto che è il monoestere dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con il tetraetilenglicole.

9) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di-etossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole.

10) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di-3-etossipropionato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole.

11) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di-metossiacetato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole.

12) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di-pivalato dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole.

13) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di-(3,4,5-trimetossibenzoato) dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico con tetraetilenglicole.

14) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il monoestere del di- $\left[3-(2,4,5\text{-trietossibenzoil})\text{propionato} \right]$ dell'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -

colan-24-oico con tetraetilenglicole.

15) Procedimento di preparazione di un composto come definito in una delle precedenti rivendicazioni da 1 a 14, caratterizzato dal fatto che si fa reagire l'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi-6 β -colan-24-oico

a) con un composto avente formula RCI , in cui R è come definito nella rivendicazione 1, in un solvente inerte ed in presenza di un accettore di acidità, per ottenere un composto avente formula (I), come definito nella rivendicazione 1 ed in cui R' è idrogeno, il quale, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, viene opzionalmente fatto reagire con un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere il corrispondente composto avente formula (I), come definito nella rivendicazione 1 ed in cui R' è il gruppo $CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3OH$; ovvero

b) con, dopo eventuale trasformazione del gruppo carbossilico in un gruppo carbossilico attivato, un eccesso di tetraetilenglicole per ottenere un composto avente formula (I), come definito nella rivendicazione 1, in cui R è idrogeno.

16) Procedimento secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che detto solvente inerte è un alogenoalcano o una miscela di alogenoalcani.

17) Procedimento secondo una delle rivendicazioni 15

BUGNION S.p.A.

e 16, caratterizzato dal fatto che detto accettore di acidità è una base organica o una miscela di basi organiche.

18) Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che detta base organica è piridina o trietilamina.

19) Procedimento secondo una delle rivendicazioni da 15 a 18, caratterizzato dal fatto che la reazione tra l'acido $3\alpha,7\beta$ -diidrossi- 6β -colan-24-oico ed il composto di formula RC1 si effettua ad una temperatura compresa tra 0° e 60°C.

20) Procedimento secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che detta reazione si effettua ad una temperatura compresa tra 20° e 50°C.

21) Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni da 15 a 20, caratterizzato dal fatto che detto gruppo carbossilico attivato è un gruppo carbossilico il cui ossidrile è sostituito da un gruppo scelto tra alcossile, Cl, 1-imidazolile o un gruppo atto a formare, con la restante parte della molecola, una funzione anidridica.

22) Procedimento secondo una delle precedenti rivendicazioni da 15 a 21, caratterizzato dal fatto che detto eccesso di tetraetilenglicole è di almeno 3,5 volte rispetto alla quantità stechiometrica.

23) Composizione farmaceutica caratterizzata dal fatto che contiene come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace di uno o più composti aventi formula (I), come definiti nella rivendicazione 1, tal quali o in unione con veicolanti, diluenti, solventi e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

24) Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 23, caratterizzata dal fatto che contiene da 50 mg a 200 mg di principio attivo per unità posologica.

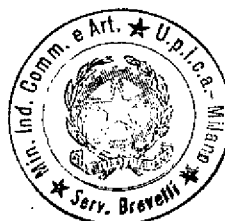
25) Procedimento per la preparazione dei nuovi composti aventi formula (I), come definiti nella rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è sostanzialmente come qui descritto con particolare riferimento agli Esempi N. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13.

p.i. della Ditta MAGIS FARMACEUTICI S.r.l.

IL MANDATARIO

BUGNION S.p.A.

G. Pignoni



l'Ufficiale Rogante
(*Isillia Russo*)

[Signature]