

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 679

REQUERENTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal 170-178 Mullerstrasse, Berlim 65), República Federal da Alemanha.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE VITAMINA D HOMÓLOGOS DE CADEIAS LATERAIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

INVENTORES: Dr. Gunter Neef, Dr. Gerald Kirsch, Dr. Andreas Steinmeyer, Katica Schwarz, Dr. Matthias Brautigam, Dr. Ruth Thieroff-Ekerdt e Petra Rach.

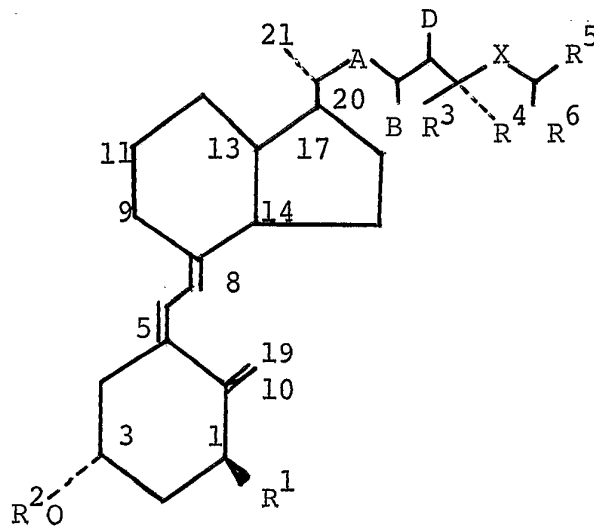
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

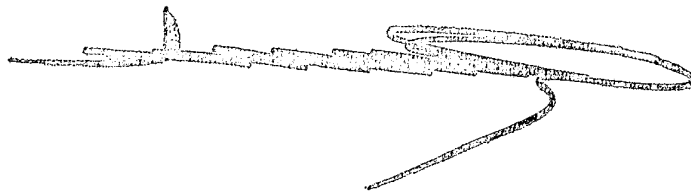
República Federal da Alemanha em 6 de Fevereiro de 1990 e 30 de Outubro de 1990, sob os N.ºs P 40 03 854.8 e P 40 34.730.3, respectivamente.

Descrição referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal 170-178 Mullerstrasse, Berlin 65), República Federal da Alemanha, (inventores: Dr. Gunter Neef, Dr. Gerald Kirsch, Dr. Andreas Steinmeyer, Katica Schwarz, Dr. Mattias Brautigam, Dr. Ruth Thieroff-Ekert e Petra Rach, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE VITAMINA D HOMÓLOGOS DE CADEIAS LATERAIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a derivados de vitamina D homólogos de cadeias laterais, de fórmula I





na qual

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxí ou um grupo aciloxi com 1 a 9 átomos de carbono,

R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo acilo com 1 a 9 átomos de carbono,

R^3 ou R^4 representam um grupo hidroxí ou aciloxi com 1 a 9 átomos de carbono, e o outro substituinte em cada um dos casos representa um átomo de hidrogênio, ou R^3 e R^4 em conjunto representam um átomo de oxigênio,

R^5 e R^6 independentemente um do outro representam cada um um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, um grupo trifluormetilo, ou em conjunto representam um radical carbocíclico saturado, insaturado ou aromático, formado com o átomo de carbono terciário, ou com inclusão de um ou dois átomos de azoto, oxigênio ou enxofre formam um anel heterocíclico de 3, 4, 5 ou 6 membros,

B e D ou representam cada um um átomo de hidrogênio, ou em conjunto formam uma segunda ligação (dupla ligação com configuração E) e

ou

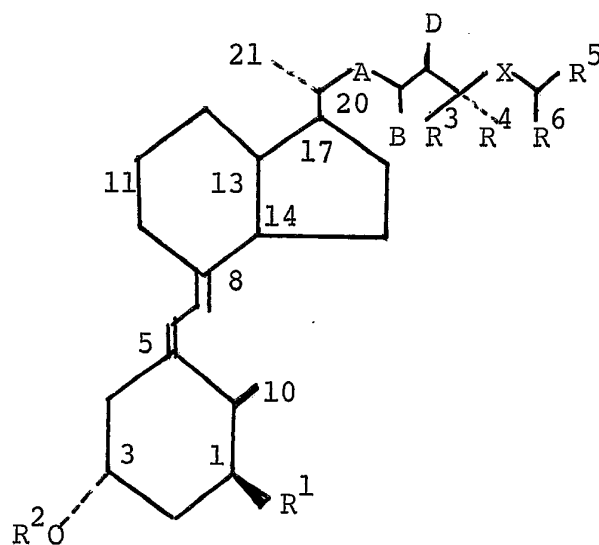
A representa uma ligação directa entre os átomos de carbono 20 e 22 e

X representa um radical alquilenooxi $-(CH_2)_nO-$ com $n = 1$ a 3 ou

A representa uma ponte metileno $(-CH_2-)$ entre os átomos de carbono 20 e 22 e

X representa um radical alquileno $-(CH_2)_n-$ ou um radical alquilenooxi $-(CH_2)_nO-$ com $n = 1$ a 3,

ou se A representar uma ligação directa, bem como B e D em conjunto representarem uma segunda ligação,



representa um dos radicais $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\triangleleft$, $-(\text{CH}_2)_2-\equiv$ ou $-(\text{CH}_2)_2$
 $==$, assim como a um processo para a sua preparação, a composições farmacêuticas que contêm estes compostos, bem como a sua utilização para a preparação de medicamentos.

Os grupos aciloxi ou acilo mencionados para os radicais R^1 e R^2 e entre os grupos possíveis para os radicais R^3 ou R^4 , são especialmente derivados de ácidos carboxílicos saturados ou também de ácido benzoico.

Se R^5 e R^6 em conjunto com o átomo de carbono terciário formarem um anel carbocíclico saturado, trata-se especialmente do anel ciclopropilo ou ciclohexilo. Como grupos alquila para R^5 e R^6 interessam especialmente os que possuem 1 a 5 átomos de carbono.

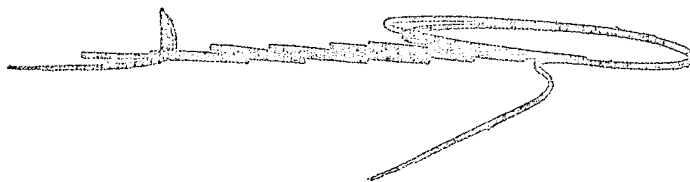
São preferidos de acordo com a presente invenção os derivados de vitamina D homólogos nas cadeias laterais, de fórmula geral I, nos quais

R^1 , R^3 e R^4 representam um grupo hidroxil ou

R^5 e R^6 representam um grupo metilo ou em conjunto com o átomo de carbono terciário representam um anel ciclopropilo,

R^2 representa um átomo de hidrogênio e

n é 1 ou 2.



Entre os átomos de carbono 22 e 23 (se A representar uma ligação directa) ou entre os átomos de carbono 23 e 24 (se A representar um grupo metileno) encontra-se de preferência uma dupla ligação. São especialmente preferidos os compostos

24-(1(R)-hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(S)-hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(R)-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(S)-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(R)-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19)-trieno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(S)-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19)-trieno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(R)-hidroxi-3-isopropoxipropil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-(1(S)-hidroxi-3-isopropoxipropil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,

24-isopropoxi-metil-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),3(R),-

24(R)-triol,

24-isopropoximetil-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),3(R),-

24(S)-triol,

24-(2-isopropoxietil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),-3(R),24(R)-triol,

24-(2-isopropoxietil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),-3(R),24(S)-triol,

26,27-ciclo-24a,24b-dinomo-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R),24a(R)-triol,

26,27-ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R),24a(S)-triol.

As vitaminas D₂ e D₃ naturais (ver fórmula geral V) são por si sós biologicamente inactivas e só são transfor-

No caso de utilização de vitamina D pode todavia ocorrer uma dose excessiva (hipercalcemia).

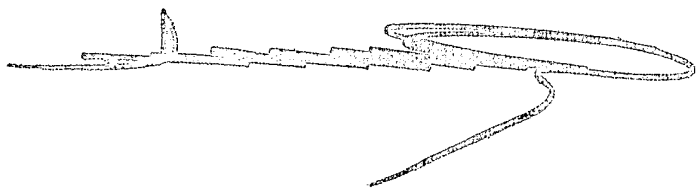
Os 1α -colecalfiferóis hidroxilados na posição 24 já foram revelados na Especificação DE-AS-2 526 981; possuem uma toxicidade mais reduzida do que a do correspondente 1α -colecalfiferol não hidroxilado. Os compostos hidroxilados exibem uma activação selectiva da absorção intestinal do cálcio e uma acção de absorção óssea mais fraca do que o 1α -colecalfiferol.

Os análogos de 24-hidroxi-vitamina D descritos no Pedido de Patente Internacional WO 87/00834, podem servir para o tratamento de perturbações causadas no homem e nos animais por uma proliferação celular e/ou diferenciação celular anormal.

Para diversos derivados de 1,25-dihidroxi-homovitamina D já tinha sido referida recentemente por De Luca uma dissociação relativamente às propriedades da acção de absorção óssea e de diferenciação celular HL-60. A acção de absorção óssea invitro é no presente caso uma medida directa para a mobilização in vivo do cálcio.

Descobriu-se agora que os derivados de vitamina D homólogos nas cadeias laterais de acordo com a invenção, de fórmula geral 1, em comparação com o composto derivado da vitamina D calcitriol ($1\alpha, 25$ -dihidroxicolecalciferol) possuem, surpreendentemente, um espectro de acção mais favorável. Enquanto que o efeito sobre o metabolismo do cálcio e dos fosfatos é nitidamente atenuado (redução das acções colaterais por dose excessiva ou pela necessidade de dosagem elevada) as acções de inibição de proliferação e de diferenciação celular permanecem praticamente inalteradas (dissociação).

A actividade de vitamina D dos compostos de acordo com a invenção é determinada por meio do teste do receptor de calcitriol. Realiza-se com utilização de uma proteína receptora específica do intestino de galinhas raquíticas. A proteína de ligação contendo o receptor é incubada com ^3H -calcitriol (0,5 ng/ml) num volume de reacção de 0,575 ml na ausência e na presença da substância de ensaio, durante 1 hora, num tubo de ensaio. Para a separação do calcitriol livre e ligado ao receptor realiza-se uma absorção com carvão activado-dextrano. Para o efeito adicionam-se a cada tubo de ensaio 200 μl de uma suspensão de



carvão activado-dextrano e procede-se à incubação durante 30 minutos a 22°C. Em seguida as amostras são centrifugadas a 1500 x g durante 10 minutos a 4°C. O sobrenadante é decantado e depois de cerca de 1 hora de equilíbrio em Atom-Light mede-se num contador β.

As curvas de competição obtidas com diversas concentrações da substância de ensaio, bem como da substância de referência (calcitriol não marcado) a uma concentração constante da substância de referência base (³H-calcitriol) são comparadas entre si e determina-se um factor de competição (KF).

Este é definido como o cociente das concentrações de cada uma das substâncias de ensaio e da substância de referência que são necessárias para 50% de competição:

$$KF = \frac{\text{concentração da substância de ensaio a 50\% de competição}}{\text{concentração da substância de referência a 50\% de competição}}$$

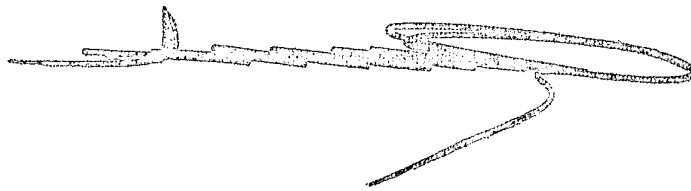
concentração do ADN fotometricamente por fluorescência.

Em conformidade, o calcitriol bem como os compostos A e B inibem, em função da dose, a formação de ³H-timidina no ADN com aproximadamente os mesmos valores IC₅₀:

- calcitriol 2 x 10⁻⁹ mole/litro
- composto A 1 x 10⁻⁸ mole/litro
- composto B 3,2 x 10⁻⁹ mole/litro.

As acções estimulantes de diferenciação do calcitriol, bem como dos seguintes compostos de acordo com a invenção 26,27-ciclo-24a,24b, dihomio-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19), 23E-tetraeno-1(S),3(R),24a(R)-triol (composto C) e 26,27-ciclo-24a,24b-dihomio-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R),24a(S)-triol (composto D) Praticamente não se distinguem.

É conhecido da literatura (Mangelsdorf, D.J. et al, J. Cell.Biol.98:391-398 (1984) que o tratamento in vitro de células de leucémia humana (linha de células promielócitos HL60) com calcitriol induz a diferenciação das células a macrofagos.



Para a quantificação da acção estimulante da diferenciação dos compostos análogos de calcitriol realiza-se o ensaio descrito adiante:

células 1 HL 60 são cultivadas num meio de cultura de tecidos (RPMI-10% de soro de vitelo fetal) a 37°C numa atmosfera de ar com 5% de dióxido de carbono.

Para o ensaio das substâncias as células são centrifugadas e tomam-se $2,8 \times 10^5$ células/ml em meio de cultura de tecidos isento de vermelho de fenol. As substâncias de ensaio são dissolvidas em etanol e são diluídas com um meio de cultura de tecidos sem vermelho de fenol até à concentração desejada. Os passos da diluição são misturados com a suspensão de células numa proporção de 1:10 e pipetam-se porções de 100 µl de cada uma destas suspensões de célula misturada com a substância para cada uma das cavidades de uma placa de 96 orifícios. Para controle mistura-se uma suspensão de células, analogamente, com o dissolvente.

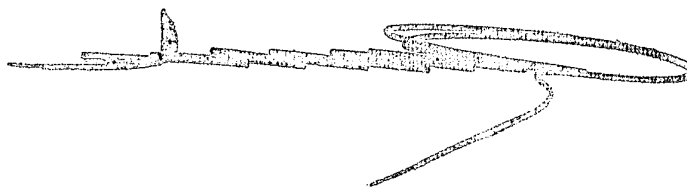
Após a incubação durante 96 horas a 37°C com ar com 5% de dióxido de carbono, pipetam-se para cada uma das cavidades da placa de 96 orifícios, misturando-se à suspensão de células 100 µl de uma solução de NBT-TPA (nitro-azul-tetrazólio (NBT), concentração final no preparado 1 mg/ml, miristato-13-acetato de tetradecanoil-forbol (TPA), concentração final no preparado 2×10^{-7} mole/litro).

Por incubação durante 2 horas a 37°C ao ar com 5% de dióxido de carbono, na sequência da libertação intracelular de radicais oxigénio, estimulada por TPA, nas células diferenciadas em macrófagos, o NBT é reduzido a formazano insolúvel.

Para determinar a reacção as cavidades da placa são aspiradas e as células aderentes são fixadas por adição de metanol e são secas depois da fixação.

À solução dos cristais de formazano intracelular formados adicionam-se com uma pipeta, em cada cavidade, 100 µl de hidróxido de potássio (2 val/litro) e 100 µl de sulfóxido de dimetilo e submete-se a ultrassons durante 1 minuto. A concentração de formazano é medida espectrofotometricamente a 650 nm.

Como medida da indução de diferenciação das



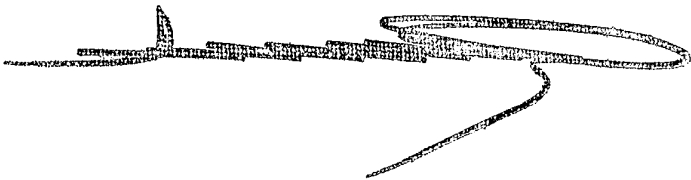
células HL 60 a macrofagos recorre-se à concentração do formazano formado. A eficácia relativa da substância de ensaio é obtida dos cocientes. ED_{50} da substância de ensaio/ ED_{50} de calcitriol.

Em conformidade com este método o calcitriol, o composto C e o composto D possuem os valores ED_{50} respectivamente de $1,8 \times 10^{-9}$ mol/litro, $2,2 \times 10^{-9}$ mol/litro ou $2,5 \times 10^{-9}$ mol/litro.

Devido ao reduzido risco de hipercalcêmia as substâncias de acordo com a invenção prestam-se de forma especial para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças que são caracterizadas por uma hiperproliferação, por exemplo doenças hiperproliferativas da pele (psoríase) e tumores malignos (leucêmia, carcinoma do colo, carcinoma da mama). A condição para um tratamento com êxito é a comprovação de receptores de calcitriol no órgão visado.

A presente invenção refere-se pois também a composições farmacêuticas que contêm pelo menos um composto de harmonia com a fórmula geral I, conjuntamente com uma substância veicular farmacêuticamente aceitável. Os compostos podem ser formulados na forma de soluções em dissolventes farmacêuticamente aceitáveis, ou como emulsões, suspensões ou dispersões em dissolventes ou substâncias veiculares farmacêuticamente apropriadas, ou como pílulas, comprimidos ou cápsulas que contêm as substâncias veiculares sólidas conhecidas por si. Para uma aplicação tópica os compostos são vantajosamente formulados na forma de cremes ou pomadas, ou numa forma de composição semelhante apropriada para utilização tópica. Cada uma destas formulações mencionadas pode ainda conter também outras substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, não tóxicas, como por exemplo estabilizadores, antioxidantes, aglutinantes, corantes, emulsionantes ou correctores de paladar. Os compostos são vantajosamente administrados por injeção ou por infusão intravenosa de soluções esterilizadas apropriadas, ou na forma de composições orais através do canal digestivo, ou topicamente na forma de creme, pomadas, loções ou de emplastos transcutâneos apropriados, como é descrito na Especificação EP-A-O 387-077.

A dose diária é de

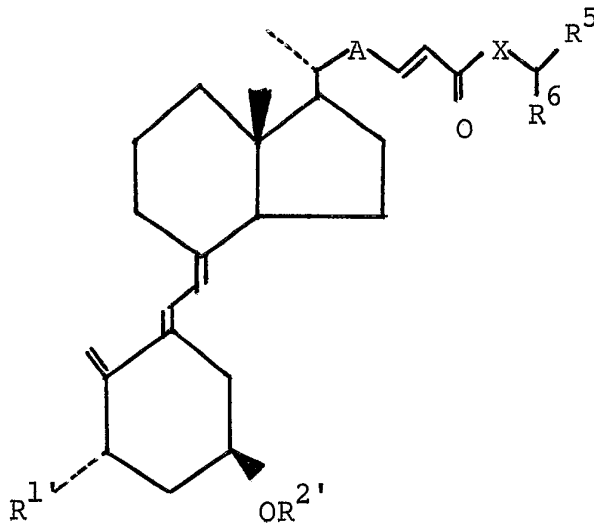


0,1 µg/paciente/dia - 1000 µg (1 mg)/paciente/dia,
de preferência

1,0 µg/paciente/dia - 500 µg/paciente/dia.

A invenção refere-se ainda à utilização dos compostos de fórmula I para a preparação de medicamentos.

A preparação dos derivados de vitamina D homólogos de cadeias laterais, de fórmula I, é realizada de acordo com a invenção transformando-se um composto de fórmula geral IV

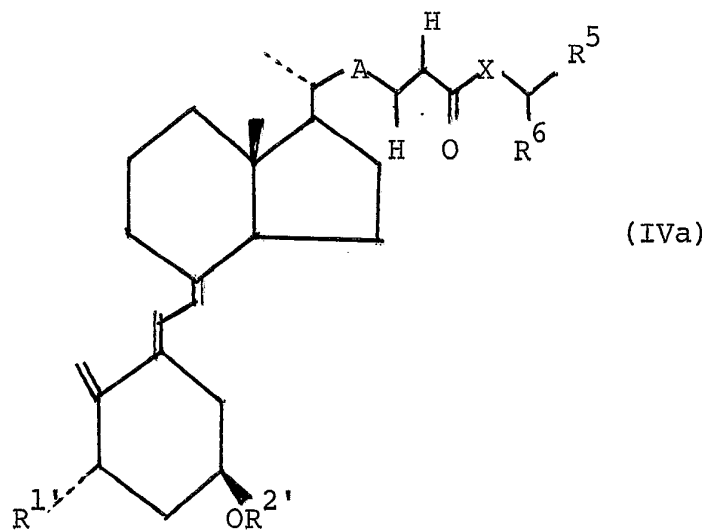


na qual

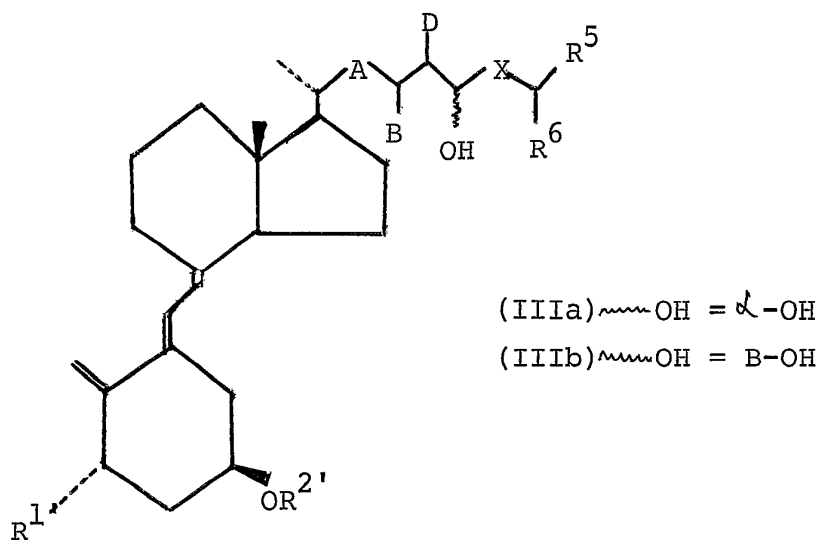
$R^{1'}$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxilado e

$R^{2'}$ representa um grupo de bloqueio de hidroxilado e

A, X assim como R^5 e R^6 têm os significados indicados na fórmula I, eventualmente depois da hidrogenação selectiva da dupla ligação na cadeia lateral, num composto de fórmula geral IVa

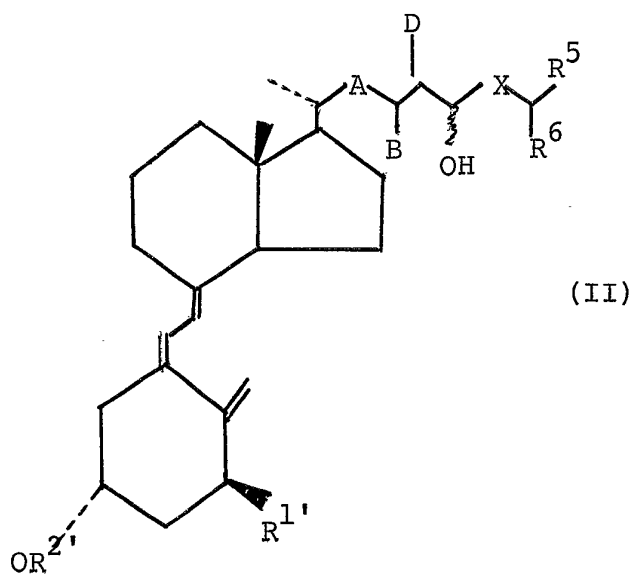


na qual $R^{1'}$, $R^{2'}$, A.X, assim como R^5 e R^6 , têm os significados indicados na fórmula IV e eventualmente depois da redução da função carbonilo e eventualmente depois da separação da mistura dos compostos de hidroxiepímeros, formados pela redução, de fórmulas gerais IIIa e IIIb



na qual
 $R^{1'}$, $R^{2'}$, A.X, assim como R^5 e R^6 têm os significados indicados na

fórmula IV e B e D têm os significados indicados na fórmula I, e transformando-se ainda por radiação com luz ultravioleta com inversão da estereoisomeria na dupla ligação 5,6, obtendo-se um composto de fórmula geral II




na qual

R¹, R², A, B, D, X assim como R⁵ e R⁶, têm os significados indicados na fórmula IIIa/IIIb,

e em seguida transformando-se este composto, por dissociação dos grupos de bloqueio de hidroxí existentes e eventualmente por esterificação total ou parcial dos grupos hidroxí, num composto de fórmula geral I,

A redução da função carbonilo das cadeias laterais no composto de fórmula geral IV é realizada por exemplo com cloreto de cério(III)/borohidreto de sódio num dissolvente polar. No caso da redução formam-se tanto o isômero de R-hidroxí como também o isômero de S-hidroxí, de fórmulas gerais IIIa ou IIIb. Os dois isômeros são separáveis cromatograficamente.

Se desejado, antes da redução da função carbonilo, a dupla ligação na cadeia lateral pode ser hidrogenada selectivamente. Como agente de hidrogenação é apropriado entre outros tri-t-butoxi-alumíniohidreto de lítio num dissolvente polar.



A transformação subsequente de um composto de fórmula geral IIIa/IIIb num composto de fórmula geral II é realizada por exemplo por radiação com luz ultravioleta na presença de um chamado "sensibilizador de tripleto". No âmbito da presente invenção utiliza-se para este efeito o antraceno. Por dissociação da ligação pi da dupla ligação 5,6, rotação do anel A de 180° em torno da ligação simples 5,6 e reestabelecimento da dupla ligação 5,6, inverte-se a estereoisomeria na dupla ligação 5,6.

Em seguida dissociam-se os grupos de bloqueio de hidroxí existentes, de preferência utilizando-se fluoreto de tetra-n-butil-amônio, bem como eventualmente os grupos hidroxí livres são parcial ou completamente esterificados, de acordo com processos correntes, com o correspondente halogeneto de ácido carboxílico (halogeneto = cloreto ou brometo) ou com o anidrido do ácido carboxílico.

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE PARTIDA

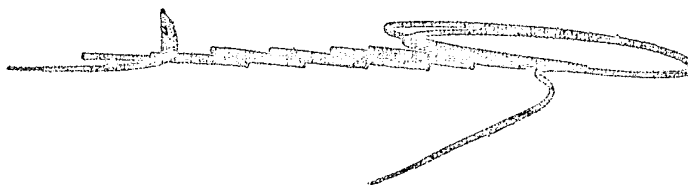
1º 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-20(S)-formil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno 1:

A preparação do composto 1 é realizada de harmonia com M. J. Calverley, Tetrahedron 43, 4609 (1987); ver também o Pedido de Patente Internacional WO 87/00834. Ali está também descrita a preparação do composto de partida no qual R¹ representa um átomo de hidrogênio.

2º 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-20(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído 2

O aldeído 2 é preparado de acordo com um novo processo.

a. A uma suspensão de 1,8 g de hidreto de sódio (a 80% em óleo) em 70 ml de tetrahydrofurano absoluto adiciona-se gota a gota, a 25°C , uma solução de 15,57 g de dietilfosfono-etoxiacetato de etilo (preparado de acordo com W. Grell e H. Machleidt, Liebigs Ann. Chem. 699, 53 (1966)) em 200 ml de tetrahydrofurano. Depois da adição agita-se por mais 90 minutos a 60°C , arrefece-se de novo a 25°C e adiciona-se gota a gota uma solução de 6,2 g do composto 1 em 70 ml de tetrahydrofurano. Agita-se 2 horas sob reflu



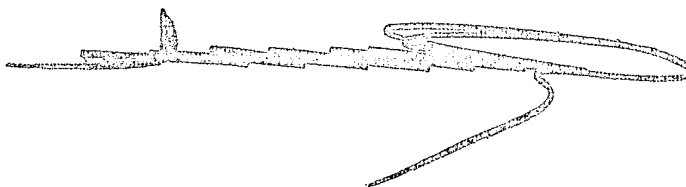
xo, verte-se a solução reactiva depois de arrefecida em água e extrai-se com acetato de etilo. Depois da secagem com sulfato de sódio e concentração cromatografa-se o produto bruto assim obtido através de sílica-gel com hexano/acetato de etilo. A fracção principal produz 5,2 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-23-(etoxi-9,10-secocola-5E,7E,10(19)-tetraeno-24-carboxilato de etilo na forma de uma mistura oleosa de isómeros com dupla ligação no C-22.

b. 5,2 g do produto obtido no passo a. são dissolvidos em 120 ml de tolueno e a 0°C são misturados lentamente com 20 ml de uma solução a 20% de aluminohidreto de diisobutilo em tolueno. Passados 30 minutos a 0°C verte-se a solução reactiva cuidadosamente em solução de cloreto de amónio e extrai-se com acetato de etilo. Depois do tratamento corrente obtêm-se 4,88 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-23-etoxi-9,10-secocola-5E,7E,10(19),22-tetraeno-24-ol como uma mistura de isómeros oleosa incolor que é utilizada no passo imediato sem qualquer outra purificação.

c. O composto preparado em b. (4,88 g) é agitado numa mistura de 55 ml de diclorometano e 55 ml de ácido acético aquoso a 70% durante 4 horas à temperatura ambiente. Neutraliza-se em seguida por adição de amónia e extrai-se com diclorometano. O produto bruto é cromatografado através de sílica-gel com hexano/acetato de etilo. Deste modo obtêm-se 2,02 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-24-hidroxi-9,10-secocola-5E,7E,10(19)-trieno-23-ona 5 como um óleo incolor.

¹H-NMR (CDCl₃): =0,01 ppm (s,12H,Si-CH₃), 0,52 (s,3H,H-18), 0,81 e 0,84 (s, cada 9H,Si-t-butilo), 0,90 (d,J=7Hz,3H,H-21), 3,09 (t-J=5Hz,1H,OH), 4,10 (dd,1H,H-24), 4,16 (m,1H,H-3), 4,21 (dd,1H,H-24), 4,39 (m,1H,H-1), 4,88, 4,93 (s, cada 1H,H-19), 5,77 6,39 (d,J=11Hz, cada 1H,H-6,H-7).

d. O produto obtido em c. (2,02 g) é dissolvido em 25 ml de metanol e 25 ml de tetrahydrofurano e é misturado a 0°C com 300 mg de borohidreto de sódio. Agita-se 1,5 horas a 0°C, verte-se a mistura reactiva depois em solução de cloreto de amónio e extrai-se com acetato de etilo. Obtêm-se 1,75 g de 1(S),3(R)-bis



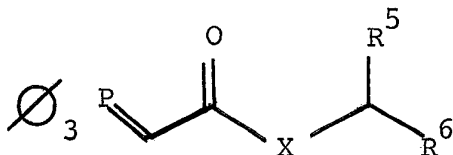
-(t-butil-dimetil-sililoxi)-9,10-secocola-5E,7E,10(19)-trieno-23,24-diol 6 como uma mistura oleosa incolor de epimeros na posição 23 que é utilizada tal qual na reacção seguinte.

e. Dissolvem-se 1,75 g do produto obtido em d. em 40 ml de tolueno e, mediante arrefecimento com água gelada, adicionam-se 1,23 g de tetraacetato de chumbo às porções. Agita-se 30 minutos, adicionam-se de novo 1,0 g de tetraacetato de chumbo e agita-se por mais 15 minutos a +5 até +10°C.

Para o tratamento final mistura-se com solução de hidrogenocarbonato de sódio, filtra-se a suspensão formada através de Celite e extrai-se o filtrado com acetato de etilo. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel com hexano/acetato de etilo. Depois da cristalização da fracção principal em etanol obtêm-se 560 mg de

1(S),3(R)-bis-(t-butil-dimetilsililoxi)-20(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído de ponto de fusão 101-104°C.

A reacção dos aldeídos 1 ou 2 com um fosforano de fórmula



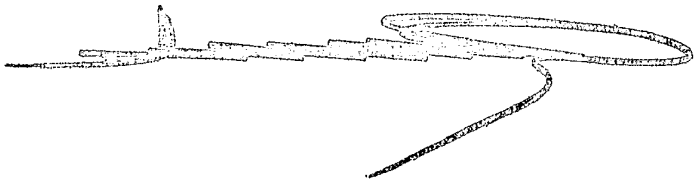
conduz aos compostos de fórmula geral IV (reacção de Wittig).

PREPARAÇÃO DAS FOSFORILIDAS UTILIZADAS:

1º Isobutilcarbonilmetilenotrifenilfosforano

a. Bromometilisobutilcetona

50 ml de isobutil-metil-cetona em 240 ml de metanol são misturados a 0°C com 20 ml de bromo e depois da adição agita-se ainda 1,5 horas a +10°C. Seguidamente adicionam-se 360 ml de água e agita-se por mais 16 horas à temperatura ambiente.



Para o isolamento a mistura reactiva é misturada com solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica que se separa é removida e a fase aquosa é extraída com éter. As fases orgânicas depois de reunidas são lavadas com solução a 10% de carbonato de sódio e secam-se com sulfato de sódio. Depois da filtração o dissolvente é removido em vácuo de trompa de água e o resíduo é destilado. A fracção principal contém 53,7 g de bromometil-isobutilcetona com pe. 15-20⁶⁷⁻⁶⁹°C.

b. brometo de isobutilcarbonil-metiltrifenilfosfônio

Bromometil-isobutilcetona (53,6 g) e trifenilfosfina (78,5 g) são misturados intimamente num balão redondo de 500 ml e quando cessa o forte aumento de temperatura inicial deixa-se em repouso 12 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Seguidamente a massa reactiva sólida é tomada em 330 ml de cloreto de metileno e é aquecida ao refluxo 30 minutos. Depois da adição de 500 ml de éter deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e isola-se o produto por filtração. Depois da secagem obtêm-se 111,7 g do sal de fosfônio de ponto de fusão 244-245° C.

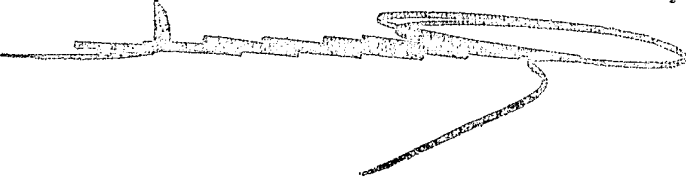
c. isobutilcarbonil-metileno-trifenilfosforano

111,6 g do brometo de fosfônio obtido em b. são misturados sucessivamente com 1500 ml de cloreto de metileno e 1500 ml de soda cáustica 2 N e agitam-se 30 minutos à temperatura ambiente. A fase orgânica é separada, é lavada com água e é seca com sulfato de sódio. O resíduo sólido obtido depois da concentração é recristalizado em éter t-butilmetílico e produz 72,2 g da ilida de ponto de fusão 120-121° C.

2. Isoamilcarbonil-metileno-trifenilfosforano

A formação do composto de título é realizada por analogia com o processo descrito em 1. por bromação de isoamil-metilcetona, reacção do brometo com trifenilfosfina ao sal de fosfônio e a formação da ilida com soda cáustica 2 N.

Partindo-se de 50,0 ml de isoamilmetilcetona e de 18,2 ml de bromo obtêm-se, depois da purificação por destilação, 54,68 g de 1-bromo-5-metil-hexano-2-ona de pe. 15-20⁸⁰⁻⁸⁶° C. A partir de 54,58 g do brometo e de 17,14 g de trifenilfosfina obtêm-se 91,6 g do sal de fosfônio de ponto de fusão 230-233° C.



A partir de 91,6 g do sal de fosfônio obtêm-se depois do tratamento com soda cáustica e recristalização do produto bruto em cloreto de metileno/acetato de etilo, 68,8 g do composto de título de ponto de fusão 64-67°C.

3. Isopropoxi-metilcarbonil-metileno-trifenilfosforano

2,43 g de sódio são dissolvidos em 150 ml de isopropanol. Depois da adição de 20,0 g de clorometil-carbonil-metilenotrifenilfosforano (R.F.Hudson et al., J. Org. Chem. 28 2446, 1963) dissolvidos em 200 ml de isopropanol, aquece-se 8 horas ao refluxo.

A mistura reactiva depois de arrefecida é vertida em solução de cloreto de sódio e é extraída com acetato de etilo. O resíduo oleoso obtido depois da concentração é cromatografado através de sílica-gel com acetato de etilo. Obtêm-se 9,53 g do composto de título de ponto de fusão 134°C.

4º (2-isopropoxietil)-carbonil-metileno-trifenilfosforano

a. 1-bromo-4-isopropoxi-butano-2-ona

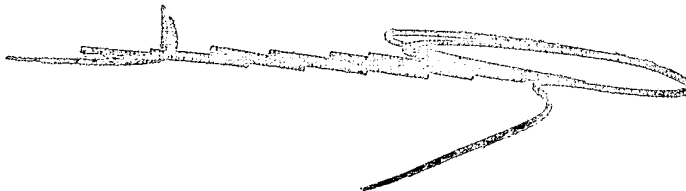
Uma solução de 68,2 g de 4-isopropoxi-2-butanona (F.B.Hasan et al, J.Biolog. Chem. 256, 7781, 1981) em 315 ml de metanol é misturada gota a gota a 0°C com 26,9 ml de bromo e em seguida agita-se 1,5 horas a +10°C. Em seguida adicionam-se gota a gota 470 ml de água à solução reactiva e agita-se 16 horas à temperatura ambiente. Para o isolamento final verte-se em solução saturada de cloreto de sódio e extrai-se com éter. A destilação do produto bruto produz 78,07 g do derivado de bromo de pe. 15-20 95°C.

b. brometo de 4-isopropoxi-2-oxo-butil-trifenilfosfônio

A partir de 78,0 g do brometo obtido em a. e de 97,85 g de trifenil-fosfina obtêm-se, de acordo com o processo descrito em 1., 133,35 g do sal de fosfônio de ponto de fusão 183°C.

c. (2-isopropoxi-etil)-carbonilmetileno-trifenilfosforano

O brometo de fosfônio obtido em b. (133,2 g) é tratado com soda cáustica 2N em cloreto de metileno como é descrito em 1. Depois da recristalização do produto bruto em acetato de etilo obtêm-se 64,38 g do composto de título com ponto de fusão 97°C.



5. (1-etilpropoximetil)-carbonil-metilenotrifenilfosforano

Uma solução de 3,04 g de sódio em 100 ml de 3-pentanol é levada a reagir com 25,0 g de clorometil-carbonil-metilenotrifenil-fosforano analogamente à preparação de isopropoximetil-carbonil-metilenotrifenilfosforano. O composto de título é obtido como um óleo cristalizável com ponto de fusão 66-70°C.

6. ciclopropilmetoximetil-carbonilmetileno-trifenilfosforano

Uma solução de 5,58 g de sódio em 25,0 g de ciclopropilmetanol e 200 ml de tolueno é submetida a reacção com 30,0 g de clorometil-carbonilmetileno-trifenilfosforano analogamente à preparação de isopropoximetil-carbonil-metileno-trifenilfosforano. O composto de título é obtido como um sólido com ponto de fusão 121°C.

7. (3-butenil)-carbonil-metileno-trifenilfosforano

20,0 g de metilcarbonil-metileno-trifenilfosforano são dissolvidos em 528 ml de tetrahidrofurano e a -78°C misturam-se gota a gota com 41,3 ml de butil-lítio (solução 1,6 molar em hexano). Em seguida adicionam-se gota a gota 5,0 ml de brometo de propargilo. A mistura reactiva depois do aquecimento até à temperatura ambiente, é adicionada a solução gelo/sal e a mistura é extraída com acetato de etilo. Depois da secagem da fase orgânica com sulfato de sódio obtêm-se 23,4 g de um sólido. A purificação cromatográfica em coluna (sílica-gel/acetato de etilo) produz 15,4 g do composto de título com ponto de fusão 135-136°C.

8. (3-butenil)-carbonil-metileno-trifenilfosforano

Por reacção de 15,0 g de metilcarbonil-metileno-trifenilfosforano em 471 ml de tetrahidrofurano com 31,0 ml de butil-lítio e 4,28 ml de brometo de alilo analogamente a 7., obtêm-se o composto de título como um óleo cristalizável de ponto de fusão 92-93°C.

Por variação dos componentes cetônicos utilizados na reacção de Wittig, preparam-se de forma idêntica outros fosforanos de fórmula geral IV.



EXEMPLO 1

Uma solução de 1,6 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-20(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído em 50 ml de tolueno é agitada 16 horas a 80°C sob atmosfera de argon, depois da adição de 3,02 g de isoamilcarbonil-metileno-trifenilfosforano. Em seguida o dissolvente é extraído a pressão reduzida e o resíduo é cromatografado em sílica-gel com hexano/acetato de etilo. A fracção principal produz 1,15 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-9,10-secocola-5E,7E,10(19),23(E)-tetraeno-24-il-4-metil-pentano-1-ona na forma de um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01\text{ppm}$ (s, 12H, Si- CH_3), 0,56 (s, 3H, H-18), 0,87 (s, 18H, Si-t-butilo); 0,88 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_2$), 0,95 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-21); 4,25 (m, 1H, H-3); 4,55 (m, 1H, H-1); 4,94 e 5,00 (s, cada 1H, H-19); 5,82 e 6,46 (d, $J=11\text{Hz}$ cada 1H, H-6, H-7); 6,10 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, H-24); 6,80 (m, 1H, H-23).

EXEMPLO 2

Dissolvem-se 572 mg de cloreto de cério (III) heptahidrato em 10 ml de metanol e adicionam-se o composto preparado no exemplo 1 (1,10 g) dissolvido em 5 ml de metanol. Depois da adição de 61 mg de borohidreto de sódio agita-se 30 minutos a 0°C. Para o isolamento final verte-se em água, extrai-se com diclorometano, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se. A mistura assim obtida dos álcoois diastereômeros é separada por cromatografia através de sílica-gel com hexano/acetato de etilo. Obtêm-se, na sequência de eluição, 290 mg de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-24-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-9,10-seco-5E,7E,10(19),23(E)-cola tetraeno (epímero A) e 120 mg do epímero B. Os epímeros apresentam espectros RMN idênticos.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01\text{ ppm}$ (s, 12H, Si- CH_3), 0,49 (s, 3H, H-18), 0,86 (s, 18H, Si-t-butilo); 0,86 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H, $\text{C}-(\text{CH}_3)_2$); 0,88 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H, H-21); 4,16 (m, 1H, H-3); 4,48 (m, 1H, H-1); 4,88 e 4,93 (s, cada 1H, H-19); 5,40 (dd, $J=15,5$ e 7Hz , 1H, H-24); 5,55 (m, 1H, H-23); 5,77 e 6,40 (d, $J=11\text{Hz}$ cada 1H, H-6, H-7).



EXEMPLO 3

Uma solução de 290 mg do produto obtido no exemplo 2 (epímero A) em 80 ml de tolueno, depois da adição de 44 mg de antraceno e 0,01 ml de trietilamina, é irradiado num reactor de imersão de pirex por meio de uma lâmpada de mercúrio de alta pressão (Philips HPK 125). O tempo de exposição à radiação é de 3,5 minutos, sendo a mistura da solução assegurada por passagem de uma corrente de azoto. Depois da concentração e cromatografia em sílica-gel com hexano/acetato de etilo obtêm-se 241 mg de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-24-(1-hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23(E)-tetraeno na forma de um óleo incolor

$$[\alpha]_D^{20} + 49,6^\circ \text{ (CHCl}_3\text{, c=0,425)}.$$

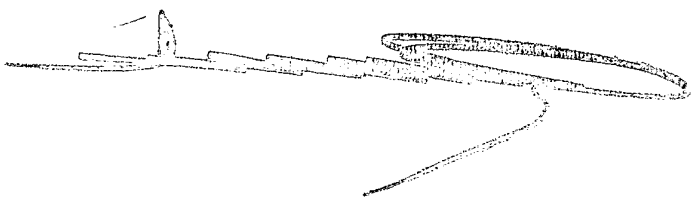
O tratamento análogo de 120 mg do isômero polar obtido de acordo com o exemplo 2 (epímero B) produz 113 mg na forma de um óleo incolor

$$[\alpha]_D^{20} + 41,4^\circ \text{ (CHCl}_3\text{, c=0,285)}.$$

EXEMPLO 4

Uma solução de 225 mg do produto obtido a partir do epímero A de acordo com o exemplo 3 em 5 ml de tetrahydrofurano, depois da adição de 1,31 ml de uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em tetrahydrofurano, é agitada 60 minutos a 60°C. Depois do arrefecimento verte-se em solução saturada de cloreto de sódio e extrai-se com acetato de etilo. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel com hexano/acetato de etilo e produz 85mg de 24-(1-hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol como uma espuma branca.

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 0,57 \text{ ppm (s, 3H, H-18), } 0,84 \text{ (d, J=7Hz, 3H, H-21); } 0,92 \text{ (d, J=7Hz 6H, C-(CH}_3\text{)}_2\text{); } 4,03 \text{ (m, 1H, H-25); } 4,23 \text{ (m, 1H, H-3); } 4,43 \text{ (m, 1H, H-1); } 5,00 \text{ e } 5,33 \text{ (s, cada 1H, H-19); } 5,45 \text{ (dd, J=15,5 e 7Hz, 1H, H-24); } 5,60 \text{ (m, 1H, H-23); } 6,02 \text{ e } 6,38 \text{ (d, J=1Hz, cada 1H, H-6, H-7)}.$



Um tratamento análogo do produto obtido a partir do epímero B de acordo com o exemplo 3 (95 mg) produz 35 mg de um triol epímero como um óleo incolor. Os espectros RMN dos epímeros são idênticos.

EXEMPLO 5

Por analogia com o processo descrito no exemplo 1 fazem-se reagir 2,05 g de 1(S), 3(R)-bis-(t-butil-dimetilsililoxi)-20-(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído em 53 ml de tolueno com 3,4 g de isobutilcarbonil-metileno-trifenilfosforano. Depois da purificação cromatográfica obtém-se a 1(S), 3(R)-bis-(t-butildimetil-sililoxi)-9,10-secocola-5E,7E,10(19), 23(E)-tetraeno-24-il-3-metil-butano-1-ona de ponto de fusão 79-81°C (em etanol).

$$[\alpha]_D^{20} + 52,6^\circ \text{ (CHCl}_3, c=0,500\text{)}.$$

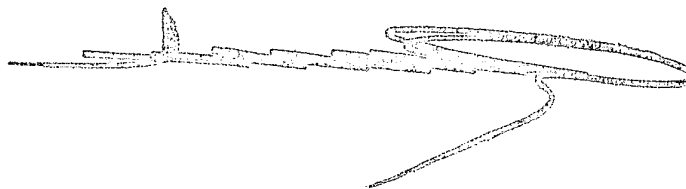
EXEMPLO 6

Por redução de 1,75 g do produto obtido no exemplo 5 nas condições do exemplo 2, obtém-se 1(S), 3(R)-bis-(t-butil-dimetilsililoxi)-24-(1(R,S)-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5E,7E,10(19), -23E-tetraeno como uma mistura oleosa de epímeros. Por cromatografia através de sílica-gel com hexano/acetato de etilo obtém-se nesta sequência de eluição, 780 mg do epímero A e 600 mg do epímero B na forma de óleos incolores que não se distinguem pelo espectro RMN.

EXEMPLO 7

Por fotoisomerização sensibilizada no tripleto, analogamente ao exemplo 3, e a subsequente dissociação do éter silílico analogamente ao exemplo 4, obtém-se a partir de 700 mg do epímero A, preparado de acordo com o exemplo 6, 240 mg de 24-(1-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19), 23E-tetraeno-1(S), 3(R)-diol (composto A) com um intervalo de decomposição 119-125°C, $[\alpha]_D^{20} + 38,8^\circ$ (metanol, c= 0,505).

O tratamento análogo de 330 mg do epímero B produz 129 mg de 24-(1-hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,



10(19)-23E-tetraeno-1(S),3(S)-diol (composto B) de intervalo de decomposição 139-145°C, $\alpha_D^{20} + 54,8^\circ$ (metanol, c=0,505).

EXEMPLO 8

Uma solução de 170 mg do produto obtido no exemplo 5 em 5 ml de tetrahydrofurano é agitada, depois da adição de 200 mg de tri-t-butoxi-alumíniohidreto de lítio é agitada 90 minutos à temperatura ambiente. Para o isolamento mistura-se com 0,8 ml de solução saturada de cloreto de amônio, filtra-se e concentra-se o filtrado. A cromatografia do produto bruto com alumina (Merck, neutra, fase III) produz 108 mg de 1- α (S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-9,10-secocola-5E,7E,10(19)-trieno-24-il-3-metil-butano-1-ona na forma de um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,53$ ppm (s, 3H, H-18); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,54 (m, 1H, H-1); 4,93 e 4,98 (m, cada 1H, H-19); 5,82 e 6,46 (d, J=11Hz cada 1H, H-6, H-7).

EXEMPLO 9

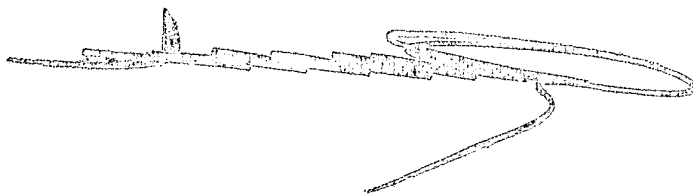
A isomerização fotoquímica da dupla ligação analogamente ao exemplo 3 e a dissociação de éter silílico analogamente ao exemplo 4, produzem, a partir de 100 mg do produto do exemplo 8, 50 mg de 1- α (S),3(R)-dihidroxi-9,10-secocola-5Z,7E,10(19)-trieno-24-il-3-metil-butano-1-ona.

UV (metanol): = 212 nm ($\epsilon = 14300$), 265 (15 860).

EXEMPLO 10

A reação de 1,6 g de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-20(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído com (2-isopropoxietil)-carbonilmetileno-trifenilfosforano, analogamente ao exemplo 1, produz 1,15 g de 1- α (S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-9,10-secocola-5E,7E,10(19),23(E)-tetraeno-24-il-3-isopropoxi-propano-1-ona como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ ppm (s, 12H, Si- CH_3), 0,55 (s, 3H, H-18), 0,86 e 0,90 (s, cada 9H, Si-t.-butilo); 0,96 (d, J=7Hz, 3H, H-21); 1,15 (d, J=7Hz, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,60 (m, 1H, CH-O); 3,73 (t, J=7Hz, 2H,



CH₂-0); 4,23 (m,1H,H-3); 4,55 (m,1H,H-1); 4,95 e 5,00 (m,cada 1H,H-19); 5,83 e 6,46 (d,J=11Hz, cada 1H,H-6,H-7); 6,11 (d,J=15,5Hz,1H,H-24); 6,87 (m,1H,H-23).

EXEMPLO 11

Por redução analogamente ao exemplo 2, fotoisomerização analogamente ao exemplo 3 e dissociação de éter silílico analogamente ao exemplo 4, obtém-se a partir de 1,05 g do produto preparado de acordo com o exemplo 10, 143 mg de 24-(1(R,S)-hidroxi-3-isopropoxi-propil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23-tetraeno-1(S),3(R)-diol como uma mistura 1:1 dos diastereômeros que são separados por cromatografia líquida de alta pressão. Os isômeros possuem espectros RMN idênticos.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s,3H,H-18), 0,94 (d,J=7Hz,3H,H-21); 1,15 (d,-J=7Hz, 6H,C(CH₃)₂), 4,17 (m,1H,H-3); 4,21 (m,1H,H-25); 4,38 (m,1H,H-1); 4,98 e 5,29 (m, cada 1H,H-19); 5,45 (dd,J=15,5 e 7Hz,1H,H-24); 5,63 (m,-1H,H-23); 6,02 e 6,38 (d,J=11Hz, cada 1H,H-6,H-7).

EXEMPLO 12

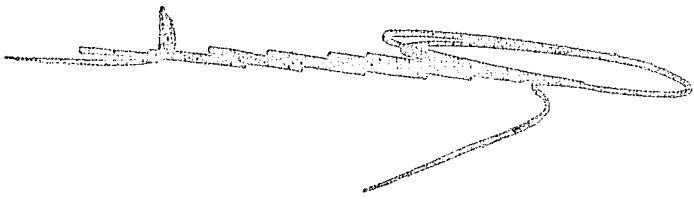
Partindo-se do aldeído 1 e de isopropoximetil-carbonil-metileno-trifenilfosforano, obtém-se analogamente à sequência dos exemplos 1-4 o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-9,10-seco-24a,24b-dihomo-24b-oxacolesta-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,24-triol) de ponto de fusão 131-132°C.

EXEMPLO 13

Partindo-se do aldeído 1 e de (2-isopropoxietil)-carbonil-metileno-trifenilfosforano obtém-se, analogamente à sequência dos exemplos 1-4, o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-9,10-seco-24a,24b,24c-trihomo-24c-oxacolesta-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,24-triol) de ponto de fusão 125-126°C.

EXEMPLO 14

- Analogamente ao exemplo 1 fazem-se reagir 0,85 g de (1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-20(R)-metil-9,10-secopregna-5E,7E,10(19)-trieno-21-carbaldeído com 4,5 g de ciclopropil-metilcarbo



nil-trifenil-fosforano. Depois da purificação cromatográfica em sílica-gel com hexano/acetato de etilo obtêm-se 500 mg de 1(S), 3(R)-bis-(t-butil-dimetilsililoxi)-26,27-ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5E,7E,-10(19),23E-tetraeno-24a-ona como uma espuma incolor.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 0,01$ ppm (s, 12H, Si- CH_3); 0,09 e 0,50 (m, cada 2H, H-26 e H-27); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,83 e 0,85 (s, cada 9H, Si-t.-butilo); 0,91 (d, J=7,3 Hz, 3H, H-21); 0,96 (m, 1H, H-25); 2,47 (d, J=6 Hz, 2H, H-24b); 4,16 (m, 1H, H-3); 4,47 (m, 1H, H-1); 4,89 e 4,93 (s, cada 1H, H-19); 5,77 e 6,40 (d=11 Hz cada 1H, H-6 e H-7); 6,08 (d, J=15,5 Hz, H-24); 6,75 (ddd, J=15,5, 9, 6,5 Hz, 1H, H-23).

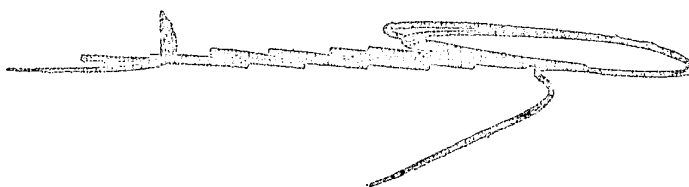
EXEMPLO 15

A redução do produto obtido no exemplo 14 analogamente ao exemplo 2 produz 200 mg de 1(S),3(R)-bis-(t-butildimetilsililoxi)-26,27-ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5E,7E,10(19),23E-tetraeno-24a(R,S)-ol como uma mistura oleosa dos epímeros que não se distinguem pelo espectro RMN.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 0,01$ ppm (s, 12H, Si- CH_3); 0,09 e 0,40 (m, cada 2H, H-26 e H-27); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,68 (m, 1H, H-25); 0,81 e 0,86 (s, cada 9H, Si-t.-butilo); 0,88 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,40 (t, J=7 Hz, H-24b); 4,13 (m, 1H, H-24a); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,49 (m, 1H, H-1); 4,88 e 4,93 (s, cada 1H, H-19); 5,45 (dd, J=15,5 6,5 Hz, 1H, H-24); 5,59 (ddd, J=15,5, 7, 6,5 Hz, 1H, H-23); 5,77 e 6,40 (d, J=11 Hz, cada 1H, H-6 e H-7).

EXEMPLO 16

Analogamente ao exemplo 3, por fotoisomerização sensibilizada no tripleto e dissociação dos grupos de bloqueio analogamente ao exemplo 4, obtêm-se, a partir de 190 mg do composto descrito no exemplo 15, 86mg de 26,27-ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R),24a(R,S)-triol como uma mistura 1:1 dos diastereômeros que são separados por cromatografia líquida de alta pressão. Os espectros RMN dos dois diastereômeros são idênticos.



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0,09 e 0,49 (m, cada 2H, H-26 e H-27); 0,53 (s, 3H, H-18); 0,70 (m, 1H, H-25); 0,93 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-21); 4,18 (m, 1H, H-24a); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,43 (m, 1H, H-1); 5,00 e 5,32 (s, cada 1H, H-19); 5,50 (dd, $J=15,5, 6,5$ Hz, H-24); 5,64 (ddd, $J=15,5,7, 6,5$ Hz, 1H, H-23); 6,02 e 6,38 (d, $J=11$ Hz, cada 1H, H-6 e H-7).

EXEMPLO 17

Partindo-se do aldeído 1 e de (1-etilpropoximetil)-carbonil-metileno-trifenilfosforano obtêm-se, analogamente à sequência dos exemplos 1-4, o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-26,27-dimetil-24a,24b-dihomo-24b-oxa-9,10-secocolesta-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,24-triol) de ponto de fusão 103-105°C.

EXEMPLO 18

Partindo-se do aldeído 1 e de ciclopropilmetoximetilcarbonil-metileno-trifenilfosforano, obtêm-se, analogamente à sequência dos exemplos 1-4, o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-26,27-ciclo-24a,-24b,24c-trihomo-24b-oxa-9,10-secocolesta-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,-24-triol).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ = 0,16 ppm (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,53 (s, 3H); 1,00 (d, $J=6$ Hz, 3H); 3,21 (m, 4H); 4,00 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,51 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4,70 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,82 (d, $J=5$ Hz, 1H); 5,21 (m, 1H); 5,39 (m, 2H); 5,98 (d, $J=11$ Hz, 1H); 6,18 (d, $J=11$ Hz, 1H).

EXEMPLO 19

Partindo-se do aldeído 1 e de (3-butenil)-carbonil-metileno-trifenil-fosforano, obtêm-se analogamente à sequência dos exemplos 1-4, o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-24-(3-butenil)-9,10-secocola-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,24-triol) de ponto de fusão 115-118°C.

EXEMPLO 20

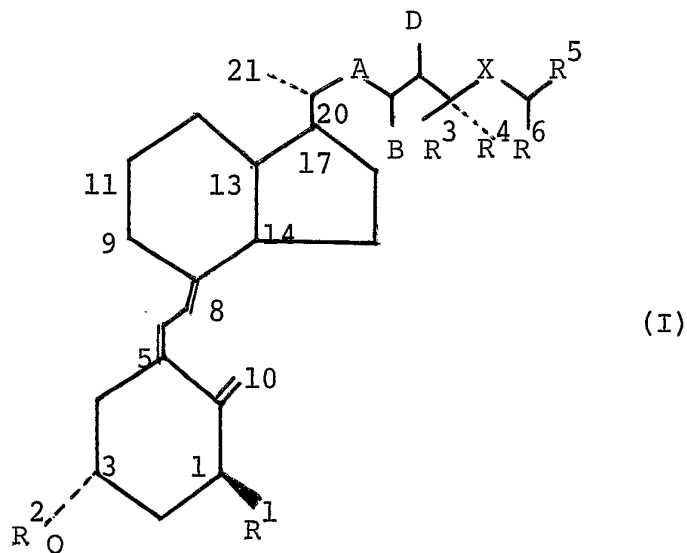
Partindo-se do aldeído 1 e de (3-butenil)-carbonil-metileno-trifenil-fosforano, obtêm-se, analogamente à sequência dos exemplos 1-4, o isômero B (5Z,7E,22E-1(S),3(R),24(S)-24-(3-butenil)-9,10-secocola-5,7,10(19),22-tetraeno-1,3,24-triol) de ponto de fusão

146-147°C.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de vitamina D homólogos de cadeias laterais, de fórmula I

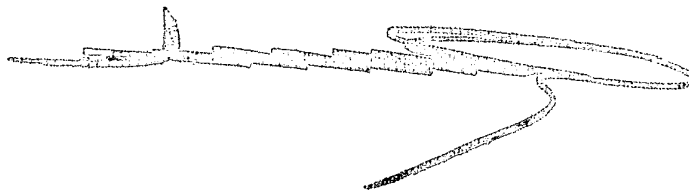


na qual

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxí ou um grupo aciloxi com 1 a 9 átomos de carbono,

R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo acilo com 1 a 9 átomos de carbono.

R^3 ou R^4 representam um grupo hidroxí ou aciloxi com 1 a 9 átomos de carbono, e o outro substituinte em cada um dos casos representa um átomo de hidrogênio, ou R^3 e R^4 em conjunto representam um átomo de oxigênio,




R^5 e R^6 independentemente um do outro representam cada um um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo até 4 átomos de carbono, um grupo trifluorometilo, ou em conjunto representam um radical carbocíclico saturado, insaturado ou aromático, formado com o átomo de carbono terciário, ou com inclusão de um ou dois átomos de azoto, oxigênio ou enxofre formam um anel heterocíclico de 3, 4, 5 ou 6 membros,

B e D ou representam cada um um átomo de hidrogênio, ou em conjunto formam uma segunda ligação (dupla ligação com configuração E) e ou

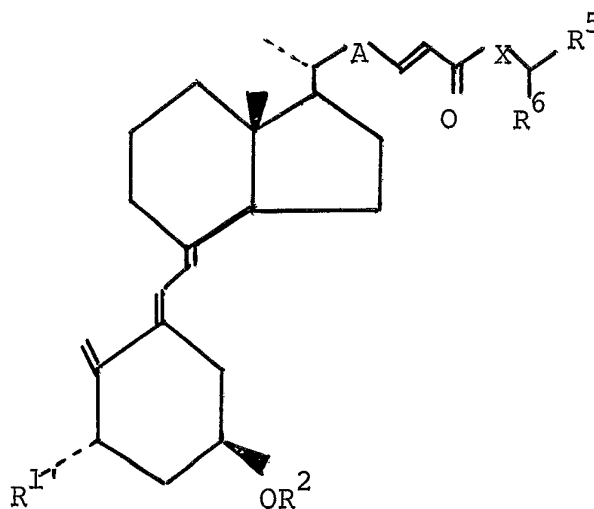
A representa uma ligação directa entre os átomos de carbono 20 e 22 e

X representa um radical alquilenoxi- $(CH_2)_nO-$ com $n = 1$ a 3 ou

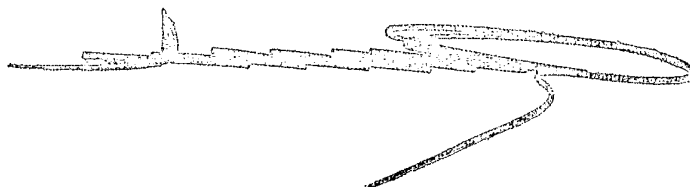
A representa uma ponte metileno $(-CH_2-)$ entre os átomos de carbono 20 e 22 e

X representa um radical alquilenoxi $-(CH_2)_nO-$ com $n = 1$ a 3, ou se A representar uma ligação directa, bem como B e D em conjunto representarem uma segunda ligação, $-X \begin{matrix} R^5 \\ \diagdown \\ \diagup \\ R^6 \end{matrix}$ representa um dos radicais $-CH_2-O-CH_2-$ ,

$-(CH_2)_2 - \equiv$ ou $-(CH_2)_2 - =$, caracterizado por se transformar um composto de fórmula geral IV



(IV)

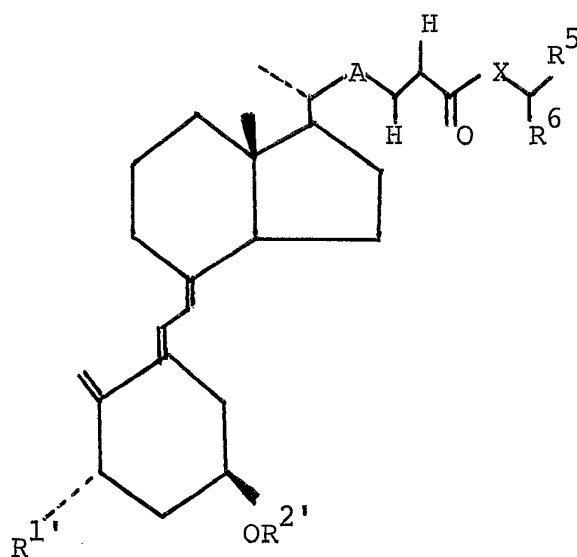


na qual

$R^{1'}$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxi bloqueado e

$R^{2'}$ representa um grupo de bloqueio de hidróxi e

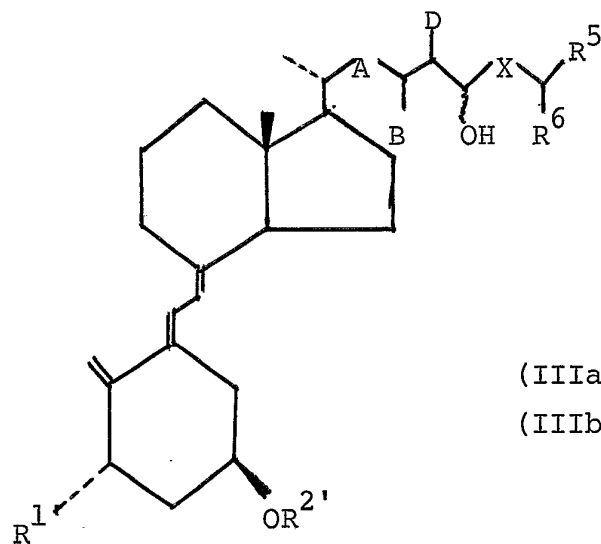
A, X assim como R^5 e R^6 têm os significados indicados na fórmula I, eventualmente depois da hidrogenação selectiva de dupla ligação na cadeia lateral, num composto de fórmula geral IVa



(IVa)

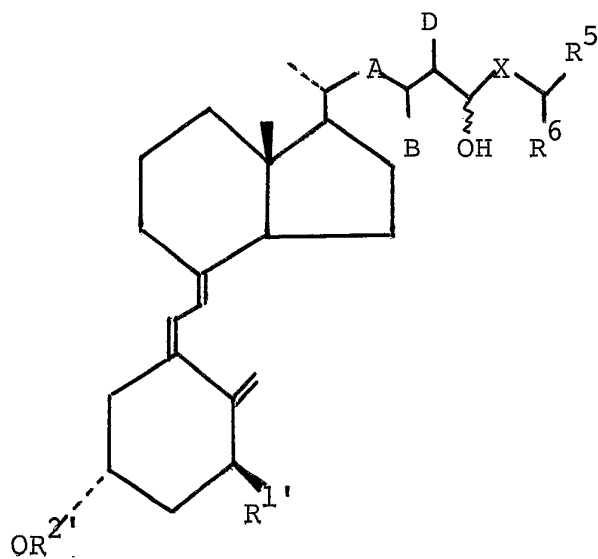
na qual $R^{1'}$, $R^{2'}$, A, X, assim como R^5 e R^6 , têm os significados indicados na fórmula IV e

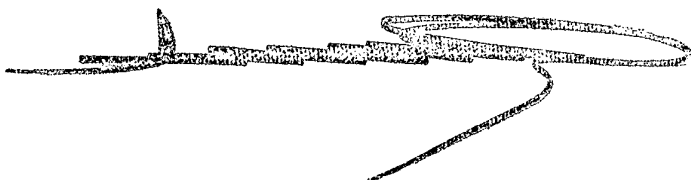
eventualmente depois da redução da função carbonilo e eventualmente depois da separação da mistura dos compostos de hidróxi epímeros, formados pela redução, de fórmulas gerais IIIa e IIIb



na qual

$R^{1'}$, $R^{2'}$, A, X, assim como R^5 e R^6 têm os significados indicados na fórmula IV e B e D têm os significados indicados na fórmula I e se transformar ainda por radiação com luz ultravioleta com inversão da estereoisomeria na dupla ligação 5,6, obtendo-se um composto de fórmula geral II





na qual

$R^{1'}$, $R^{2'}$, A, B, D, X assim como R^5 e R^6 , têm os significados na fórmula IIIa/IIIb,

e por em seguida se transformar este composto, por dissociação dos grupos de bloqueio de hidroxí existentes e eventualmente por esterificação total ou parcial dos grupos hidroxí, um composto de fórmula geral I.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que R^1 representa um grupo hidroxí.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que R^2 representa um átomo de hidrogênio.

- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que A representa uma ligação directa entre o átomo de carbono 20 e o átomo de carbono 22.

- 5^a -

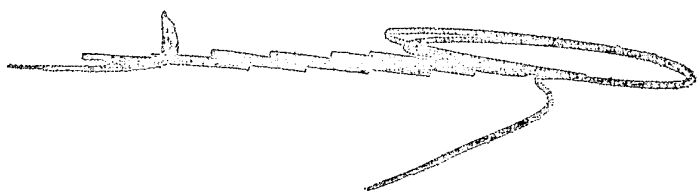
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que A representa uma ponte metileno.

- 6^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que B e D em conjunto representam uma 2^a ligação.

- 7^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que R^3 e R^4 representam um grupo hidroxí.



- 8^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que n em X é 1 ou 2.

- 9^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que R⁵ e R⁶ representam grupos metilo.

- 10^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem derivados de vitamina D em que R⁵, R⁶ e o átomo de carbono terciário em conjunto representam um anel ciclopropilo.

- 11^a -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se obterem nomeadamente os compostos

- 2-(1(R)-Hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)diol,
- 24-(1(S)-Hidroxi-4-metilpentil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(R)-Hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(S)-Hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(R)-Hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19)-trieno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(S)-Hidroxi-3-metilbutil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19)-trieno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(R)-Hidroxi-3-isopropoxipropil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E,tetraeno-1(S),3(R)-diol,
- 24-(1(S)-Hidroxi-3-isopropoxipropil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)-diol,
- 24-isopropoximetil-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),3(R),24(R)-triol,
- 24-Isopropoximetil-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),

3(R),24(S)-triol,

24-(2-Isopropoxietil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),3(R),24(R)triol,

24-(2-Isopropoxietil)-9,10-secocola-5Z,7E,10(19),22E-tetraeno-1(S),3(R),24(S)triol,

26,27-Ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)24a(R)-triol,

26,27-Ciclo-24a,24b-dihomo-9,10-secocolesta-5Z,7E,10(19),23E-tetraeno-1(S),3(R)24a(S)-triol.

- 12^a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um derivado de vitamina D de fórmula I, quando preparado por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, em combinação com uma substância veicular farmacologicamente aceitável, de modo a poderem administrar-se doses diárias de 0,1 ug/paciente/dia a 1 mg/paciente/dia.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos de patente alemães apresentados em 6 de Fevereiro de 1990, e 30 de Outubro de 1990, sob os N.ºs P 40 03 854.8 e P 40 34 730.3, respectivamente.

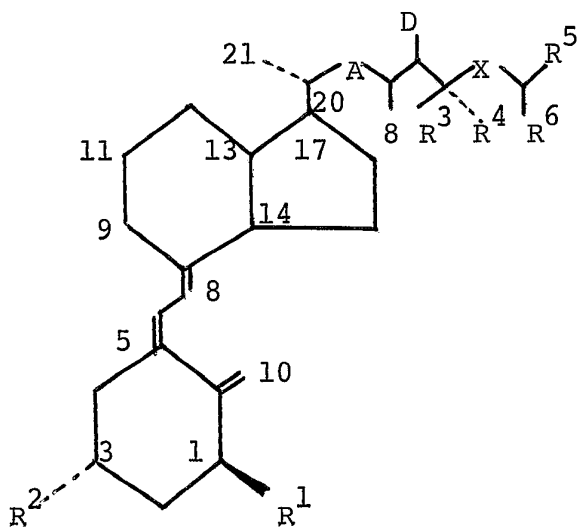
Lisboa, 6 de Fevereiro de 1991
O AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



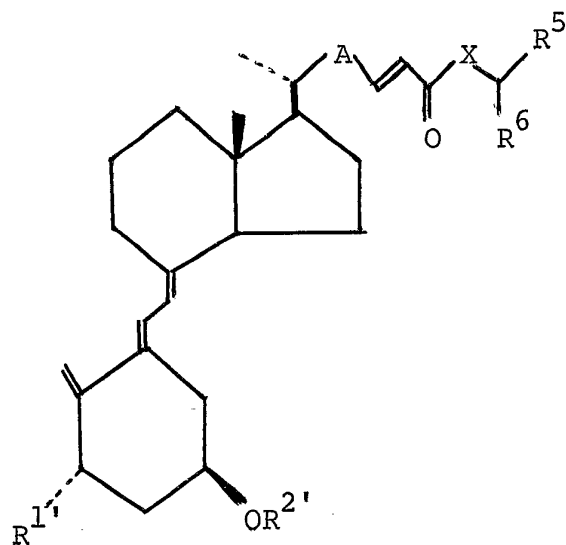
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE VITAMINA D HOMÓLOGOS DE CADEIAS LATERAIS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

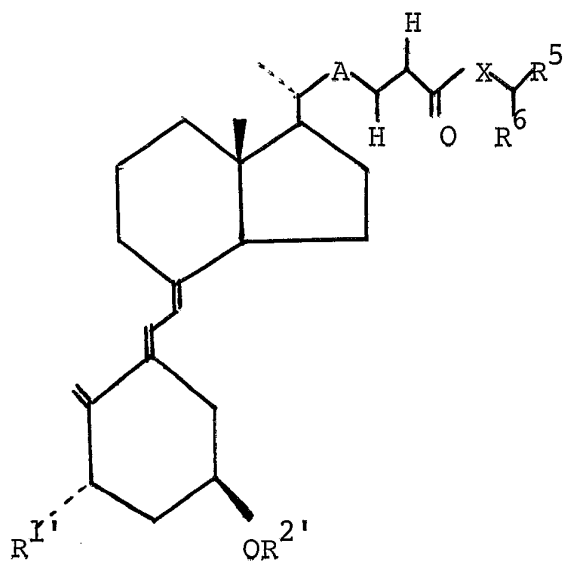
A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de vitamina D homólogos de cadeias laterais, de fórmula I

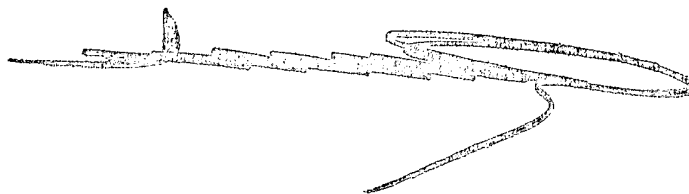


que compreende transformar-se um composto de fórmula geral IV



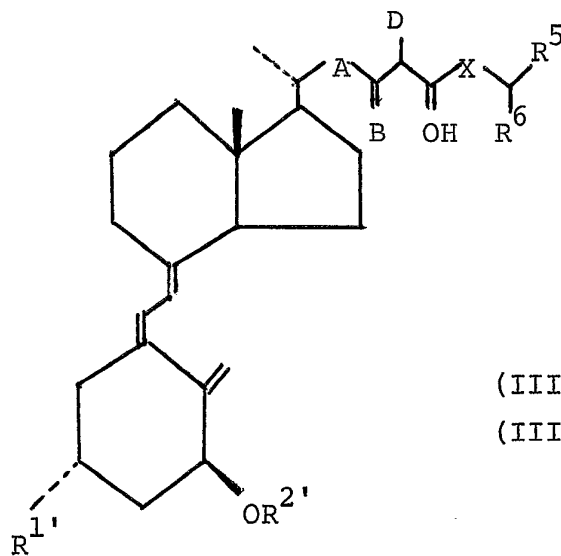
eventualmente depois da hidrogenação selectiva da dupla ligação na cadeia lateral, num composto de fórmula geral IVa



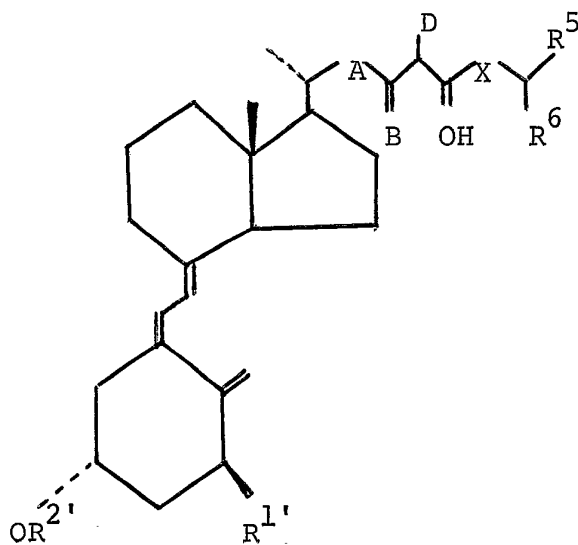


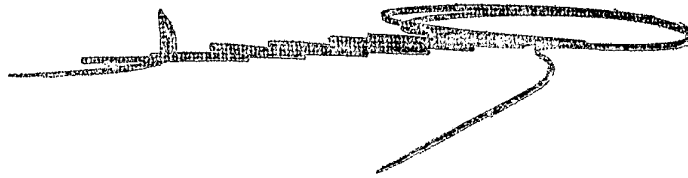
e

eventualmente depois da redução da função carbonilo e eventualmente depois da separação da mistura dos compostos de hidroxiepímeros, formados pela redução, de fórmulas gerais IIIa e IIIb



e se transformar ainda por radiação com luz ultravioleta com inversão da estereoisomeria na dupla ligação 5,6, obtendo-se um composto de fórmula geral II





e por em seguida se transformar este composto, por dissociação dos grupos de bloqueio de hidroxí existentes e eventualmente por esterificação total ou parcial dos grupos hidroxí, num composto de fórmula geral I.