

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**210 032 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 6284/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 01.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 39 33 034 1989. 10. 02. DE

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
**C 07 C 401/00**  
A 61 K 31/59

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1995. 08. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Neef, Günter, Berlin (DE)  
Rach, Petra, Berlin (DE)  
dr. Bräutigam, Matthias, Berlin (DE)  
Schwarz, Katica, Berlin (DE)  
dr. Thieroff-Ekerdt, Ruth, Berlin (DE)  
dr. Kirsch, Gerald, Berlin (DE)

(73) Szabadalmas:

Schering Ag. Berlin und Bergkamen,  
Berlin (DE)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi  
Iroda, Budapest

(54)

## Eljárás 24-homo-D-vitamin-származékok és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

A találmány tárgya eljárás 24-homo-D-vitamin-származékok és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új vegyületek (I) általános képletében

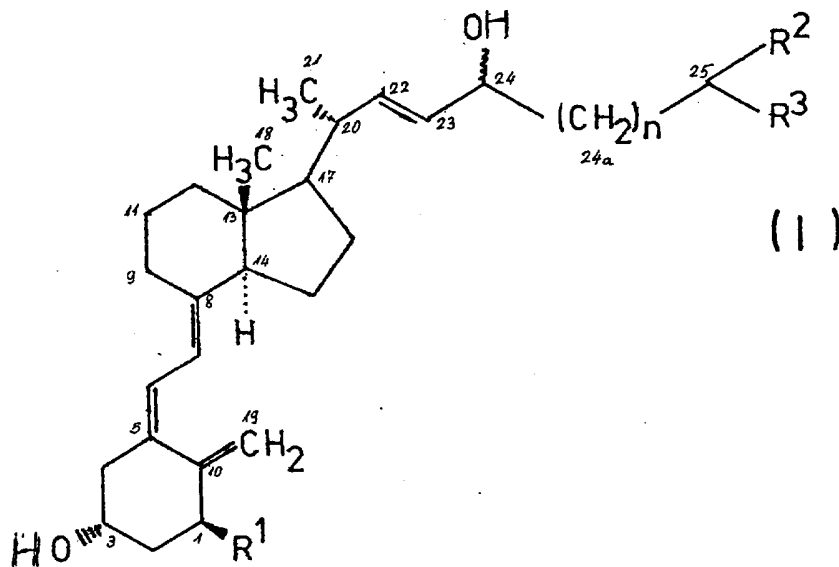
R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcso-

port, vagy közösen a 25-ös számú szénatommal együtt 3–9 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűt alkotnak,

n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

Ezen új vegyületek a foszfát- és kalciumanyagcserére kifejtett hatásuk mellett sejt-szaporodást és differenciálódást gátló hatással is rendelkeznek.



A leírás terjedelme: 12 oldal (ezen belül 4 lap ábra)

**HU 210 032 B**

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 24-homo-D-vitamin-származékok, valamint a hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új vegyületek (I) általános képletében

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy közösen a 25-ös számú szénatommal együtt 3–9 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűt alkotnak,

n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

Ha R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> a 25-ös helyzetű szénatommal együtt egy telített karbociklusos gyűrűt képez, úgy ez különösen ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport lehet.

A találmány szerint 24-homo-D-vitamin-származékok közül előnyösek azok, amelyeknek (I) általános képletében

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogéncsoport,

n értéke 1, 2 vagy 3.

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-9,10-szeko-24a-homo-

5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-9,10-szeko-24a-homo-

5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol.

A természetes D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitaminok, illetve biológiailag aktív metabolitjai (a természetes D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitaminok önmagukban biológiailag inaktívak és csak azután lesznek aktívak, hogy a 25-helyzetben a májban illetve az 1-helyzetben a vesében hidroxileződnek) jellegzetes szerkezeti vonása a C<sub>10</sub>- és C<sub>19</sub>-helyzetek közötti kettőskötés, amelyet meghatározónak tartanak a D-vitamin-aktivitás szempontjából [vö. (V) általános képlet]. A D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitamin hatása a plazma-Ca<sup>++</sup>- és a plazma-foszfat-tükör stabilizálásában áll; megakadályozzák a plazma-Ca<sup>++</sup>-tükör csökkenését.

A kalcium- és foszfátanyagcserére kifejtett jelentős hatásuk mellett a D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub>-vitamin és szintetikus származékai sejtszaporodást gátló és sejt differenciáló hatással is rendelkeznek (De Luca, H. F.: The Metabolism and Function of Vitamin D in Biochemistry of Steroid Hormones; Hrsg. H. L. J. Makin, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications 1984, 71–116. oldal). D-vitamin alkalmazásnál azonban túladagolási jelenségek is felléphetnek (hiperkalcémia).

24-helyzetben hidroxilezett 1-alfa-kolekalciferolokat már a DE-AS2 526 981. számú német szabadalmi leírásban is ismertettek; toxicitásuk kisebb, mint a

megfelelő nem hidroxilezett 1-alfa-kolekalciferolé. A hidroxilezett vegyületek szelektíven aktiválják a bélben kalciumszorpciót és csontabszorpciós hatásuk gyengébb, mint az 1-alfa-kolekalciferolé.

5 A WO 87/00 834 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt 24-hidroxi-D-vitamin-analógok emberek és állatok abnormális sejtszaporodás és/vagy -differenciálódás következtében fellépő zavarainak kezelésére alkalmazhatók.

10 Nemrégiben közölte De Luca a különböző 1,25-dihidroxi-homo-D-vitamin-származékok csontabszorpciós hatással kapcsolatos és HL-60 sejt differenciálódásra vonatkozó tulajdonságainak disszociációját. Emellett az in vitro csontabszorpciós hatás az in vivo kalcium-mobilizálás közvetlen mutatója.

15 Azt találtuk, hogy a találmány szerinti, (I) általános képletű 24-homo-D-vitamin-származékok a Calcitriol nevű D-vitamin-származékkal (1-alfa,25-dihidroxi-kolekalciferol) összehasonlítva meglepő módon kedvezőbb hatásspektrumot mutatnak. Míg a kalcium- és foszfátanyagcserére kifejtett hatás láthatóan csökkent (a túladagolás vagy szükséges nagyobb dózisban való adagolás következtében fellépő mellékhatások csökkenése), a sejtszaporodást gátló és sejt differenciáló hatások megközelítőleg azonosak maradnak (disszociáció).

20 A találmány szerinti vegyületek D-vitamin aktivitását a Calcitriol-receptor vizsgálattal határozzuk meg. A vizsgálatot rachitis-es tyúkok beléből származó specifikus receptorprotein alkalmazásával végezzük. A receptort tartalmazó kötődési proteint 0,575 ml reakcióterfogatban <sup>3</sup>H-Calcitriol-lal (0,5 ng/ml) inkubáljuk a vizsgálandó anyag távollétében illetve jelenlétében, 1 óra hosszat egy kémcsőben. A szabad és a receptorhoz kötött Calcitriol elválasztására faszén-dextrán abszorpciót végzünk. Ennek során mindegyik kémcsőbe 200 µl faszén-dextrán szuszpenziót teszünk és 22 °C-on 30 percig inkubáljuk. Ezután a mintákat 1500 g-on 10 percig 4 °C-on centrifugáljuk. A maradékot dekantáljuk és körülbelül 1 órás ekvibrálás után „Atom-

40 Light”-ban béta-számlálóval mérjük. A vizsgálandó anyag és referenciaanyag (jelzetlen Calcitriol) különböző koncentrációval kapott, a <sup>3</sup>H-val jelzett referenciaanyag kiszorítására vonatkozó kompetíciós görbét összehasonlítottuk, és megállapítottuk egy kompetíciós faktort.

45 Ezt a faktort úgy definiáltuk, mint a mindenkori vizsgálandó anyag és referenciaanyag azon koncentrációjának hányadosát, ami az 50%-os kompetícióhoz szükséges:

$$KF = \frac{\text{A vizsgálandó anyag koncentrációja 50\% kompetíciónál}}{\text{A referenciaanyag koncentrációja 50\% kompetíciónál}}$$

Ennek értelmében az (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol (A vegyület) KF-értéke 67 és az (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol (B vegyület) KF-értéke 0,8.

A találmány szerinti vegyületek antiproliferációs hatásának meghatározására az A és B vegyületekkel

55 mint vizsgálati anyagokkal az alábbiakban leírt vizsgálatot hajtuk végre:

Újszülött egerek keratinocitáit kiperaráljuk és tenyésztjük Yuspa, S. és Harris, C. C. módszerének [„Altered differentiation of mouse epidermal cells treated with retinyl acetate in vitro”, Exp. Cell Res., 86, 95–105, (1974)] módosított alkalmazásával.

Mindkét nemű újszülött NMRI-egereket lefejezéssel megölünk, bőrüket kipreparáljuk, antibiotikum-antimikotikum oldatban mossuk és dermális oldalával lefelé Dispase II oldatban (1,2 egység/ml M199 szövettenyésztő közegben + 25 millimól/l+HEPES 15% magzati borjúsérum (FCS)+50 egység/ml penicillin/streptomycin (P/S) (preparációs közeg, PM) inkubáljuk 4 °C-on egy éjszakán keresztül. Az epidermist lehúzzuk és tripszines kezeléssel egyedi sejtekből álló szuszpenziót hozunk létre.

Centrifugálás után a sejtüledéket újra szuszpendáljuk, tripán-kékkel megfestjük, meghatározzuk a kis kerék élő sejtek számát és a sejteket  $4 \times 10^5$  sejt/cm<sup>2</sup> vastagságban Primaria 24-üregű lemezekre, szövettenyésztő közegre (M199+15% FCS+50 egység/ml P/S) telepítjük. 24 órát inkubáljuk 37 °C-on, majd a sejteket foszfáttal pufferolt sóoldattal (PBS) mossuk és további 24 órát inkubáljuk szérumentes szövettenyésztő közegben (M199+50 egység/ml P/S+0,5% etanol) vizsgálható anyaggal együtt vagy anélkül, 32,5 °C-on. Ezután hozzáadunk 0,4  $\mu$ Ci/50  $\mu$ ml <sup>3</sup>H-metil-timidint (40 Ci/millimól). 4 óra múlva a közeget leszívátjuk és a reakciót 500  $\mu$ l jéghideg 10%-os triklór-ecetsav (TCA) hozzáadásával befejezzük. A sejteket TCA-val és PBS-sel mossuk, Proteinase K oldatban (10 millimól/l Tris-HCl, 10 millimól/l EDTA, 10 millimól/l nátrium-klorid, 0,2% Triton-X 100, pH = 8,0 50  $\mu$ /ml Proteinkinase K) inkubálva lízisnek vetjük alá és a lízissel nyert terméket centrifugálással tisztítjuk. A felülúszóban meghatározzuk a radioaktivitást szcintillációs fotometriával, és a DNS diamidino-fenil-indollal (DAPI) végzett specifikus festése után a DNS-koncentrációt fluoreszcenciális fotometriával.

Eszerint a Calcitriol, valamint az A és B vegyületek dózisfüggő módon gátolják a <sup>3</sup>H-timidin beépülését a DNS-be a következő, közelítőleg azonos IC<sub>50</sub>-értékekkel:

Calcitriol	$2,7 \times 10^{-9}$ mól/l
A vegyület	$6,0 \times 10^{-9}$ mól/l
B vegyület	$9,5 \times 10^{-9}$ mól/l.

A találmány szerinti vegyületek a csökkent hiperkalcémia-veszély miatt különösen alkalmasak olyan megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amely megbetegedéseket hiperproliferáció jellemez, mint például a bőr hiperproliferatív betegségei (psoriasis) és rosszindulatú daganatok (leukémia, vastagbél-karcinóma, emlőkarcinóma). Az eredményes kezelés előfeltétele a Calcitriol-receptorok kimutatása a célszervben.

A találmány szerint előállítható gyógyszerkészítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy gyógyászati lag elfogadható hordozóval együtt. A hatóanyagokat kiszerezhetjük oldatok alakjában gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekben, vagy emulziók, szuszpenziók vagy diszperziók formájában megfelelő, gyógyászati lag elfogadható oldószerekben vagy hordozókban, vagy pirulák, tabletták vagy kapszulák formájában, amelyek önmagában ismert módon készülnek és szilárd hordozóanyagokat tartalmaznak. Helyi (topikális) alkalmazásra a vegyüle-

teket krémek vagy kenőcsök alakjában, vagy más hasonló, helyi alkalmazásra megfelelő gyógyszerformában szereljük ki. Mindegyik készítmény tartalmazhat további, gyógyszerészetileg elfogadható és nem mérgező segédanyagokat, mint például stabilizátorokat, antioxidánsokat, kötőanyagokat, színezőanyagokat, emulgeátorokat vagy ízjavítókat. A vegyületeket előnyösen injekcióban vagy megfelelő steril oldatok intravénás infúzióban való beadásával vagy szájon át adagolva, a tápcsatornán keresztül, vagy helyi adagolással, krémek, kenőcsök, oldatok vagy megfelelő transzdermális tapaszok formájában alkalmazzuk, amint azt az EP-A 0 387 077 számú európai szabadalmi leírásban ismertetik.

5 A napi dózis körülbelül 0,1  $\mu$ g/beteg/nap és 1000  $\mu$ g/beteg/nap között, előnyösen 1,0-500  $\mu$ g/beteg/nap között van.

10 A találmány ezen kívül kiterjed az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására gyógyszerkészítmények előállítására.

20 Az (I) általános képletű 24-homo-D-vitamin-származékokat a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>1'</sup> jelentése védett hidroxilcsoport és R<sup>4'</sup> jelentése hidroxilvédőcsoport, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup>, valamint n jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott – a 24-karbonilfunkció redukálásával (III) általános képletű vegyületté – a képletben R<sup>1'</sup> és R<sup>4'</sup> jelentése a (IV) általános képletű vegyületnél, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott – alakítunk, a (III) általános képletű vegyületet ultraibolya fényvel besugározva a sztereoizomeria megfordításával az 5,6-kettőskötésnél (II) általános képletű vegyületté – R<sup>1'</sup> és R<sup>4'</sup> jelentése a (IV) általános képletű vegyületnél, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup>, n jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott – alakítjuk, majd ezt a vegyületet a jelenlevő hidroxil-védőcsoportok lehasításával (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

30 A 24-karbonilfunkció redukálását a (IV) általános képletű vegyületben például Cer(III)-klorid/nátriumbór-hidriddel végezzük poláros oldószerben. A redukciónál (24R)- és (24S)-24-hidroxi-izomerje is keletkezik a (III) általános képletű vegyületnek. A két izomer kromatográfiásan elválasztható.

45 A (III) általános képletű vegyület ezt követő átalakítása (II) általános képletű vegyületté például ultraibolya fényvel való besugárással végezhető egy úgynevezett „triplepszennibilizátor” jelenlétében. A találmány szerinti megoldásban erre a célra elsősorban antiracént alkalmazunk. Az 5,6-kettőskötés II-kötésének hasításával, az A-gyűrű 180°-os rotációjával az 5,6-helyzetű egyszeres kötés körül és az 5,6-kettőskötés helyreállításával az 5,6-kettőskötésnél levő sztereoizomeria megfordul.

50 Ezután lehasítjuk a jelenlevő hidroxil-védőcsoportokat, előnyösen tetra-n-butil-ammónium-fluorid alkalmazásával.

55 A (IV) általános képletű kiindulási anyagok előállítását az (A) általános képletű, a Tetrahedron 43, 4609 (1987) irodalmi helyen, illetve a Wo 87/00 834. nem-

zetközi szabadalmi bejelentésben (Calverley és munkatársai) ismertetett vegyületekből – a képletben az R<sup>1'</sup> és R<sup>4''</sup> hidroxil-védőcsoportok dimetil-t-butil-szilil-csoportok – kiindulva végezhetjük; a találmány értelmében más trialkil-szilil-csoportok is alkalmazhatók védőcsoportként.

Az (A) általános képletű vegyületek reagáltatása egy (VI) általános képletű foszforánnal – ahol R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és n jelentése az (I) általános képletnél megadott – a (IV) általános képletű vegyületeket eredményezi (Wittid-reakció).

A következő nem-korlátozó előállítási példák a találmány közelebbi szemléltetésére szolgálnak.

#### A kiindulási anyagok előállítása

##### I. Izobutil-karbonil-metilén-trifenil-foszforán (1 számú vegyület)

###### a) Bróm-metil-izobutil-keton

50 ml izobutil-metil-ketont 240 ml metanolban 0 °C-on elegyítünk 20 ml brómmal és további másfél órát keverjük 10 °C-on. Ezután hozzáadunk 360 ml vizet és 16 órát keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet összekeverjük telített konyhasóoldattal, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist éterrel extraháljuk. az egyesített szerves fázisokat 10%-os nátrium-karbonát oldattal mossuk és kalcium-klorid fölött szárítjuk. Szűrés után az oldószert lepároljuk és maradékot desztilláljuk. 53,7 g bróm-metil-izobutil-ketont kapunk szintelen olaj alakjában; forráspontja 67–69 °C (2000–2660 Pa-on).

###### b) Izobutil-karbonil-metil-trifenil-foszfónium-bromid

53,6 g bróm-metil-izobutil-ketont hozzáadunk 78,5 g trifenil-foszfinhoz és a lehűtött reakcióelegyet metilén-klorid és éter 1:2 arányú elegyéből átkristályosítjuk. 111,7 g foszfónium-bromidot kapunk, amelynek olvadáspontja 244–245 °C.

###### c) Izobutil-karbonil-metilén-trifenil-foszforán (1 számú vegyület)

111,6 g izobutil-karbonil-metil-trifenil-foszfónium-bromidot 1500 ml metilén-kloridban elegyítünk 1500 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal és 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert szűrés utáni lepárlását követően a maradékot t-butil-metil-éterből átkristályosítjuk; 72,2 g 1 számú, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 120–121 °C.

Az a) reakciólépésben alkalmazott keton komponens változtatásával analóg módon további (IV) általános képletű foszforánokat is előállíthatunk.

##### II. (Ciklopropil-metil)-(trifenil-foszforanilidén)-keton (2 számú vegyület)

180 mg lítium-kloridot és 540 mg réz(I)-kloridot nitrogénatmoszférában, 9 ml tetrahidrofuranban 1,5 órát keverünk szobahőmérsékleten. Miután az elegy 10 °C-ra hűlt, hozzáadunk 15,0 g (bróm-metil)-(trife-

nil-foszforanilidén)-ketont [Le Corre, M.: C. R. Acad. Sc. (C), 273, 81, (1971)] 225 ml tetrahidrofuranban és 30 percig keverjük. Ezután hozzácsöpögtetünk 29,5 ml tetrahidrofuranos ciklopropil-magnézium-bromid [Reynolds, G. F. és munkatársai: J. Org. Chem., 23, 1217, (1958)] oldatot (körülbelül 1,6 mólos és másfél órát keverjük ugyanezen a hőmérsékleten. A reakcióelegyet jég/telített ammónium-klorid oldatra öntve és ezt követően ecetsav-etil-észterrel extrahálva dolgozzuk fel. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A szilárd maradékot kovasavgélen kromatografálva ecetsav-etilészter és acetone 3:1 arányú elegyével 5,6 g 2 számú, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 152 °C.

##### III. (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19)-22-koleszta-tetraén-24-on (3. számú vegyület)

8,0 g (1S,3R)-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-(20S)-formil-9-10-szeko-pregna-[5E,7E,10(19)]-triént [Calverley: Tetrahedron, 43, 4609, (1987)] és 12,0 g 1 számú vegyületet 46 ml dimetil-szulfoxidban 105 °C-on 6 órát keverünk nitrogénatmoszférában. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékleten etil-acetáttal hígítjuk és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk és szűrjük. Az oldószert eltávolítása után a maradékot toluolban kovasavgélen keresztül szűrjük. Az oldószert lepárlásával és gradienskromatográfiával (toluol/hexán 1:1 arányú elegye – toluol) kovasavgélen a maradékból 3,6 g 3 számú, cím szerinti vegyületet nyerünk amorf szilárd anyag formájában.

##### (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-on (4 számú vegyület)

A feldolgozást a III. részben leírt módon végezzük; anyagok: 3,72 g II. rész szerinti (20S)-formil-származék és 5,6 g 2 számú vegyület; dimetil-szulfoxidban. Kitermelés: 2,2 g 4 számú vegyület, kristályos olaj formájában, amelynek olvadáspontja 97–98 °C.

##### IV. (5E,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-24-ol (5. számú vegyület)

##### V. (5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-24-ol (6. számú vegyület)

3,5 g 3 számú vegyületet 9 ml tetrahidrofuranban és 20,6 ml metanolban elegyítünk 20,6 ml 0,4 mólos metanolos CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O oldattal. Nitrogénatmoszférában, jeges hűtés közben részletekben hozzáadunk 570 mg nátrium-bór-hidridet. A szuszpenziót még 40 percig keverjük jeges hűtés közben, majd jég/konyhasó oldat keverékre öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist semlegesre mossuk vízzel és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Szűrés és az oldószert eltávolítása után 3,5 g olajat kapunk. Kovasavon, etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyével végzett kromatográfiával 534 mg 5 és 692 mg 6 számú vegyületet kapunk, kristályosodó olaj formájában.

(5E,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (7 számú vegyület)

(5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (8 számú vegyület)

A feldolgozást a IV./V. részekben leírtak szerint hajtjuk végre. A kiindulási anyagok: 2,2 g 4 képletű vegyület 5,8 ml tetrahidrofuránban és 13,0 ml metanolban, 13,0 ml 0,4 mólos  $CeCl_3 \times 7H_2O$  oldat, 359 mg nátrium-bór-hidrid; 2,22 g olaj, mint nyers-termék. Kitermelés: 1,05 g 7 képletű vegyület (8 számú vegyülettel együtt) és 330 mg 8 számú vegyület, mint gyanta.

A következő reakciókban a 8 számú vegyület továbbalakítását írjuk le; a 7 számú vegyület az alább leírtakkal analóg módon szintén továbbalakítható.

VI. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-24-ol (2 számú vegyület)

534 mg 5 számú vegyületet feloldunk 75 ml toluolban és 89 mg antracén és 1 csöpp trietil-amint hozzáadása után 5 percig szobahőmérsékleten besugározzuk egy nagynyomású higanygőzlámpával (Heraeus TQ 150) Pyrex-üvegen keresztül. A zavaros reakciókeveréket szűrjük, besűrítjük és a maradékot etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyével kovasavgélen kromatografáljuk. 410 mg 2 számú, cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

VII. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-24-ol (10 számú vegyület)

A VI. részben leírtakkal analóg körülmények között 680 mg 6 számú vegyületből 570 mg cím szerinti, 10 számú vegyületet kapunk olaj alakjában.

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (11 számú vegyület)

320 mg 8 számú vegyületet feloldunk 45 ml toluolban és 54 mg antracén és 1 csöpp trietil-amin hozzáadása után 5 percig szobahőmérsékleten besugározzuk egy nagynyomású higanygőzlámpával (Heraeus TQ 150) Pyrex-üvegen keresztül. A reakciókeveréket besűrítjük és a maradékot (375 mg) – 11 számú vegyület és antracén keveréke – közvetlenül elegyítjük tetrabutil-ammónium-fluoriddal.

#### 1. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-Koleszta-tetraén-1,3,24-triol (12 számú vegyület)

200 mg 9 számú vegyületet 8,8 ml tetrahidrofuránban 1,5 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid oldattal 50 percig 60 °C-on tartunk. A lehűtött reakciókeveréket etil-acetáttal hígítjuk és nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk és nátrium-szul-

fát fölött szárítjuk. Szűrés és az oldószer lepárlása után 210 mg olajat kapunk maradékként. Kovasavgélen végzett kromatográfiával (etil-acetát és hexán 2:1 arányú elegyével) 124 mg 12 számú, cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyag alakjában. UV spektrum (MeOH)  $\lambda = 210$  ( $\epsilon = 14\,720$ ), 264 (14 240).

#### 2. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19)22-Koleszta-tetraén-1,3,24-triol (13 számú vegyület)

Az 1. példában leírt körülmények között 200 mg 10 számú vegyületből 88 mg 13 számú, cím szerinti vegyületet állítunk elő, amelynek olvadáspontja 128–129 °C.

#### 3. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-(Ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol (14 számú vegyület)

A 11 számú vegyület maradékának 375 mg-ját 14,2 ml tetrahidrofuránban 2,39 ml 1 mólos tetrabutil-ammónium-fluorid oldattal (tetrahidrofurános oldat) nitrogénatmoszférában 60 percig 60 °C-on tartjuk. A lehűtött reakcióelegyet feldolgozás céljából hideg nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és ezt követően ecetsav-etiléttel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk, így 400 mg gyantaszerű maradékot kapunk. Kovasavgélen ecetsav-etilészterrel és hexánnal (2:1 arányú elegy) végzett kromatográfiával 150 mg 14 számú, cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 137–139 °C.

#### 4. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-(Ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol (16. számú vegyület)

119–120,5 °C olvadáspontú szilárd anyag formájában.

#### 5. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-(Ciklopentil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén,1,3,24-triol (18 számú vegyület)

I. Ciklopentil-metil-karbonil-metilén-trifenil-fosforán (17 számú vegyület)

A 17 számú, cím szerinti vegyületet az izobutil-karbonil-metilén-trifenil-fosforán előállítására leírttal analóg módon nyerjük ciklopentil-acetonból, 84–87 °C olvadáspontú kristályosodott olaj formájában.

II–V. A 18 számú, cím szerinti vegyületet a kiindulási anyagok előállításánál a II–V. részekben leírttal analóg módon állítjuk elő 3,50 g (1S,3R)-bisz(t-butil-dimetil-szilil-oxi)-(20S)-formil-9,10-szeko-pregna-[5E,7E,10(19)]-triénből és 5,68 g 17 számú vegyületből, 90–93 °C olvadáspontú szilárd anyag formájában.

## 6. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-(2-Etil-butil)-9,10-szeko-kola,5-7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol (25 számú vegyület) és

## 7. példa

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-(2-Etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-Tetraén-1,3,24-triol (26 számú vegyület)

I. 4-Etil-pentanoil-metilén-trifenil-foszfórán (19 számú vegyület)

## a) Etil-2-butén-1(2)-karbonitril (19 számú vegyület)

170 g (2 mól) cián-ecetsavat 10 g ammónium-acetáttal és 10 ml ecetsavval együtt 100 ml benzolban egy 1 literes lombikba teszünk. Hozzáadunk 172 g (2 mól) dietil-acetont és 18 órát forraljuk nagyon óvatosan, visszafolyató hűtő alatt, vízleválasztóval. A benzol lepárlása után a maradékhoz 1000 ml 2 n sósavat adunk, éterrel extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk, telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és besűrítjük. A maradékot kétszer desztilláljuk 2400 Pa nyomáson; 96,7 g 19a számú anyagot kapunk színtelen olaj alakjában, melynek forráspontja 66–68 °C, IR-spektrum:  $\nu$  (CN) 2240, 2212  $\text{cm}^{-1}$ .

## b) Etil-2-bután-karbonitril (19b számú vegyület)

96,7 g (886 millimól) 4-etil-2-butén-1(2)-karbonitrilt (19a számú vegyület) etanollal 150 ml térfogatra töltünk fel. Hozzáadunk 2 g 10%-os szénhordozós paládiumot és 50 °C-on 7 órát hidrogénezzük. A reakcióelegyet celiten szűrjük, besűrítjük, 400 ml 2 n sósavval felvesszük, éterrel extraháljuk, szárítjuk, besűrítjük és vákuumban desztilláljuk. 50,5 g 19b számú anyagot kapunk színtelen olaj formájában, forráspontja 800–1064 Pa-on 45 °C; NMR-spektrum (300 MHz)  $\delta$ : 0,92 (6H, t), 1,5 (5H, m), 2,34 (2H, d).

## c) Etil-2-hexanon (19c számú vegyület)

14,4 g (600 millimól) magnéziumforgácsot 150 ml dietil-éterrel együtt háromnyakú lombikba helyezünk. Hozzáadunk 85,2 g (600 millimól) metil-jodidot 50 ml éterben, csöppenként. Ezután hozzáadunk 100 ml benzolt és a dietil-éter egy részét ledesztilláljuk. A maradékhoz 33,3 g (300 millimól) etil-2-butil-karbonitrilt (19b számú vegyület) adunk és 5 órát forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet ammónium-klorid oldattal hidrolizáljuk, éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, besűrítjük és vákuumban Vigreux-oszlopon desztilláljuk. 12,4 g 19c számú anyagot kapunk színtelen olaj alakjában; forráspontja 2130 Pa-on 54 °C; IR-spektrum  $\nu$  (CO) 1730  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-spektrum  $\delta$ : 0,86 (6H, t), 1,30 (4H, m), 1,80 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,33 (2H, d).

## d) Bróm-metil-4-etil-ke-ton (19d számú vegyület)

12 g (93 millimól) 4-etil-2-hexanont 60 ml me-

tanolban 0 °C-on elegyítünk 14,8 g (93 millimól) brómmal és még 30 percig keverjük 0 °C-on. Ezután hűtés közben hozzáadunk 100 ml vizet és 16 órát keverjük szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket telített konyhasóoldattal elegyítjük, éterrel extraháljuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Szűrés után az oldószert lepároljuk és a maradékot desztilláljuk. 13,4 g bróm-metil-4-etil-pentil-ke-ton (19d számú vegyület) kapunk, melynek forráspontja (1600 Pa-on) 54 °C;

NMR-spektrum (300 MHz)  $\delta$ : 0,86 (6H, t), 1,23 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,58 (2H, d), 3,88 (2H, s).

## e) 4-Etil-pentanoil-metil-trifenil-foszfónium-bromid (19e számú vegyület)

13,4 g (65 millimól) bróm-metil-4-etil-pentil-ke-ton (19d számú vegyület) hozzáadunk 17,3 g (65 millimól) trifenil-foszfínhoz. Egy éjszakán át állni hagyjuk majd hozzáadunk 76 ml metilén-kloridot és 30 percig forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűlés után a reakcióelegyet 110 ml éterrel elegyítjük és 80 ml 3:5 arányú metilén-klorid:éter eleggyel mossuk. 26,4 g 19e számú foszfónium-bromidot kapunk.

NMR-spektrum (300 MHz)  $\delta$ : 0,78 (6H, t), 1,20 (4H, m), 1,77 (1H, m), 2,87 (2H, d), 5,7 (2H, d), 7,78 (15H, m).

## f) 4-Etil-pentanoil-metilén-trifenil-foszfórán (19 számú vegyület)

26 g (55 millimól) 4-etil-pentanoil-metil-trifenil-foszfónium-bromidot (19e számú vegyület) 70 ml metanolban elegyítjük 5,04 g (60 millimól) nátrium-hidrogén-karbonáttal 70 ml vízben, és 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet vízbe öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és besűrítjük. A maradékot etil-acetáttal elkeverjük; 18,8 g 19 számú, cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (300 MHz)  $\delta$ : 0,93 (6H, t), 1,52 (4H, m), 2,31 (H, m), 2,48 (2H, d), 3,94 (1H, széles d), 7,48 és 7,88 (15H, m).

## II. (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bisz(t-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-on (20 számú vegyület)

3,4 g (5,9 millimól) (20S)-formil-származékot és 5,7 g (14,7 millimól) 19 számú vegyületet 100 ml toluolban egy éjszakán keresztül 80 °C-ra melegítünk. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és besűrítjük. Az olajos maradékot kovasavgélen toluollal kromatografáljuk. 1,1 g 20 számú vegyületet kapunk olaj alakjában.

NMR-spektrum (300 MHz)  $\delta$ : 0,53 (3H, s), 0,79 (24H), 1,2 (3H, d), 4,17 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,81 (2H, d), 5,78 (1H, d), 5,98 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,62 (1H, q).

III. (5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(*t*-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (21 számú vegyület) (5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(*t*-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (22 számú vegyület)

A reakció végrehajtását és a feldolgozást az 1. és 2. példákhoz tartozó IV. és V. részben leírt módon végezzük. Kiindulási anyagok: 1,1 g (1,6 millimól) 20 számú vegyület terahidrofuránban (2,8 ml) és 6,3 ml metanolban; 263 mg (6,96 millimól) nátrium-bór-hidrid. Kitermelés: 340 mg 21 számú és 140 mg 22 számú vegyület olaj alakjában. A 21 és 22 számú vegyület NMR-spektruma (300 MHz)  $\delta$ : 0,50 (3H, s), 0,7–0,88 (24H), 4,05 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,48 (1H, 4,91 (2H, d), 5,32 (1H, dd), 5,47 (1H, dd), 5,77 (1H, d), 6,40 (1H, d).

IV. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bisz(*t*-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (23 számú vegyület)

340 mg 21 számú vegyületet feloldunk 60 ml toluolban és 53 mg (0,30 millimól) antracén és 1 csöpp trietil-amin hozzáadása után 5 percig szobahőmérsékleten besugározzuk egy nagynyomású higanygözlámpával (Heraus TQ 150) Pyrex-üvegen keresztül. A zavaros reakciókeveréket szűrjük és besűrítjük. 340 mg 23 számú, cím szerinti vegyületet kapunk.

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bisz(*t*-Butil-dimetil-szilil-oxi)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-24-ol (24 számú vegyület)

A fenti IV. részben megadott körülményekkel analóg körülmények között 130 mg 22 számú vegyületből 130 mg 24 számú, cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

V. (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-(2-Etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol (25 számú vegyület)

340 mg 23 számú vegyületet 10 ml tetrahidrofuránban 2 ml 1 n tetrabutil-ammónium-fluoriddal tetrahidrofuránban 55 °C-on tartunk 1 óra hosszat. A lehűtött reakciókeveréket etil-acéttal hígítjuk és nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és besűrítjük. Kovasavgélen etil-acéttal végzett kromatográfia és bepárlás után a maradékot hexánnal felvesszük és szűrjük. 110 mg 25 számú, cím szerinti vegyületet kapunk amorf szilárd anyag formájában; op.: 147–154 °C.

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-(2-Etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol (26 számú vegyület)

A 25 számú vegyület előállítására alkalmazott körülmények között 130 mg 24 számú vegyületből 40 mg cím szerint, 26 számú vegyületet állítunk elő, amelynek olvadáspontja 135–138 °C.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 24-homo-D-vitamin-származékok előállítására – a képletben

5 R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy közösen a 25-ös számú szénatommal együtt 3–9 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűt alkotnak.

10 n értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R<sup>1'</sup> jelentése védett hidroxilcsoport, R<sup>4'</sup> jelentése hidroxil-védőcsoport, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és n jelentése a tárgyi körben megadott – a 24-karbonil-

15 funkció redukálásával (III) általános képletű vegyületté – a képletben R<sup>1'</sup> és R<sup>4'</sup> jelentése a (IV) általános képletű vegyületnél, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n a tárgyi körben megadott – alakítunk, a kapott (III) általános képletű vegyületet ultraibolya fénnel besugározva az 5,6-helyzetű kettős-

20 kötés izomeriájának megfordításával (II) általános képletű vegyületté – a képletben R<sup>1'</sup> és R<sup>4'</sup> jelentése a (IV) általános képletű vegyületnél, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n jelentése a tárgyi körben megadott – alakítjuk, majd ezt a vegyületet a jelenlevő hidroxil-védőcsoportok lehasításával (I) 25 általános képletű vegyületté alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> helyén külön-külön metilcsoportot tartalmazó 24-homo-D-vitamin-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

30 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan 24-homo-D-vitamin-származékok előállítására, amelyeknek képletében n jelentése 1, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

35 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol vagy (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-9,10-szeko-24a-homo-5,7,10(19),22-koleszta-tetraén-1,3,24-triol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

40 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás (5Z,7E,2E)-(1S,3R,24R)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol vagy (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-(ciklopropil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

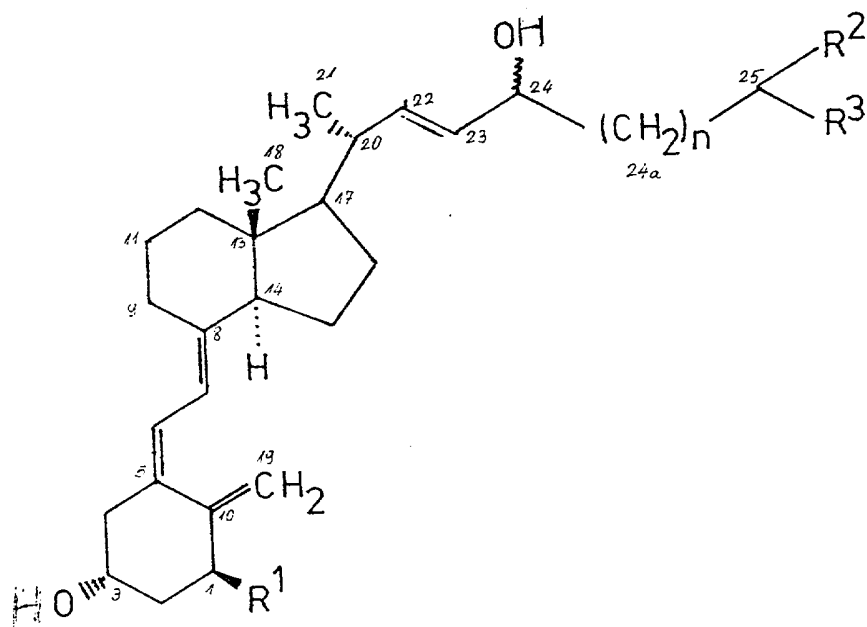
50 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-(ciklopentil-metil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

55 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol vagy (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-24-(2-etil-butil)-9,10-szeko-kola-5,7,10(19),22-tetraén-1,3,24-triol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

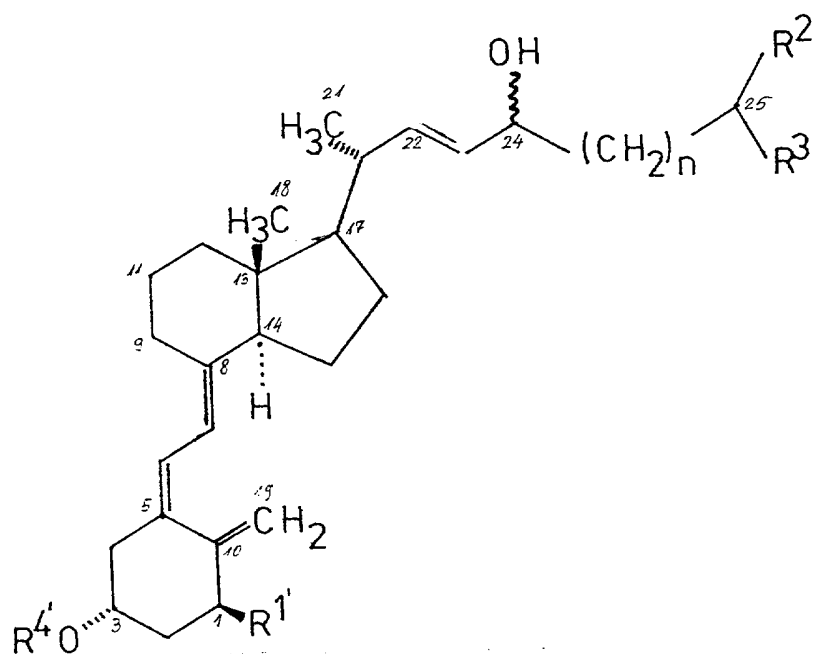
8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol a képletben  $n$  és  $R^1$ –

$R^3$  jelentése az 1. igénypont szerinti – a gyógyszertechnológiában szokásos hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

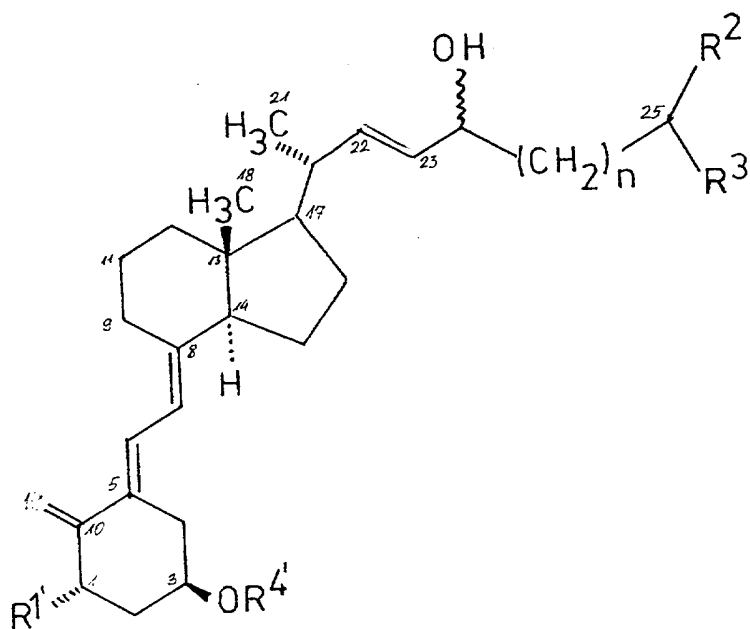




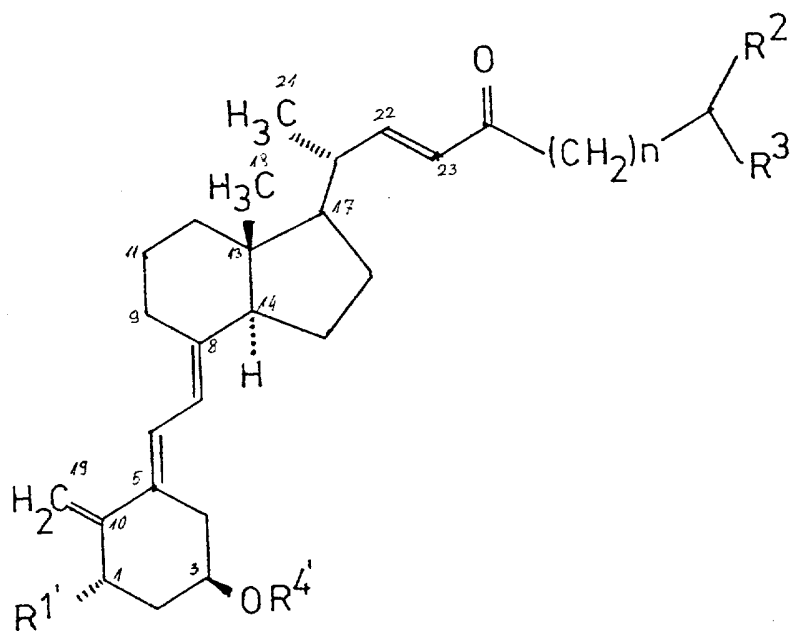
(I),



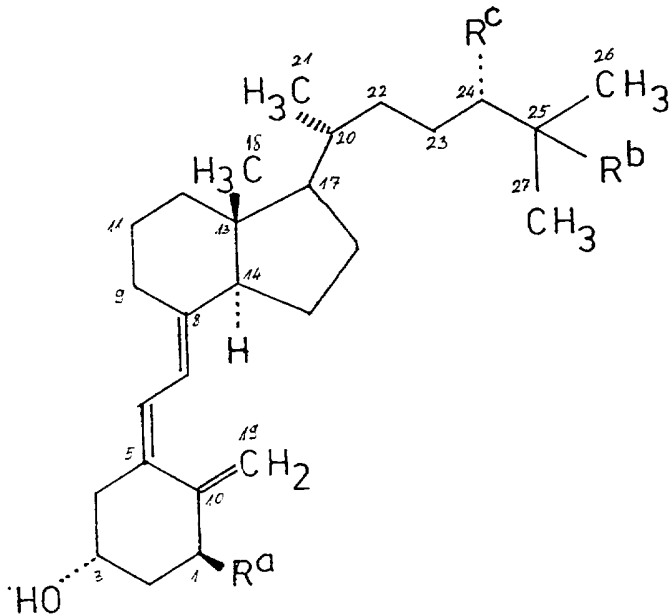
(II),



(III),



(IV),



(V)

Ergocalciferol:  $R^a=R^b=H, R^c=CH_3$

D<sub>2</sub>-vitamin

Kettőskötés C-22/23

Kolecalciferol:  $R^a=R^b=R^c=H$

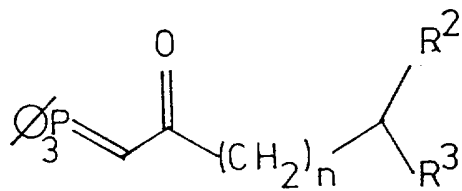
D<sub>3</sub>-vitamin

25-hidroxi-kolecalciferol:  $R^a=R^c=H; R^b=OH$

1 $\alpha$ -hidroxi-kolecalciferol:  $R^a=OH, R^b=R^c=H$

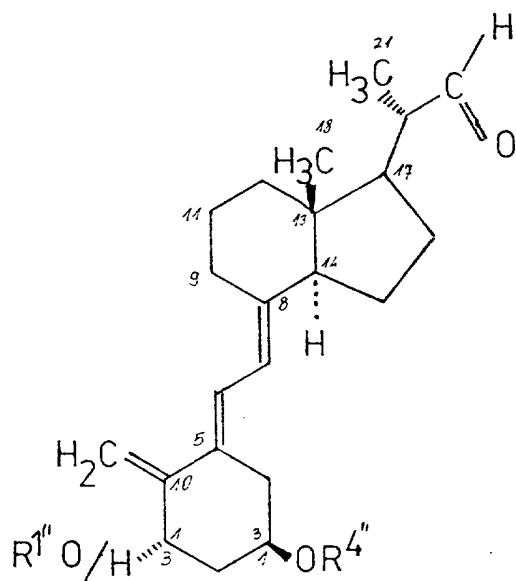
1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-kolecalciferol:  $R^a=R^b=OH, R^c=H$

Calcitrol



(VI)

HU 210 032 B  
Int. Cl.<sup>6</sup>: C 07 C 401/00



(A)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Gyurcsikné Philipp Clarisse osztályvezető  
ARCANUM Databases – BUDAPEST