

3157/92



56.602/PA

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

62560

K I V O N A T

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerek készítmények

Előadás

* D-vitamin-sorozatba tartozó 24-oxa-származékok
Schering Aktiengesellschaft Berlin és Bergkamen,

előállítására

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 04. 08.

Elsőbbsége: 1990. 04. 06. (P 40 11 682.4),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/00657

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/15448

A találmány új, (I) általános képletű, a D-vitamin-sorba
tartozó 24-oxa-származékokra, a képletben

R¹, R² és R⁵ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-9
szénatomos acilcsoport;

R³ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy
elágazó szénláncú alkilcsoport; és

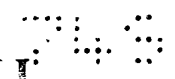
mindegyik R⁴ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy
elágazó szénláncú alkilcsoport,

~~a~~ vegyületek (előállítására) a vegyületeket tartalmazó gyó-
gyászati készítményekre, valamint a vegyületek gyógyászati
készítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.

*A találmány summa jellegű, a kalcitriol-receptorral
szemben nagy affinitást mutatva, jogszerűen a plazmában
a kalciumtárházra növekvő hatást okozhatja.*

3157/92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



A

62560

W 805 = 1070401/00

AG11030/59

56.602/PA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dicsőszék u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Eljárás

A D-vitamin-sorozatba tartozó 24-oxa-származékok

és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN és BERGKAMEN,
BERLIN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

eljárás

Feltalálók: NEEF Günter,
KIRSCH Gerald,
STEINMEYER Andreas,
SCHWARZ Katica,
BRAUTIGAM Matthias,
THIEROFF- Ekerdt, R.
RACH Petra,
BERLIN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

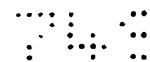
A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 04. 08.

Elsőbbsége: 1990. 04. 06. (P 40 11 682.4),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP91/00657

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/15448

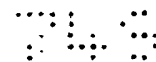


A jelen találmány a D-vitaminsorba tartozó (I) általános képletű 24-oxa-származékokra, ahol a képletben R^1 , R^2 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-9 szénatomos alkilcsoport, R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport és mindegyik R^4 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

ezen vegyületek előállítására, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint a vegyületek gyógyászati készítmény előállítására való alkalmazására vonatkozik. Az R^1 , R^2 és R^5 helyettesítők esetében az 1-9 szénatomos acilcsoportok különösen telített karbonsavakból vagy benzoésavból származtathatók. Az R^1 , R^2 és R^5 jelentését képező más megfelelő csoportok lehetnek gyűrűsek, nyíltláncúak, karbociklusosak vagy heterogyűrűsek, és ezek mindegyike adott esetben telítetlen is lehet. Az előnyös csoportok az 1-9, különösen a 2-5 szénatomos alkánkarbonsavakból vezethetők le, ilyenek például az acetil-, propionil- vagy butirilcsoport.

Az R^3 és R^4 jelentésében az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak, itt elsősorban a metil-, etil-, propilcsoport, R^3 esetében ezenkívül az izopropilcsoport és R^4 esetében még a n-butil-csoport jöhet számításba. R^3 és R^4 jelentése azonos és különböző lehet.

A jelen találmány szerinti különösen előnyös vegyületek a következők:



1a,25-dihidroxi-24-oxa-24-homo-kolekalciferol,

1a,25-dihidroxi-26,27-dimetil-24-oxa-24-homo-
kolekalciferol,

26,27-dietil-1a,25-dihidroxi-24-oxa-24-homo-
kolekalciferol,

1a,25-dihidroxi-24-oxa-26,27-di(n-propil)-24-
homokolekalciferol,

1a,26-dihidroxi-24-oxa-kolekalciferol,

1a,16-dihidroxi-27-metil-24-oxa-kolekalciferol.

A természetes D_2 és D_3 vitamin (ld. az A általános képletet) biológiailag hatástalan, és e vegyületek csak a májban a 25-helyzetben és a vesében az 1-helyzetben történő hidroxilezés után alakulnak át biológiailag hatásos metabolitjaikká. A D_2 és D_3 vitaminok hatása abban áll, hogy a plazma- Ca^{++} -tükröt és a plazma-foszfát-tükröt stabilizálják; a plazma- Ca^{++} -tükör csökkenése ellen hatnak.

Az (A) általános képlettel a következő vegyületek jellemezhetők:

Ergokalciferol: $R^a = R^b = H$, $R^c = CH_3$ vitamin D_2

kettős kötés C-22/23

Kolekalciferol: $R^a = R^b = R^c = H$ vitamin D_3

25-Hidroxi-kolekalciferol: $R^a = R^c = H$, $R^b = OH$

1a-Hidroxi-kolekalciferol: $R^a = OH$, $R^b = R^c = H$

1a,25-Dihidroxi-kolekalciferol: $R^a = R^b = OH$, $R^c = H$,

Kalcitriol.

A kalcium- és foszfátcserére gyakorolt kifejezett hatáson kívül az D_2 és D_3 vitaminok és szintetikus származékaik



burjánzást gátló és sejtdifferenciáló hatást is kifejtenek (H.F. De Luca, 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). A D-vitamin alkalmazásánál azonban túladagolási jelenségek is felléphetnek (hiperkalcémia).

A találmány szerinti vegyületek mellett már számos oxaszármazék ismert a D-vitamin-sorban. A kalcitriol 20-oxa- [J. Abe és munkatársai, FEBS Lett. 222, 58, (1987)], 22-oxa- [E. Murayama és munkatársai, Chem. Pharm. Bull. 34, 4410 (1987)] és 23-oxa-analógjait (R.Hesse, 4 772 433 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 1988) már leírták. A kalcitriol 24-oxa-analógja kémiailag nem képzelhető el, mivel nyíltláncú félacetáltként viselkedve vizes közegben azonnal elbomlana.

Mint azt De Luca és munkatársai [Proc. Natl. Acad.Sci. USA 84, 2610 (1987) ki tudták mutatni, a kalcitriol 24-homoszármazéka is még nagy affinitást mutat a kalcitriolreceptorral szemben.

A találmány szerinti vegyületek közül azok, amelyek a kalcitriol 24-oxa-24-homo-analógjai közé sorolhatók, az ismert hatásnövelő szerkezeti részeket egy új kombinációban tartalmazzák.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti, (I) általános képletű 24-oxa-vitamin-D-származékok a kalcitriol-receptorral szemben nagy affinitást mutatnak, és még nagy dózisban sem fejtenek ki a plazmában a kalciumtükörré növelő hatást.



A kalcitriol burjánzást gátló tulajdonságait azonban változatlan mértékben megtartják (disszociáció).

A találmány szerinti vegyületek D-vitamin hatását kalcitriol-receptor-vizsgálat segítségével határozzuk meg. Ehhez angolkóros tyúk beléből származó specifikus receptorfehérjét használunk. A receptortartalmú kötőfehérjét 0,5 ng/ml ^3H -kalcitriollal 0,575 ml reakciótérfogatban a vizsgálandó anyag távollétében és jelenlétében egy órán át kémcsőben inkubáljuk. A szabad és a receptorhoz kötődött kalcitriol elválasztására csontszén-dextrános abszorpciót használunk. 200 mikroliter csontszén-dextrán szuszpenziót adunk minden kémcsőben levő mintához, és 22°C-on 30 percig inkubáljuk. Végül a mintát 1500 x g-n és 4°C-on 10 percig centrifugáljuk. A felülúszót dekantáljuk, és kb. 1 órán át atomfényben hagyjuk, hogy az egyensúly beálljon, majd az aktivitást egy β -számlálóban mérjük.

A vizsgálandó anyag különböző koncentrációival valamint az összehasonlító anyagként használt nem jelzett kalcitriollal a ^3H -jelzett referencia anyag (^3H -kalcitriol) ki-szorítására kapott kompetíciós görbéket egymással összehasonlítjuk és egy kompetíciós faktort kapunk. Ezt a mindenkori vizsgálandó anyag és a referencia anyag azon koncentrációjának hányadosaként határozzuk meg, amely 50 %-os kompetícióhoz szükséges:

$$\text{KF} = \frac{\text{a vizsgálandó anyag koncentrációja 50 \% -os kompetíciónál}}{\text{a referencia anyag koncentrációja 50 \% -os kompetíciónál}}$$

Eszerint az 1a,25-dihidroxi-26,27-dimetil-24-oxa-24-homo-kolekalciferol KF-értéke 3, és az 1a,25-dihidroxi-24-oxa-24-homo-kolekalciferol KF-értéke 7.

Az erősen csökkentett hiperkalcémia-veszély miatt a találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak olyan megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására, amelyeket túlburjánzás jellemez, ilyen például a bőr túlburjánzásos megbetegedése (a pszoriázis) és a rosszindulatú daganatok (fehérvérűség, vastagbélrák, emlőrák). A találmány egy különösen előnyös megvalósítási módjánál a kezelés előtt a célszervben a kalcitriol-receptorokat kimutatjuk.

A jelen találmány kiterjed azokra a gyógyászati készítményekre is, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt tartalmaznak.

A vegyületekből készíthetünk gyógyászatilag elfogadható oldószerekkel oldatot vagy alkalmas gyógyszerészeti oldószerekkel vagy hordozókkal emulziót, szuszpenziót vagy diszperziót vagy pirulákat, tablettákat vagy kapszulákat, amelyek önmagában ismert szilárd hordozóanyagokat tartalmaznak. A helyi alkalmazáshoz a vegyületeket előnyösen krémekké vagy kenőcsökké vagy valamilyen hasonló, topikális alkalmazásra megfelelő formájú készítménnyé dolgozzuk fel. Mindegyik formált alak tartalmazhat további gyógyászatilag elviselhető és nem-toxikus segédanyagokat, mint amilyenek a stabilizátorok, antioxidánsok, kötőanyagok, színezőanyagok, emulgeáto-

rok vagy ízjavítók. A vegyületeket előnyösen injekció vagy intrvénás infúzió céljára megfelelő steril oldatok formájában, vagy orálisan, a tápanyagcsatornán keresztül vagy helyileg krémek, kenőcsök, tejek vagy megfelelő transzdermális tapaszok formájában alkalmazzuk, mint ahogy azt az EP-A-0387 077 számú szabadalmi irat ismerteti.

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

A találmány szerinti vegyületeket általában úgy adagoljuk, mint az ismert Kalcipotriol-t a pszoriázis kezelésére.

A fentiekén kívül a találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati készítmény előállítására való alkalmazására is.

Az (I) általános képletű 24-oxa-D-vitamin-származékot a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületből, amelyben R^1 , és R^2 , hidroxivédőcsoport, R^3 és R^4 pedig az (I) általános képletre megadott jelentésű, a hidroxivédőcsoportokat lehasítjuk, így szabad trihidroxivagyületet, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^2 és R^5 hidrogénatom, és kívánt esetben ezt a vegyületet a szabad hidroxicsoportok részleges vagy teljes észterezésével a megfelelő acilvegyületekké, azaz olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk, amelyekben R^1 és/vagy R^5 1-9 szénatomos acilcsoport.

R^1 , és R^2 , hidroxivédőcsoportokként elsősorban terciérszililcsoportok, például trimetil-szilil- vagy a terc.butil-dimetil-szilil-csoport jön számításba. Ezek le-

hasítása például tetra(n-butil)-ammónium-fluorid segítségével történhet.

A védőcsoport lehasítása után a szabad hidroxicsoportokat kívánt esetben észteresíthetjük. A különböző szabad hidroxicsoport észteresítését a szokásos módon, részlegesen vagy teljesen, a megfelelő karbonsav-halogeniddel (halogenid = klorid, bromid) vagy karbonsavanhidriddel végezhetjük.

Azt is megtehetjük, hogy egy tercier 25-hidroxicsoportot a védőcsoportok lehasítása vagy a fotoizomerizáció előtt észteresítünk.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű alkoholokból állíthatjuk elő, amelyekben R^1 , és R^2 , jelentése a már megadott.

Az 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-24-nor-9,10-szekokola-5E,7E,10(19)trién-3-olt például a 4 512 925 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (feltaláló: DeLuca és munkatársai, 1985) szerinti eljárással kaphatjuk meg.

Egy (III) általános képletű vegyületet bróm-ecetsav-terc.butil-észterrel reagáltatunk toluolból és 25 %-os nátrium-hidroxidból álló kétfázisú rendszerben, fázisátvivő katalizátor jelenlétében, a jelen találmány keretében tetra(n-butil)-ammónium-hidrogén-szulfátot vagy -fluoridot alkalmazunk, így nagy hozammal jutunk a (IV) általános képletű észterhez.

Ha olyan (I) általános képletű végterméket kívánunk előállítani, amelyben R^3 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor

a (IV) általános képletű közbenső terméket erős bázis, például litium-diizopropil-amid jelenlétében, aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, egy $R^3\text{Hal}$ általános képletű alkil-halogeniddel (R^3 1-4 szénatomos alkilcsoport, Hal = Br, I) a karbonilcsoporttal szomszédos metilén-csoporton alkilezzük.

Az így kapott (V) általános képletű vegyület általában diasztereomerelegy formájában képződik, amelyet elválasztás nélkül reagáltatunk tovább.

A (IV) általános képletű közbenső terméket $R^4\text{MgX}$ általános képletű (R^4 1-4 szénatomos alkilcsoport, X = Cl, Br, I) 2-10 mólekvivalens feleslegben vett Grignard-reagenssel (VI) általános képletű közbenső terméké alakítjuk.

A (IV) vagy (V) általános képletű vegyületekben levő észtercsoport redukciója (VII) általános képletű vegyülethez vezet, amelyben R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport és R^1 , és R^2 , jelentése a fenti.

A D-vitamin kémiában szokásos eljárás szerint egy úgynevezett tripléttérzékenyítő jelenlétében (a jelen találmány megvalósításakor erre a célra antracént használunk), ultraibolya fénnel végzett besugárzással a (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket (II) általános képletű vegyületekké alakítjuk. Az 5,6 kettőskötés pi (II)-kötésének hasítása, az A-gyűrűnek az 5,6-egyenes kötés körül 180° -kal való elfordulása és az 5,6-kettős kötés ismételt kialakulása következtében az 5,6-kettős kötésnél a sztereoiszoméria fordított lesz.



A (II) általános képletű kiindulási vegyületek szintézisének kulcslépése a (III) általános képletű alkoholok bróm-ecetsav-terc.butil-észterrel fázistranszfer körülmények között lejátszódó reakciója. A szakember számára ismert, hogy a bróm-ecetsav-metil- vagy etil-észterrel végzett megfelelő reakció egyáltalán nem megy kielégítően végbe, mivel lényegében csak átészterezés történik és nem képződik a kívánt éterezett termék.

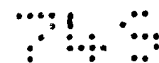
Meglepő az a tény, hogy a (IV) általános képletű terc.butil-észter az alkil-Grignard reagenssel minden gond nélkül reagál, jóllehet a terc.butil-csoport térbeli gátlása miatt azt várnánk, hogy a reakciókészség jelentősen csökken.

A következő példák a találmány közelebbi megismertetésére szolgálnak.

1. példa

1a, 25-Dihidroxi-26, 27-dimetil-24-oxa-24-homokolekalciferol

a) 1S, 3R-Bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-24-nor-9, 10-szekokola-5E, 7E, 10(19)-trién-23-ol 14 ml toluollal készült oldatát 1,49 ml bróm-ecetsav-terc.butil-észter, 5,5 ml 25 %-os nátrium-hidroxid és 26,6 mg tetra(n-butyl)-ammónium-hidrogén-szulfát hozzáadása után 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután újabb 30 mg tetrabutyl-ammónium-sót adunk az elegyhez, és további 24 órán át keverjük 25°C hőmérsékleten: A feldolgozást úgy végezzük, hogy az elegyet dietil-éterrel hígítjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, az éteres fázist nátrium-szulfáton szá-



rítjuk és bepároljuk. A nyers terméket 160 g kovasavgélen hexán és etil-acetát (0-5 %) gradienselegyével eluálva kromatografáljuk. Így módon 1,15 g 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-25-(terc.butil-karbonil-oxi)-24-oxa-26,27-dinor-9,10-szekokoleszta-5E,7E,10(19)-triént kapunk színtelen olaj formájában.

b) 297 mg magnéziumforgácsból és 0,91 ml bróm-etánból 7 ml tetrahidrofuránban a szokásos módon etil-magnézium-bromidot állítunk elő, és szobahőmérsékleten 750 mg a) lépésben kapott oxa-észter 10 ml abszolút tetrahidrofuránban készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet 1,5 órán át 25°C-on keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers terméket kovasavgélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyét használjuk, így 520 mg 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-26,27-dimetil-24-oxa-24-homo-9,10-szekokoleszta-5E,7E,10(19)-trién-25-olt különítünk el színtelen olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : δ ppm 0,54 (s, 3H, H-18); 3,37 (AB-kvartett, $J = 10,5$ Hz, 2H, OCH_2); 3,48 (m, 2H, CH_2O); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,53 (m, 2H, H-1); 4,93 és 4,98 (m, mindegyik 1H, H-19); 5,82 és 6,46 (d, $J = 11$ Hz, mindegyik 1H, H-6, H-7).

c) 500 mg b) lépésben kapott termék 90 ml toluollal készült oldatát 88 mg antracén és 0,05 ml trietil-amin hozzáadása után szobahőmérsékleten, egy Pyrex üveg merülőkészülékben nagynyomású higanygőzslámpával (Heraeus TQ 150) 18 percig besugározzuk. A reakcióoldat bepárlása után a maradékot kovasavgélen hexán és etil-acetát elegyével eluálva

kromatografáljuk. 490 mg 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-26,27-dimetil-24-oxa-24-homo-9,10-szekokoleszta-5Z,7E,10(19)-trién-25-olt kapunk színtelen olaj formájában.

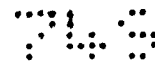
d) 480 mg c) lépésben kapott termék 15 ml tetrahidrofuránal készült oldatát 3 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetra(n-butil)-ammónium-fluorid oldat hozzáadása után 60 percen át 50°C hőmérsékleten keverjük. Lehűtés után az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket kovasavgélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát elegyét használjuk, így 200 mg 1a,25-dihidroxi-26,27-dimetil-24-oxa-24-homo-kolekalciferolt kapunk amorf szilárd anyag alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0,55 (s, 3H, H-18); 0,87 (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 0,94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21); 1,50 (m, CH_2CH_3); 3,26 (AB-kvartett, $J = 10,5$ Hz, 2H, CH_2O); 3,48 (m, 2H, CH_2O); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,43 (m, 1H, H-1); 5,00 és 5,32 (m, mindegyik 1H, H-19); 6,02 és 6,38 (d, $J = 11$ Hz, mindegyik 1H, H-6, H-7).

2. példa

1a,25-Dihidroxi-24-oxa-24-homo-kolekalciferol

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő. Az 1b) lépésben az etil-magnézium-brómidot metil-magnézium-bromiddal helyettesítjük (1,5 mólos tetrahidrofurános-toluolos oldat). A cím szerinti vegyületet színtelen olajként kapjuk.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0,53 (s, 3H, H-18); 0,95 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21); 1,20 (s, 6H, H-26, H-27); 3,23 (AB-kvartett, $J = 10,5$ Hz, 2H, CH_2O); 3,50 (m, 2H, CH_2O); 3,50 (m, 2H, CH_2O); 4,23 (m, 1H, H-3); 4,43 (m, 1H, H-1); 5,00 és 5,32 (m, mindegyik 1H, H-19); 6,02 és 6,38 (d, $J = 11$ Hz, mindegyik 1H, H-6, H-7).

3. példa

1a,26-Dihidroxi-24-oxa-kolekalciferol

a) 0,6 ml diizopropil-amin 6 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C -on 2,54 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-litium-oldatot adunk cseppenként. Az elegyet 15 percig 0°C -on keverjük, majd -70°C -ra hűtjük és 1,0 g 1S,3R-bisz(terc.butyl-dimetil-szilil-oxi)-25-(terc.butyl-karbonil-oxi)-24-oxa-26,27-dinor-9,10-szekokoleszta-5E,7E,10(19)-trién /ld. az 1a) példát/ 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. Az adagolás befejezése után a keverést -70°C -on 60 percig folytatjuk, majd 0,36 ml jód-metánt csepegtetünk az elegyhez. Az oldatot 30 percig -70°C -on és 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A nyers terméket kovasavgélen hexán és etil-acetát elegyével eluálva kromatografáljuk. Így módon 730 mg 1S,3R-bisz(terc.butyl-dimetil-szilil-oxi)-25-(terc.-butyl-karbonil-oxi)-24-oxa-27-nor-9,10-szekokoleszta-5E,7E,10(19)-triént kapunk a C-25 epimerek olajos elegyeként.

b) A 730 mg a) lépésben kapott terméket 100 ml toluolban oldjuk, 140 mg antracént és 0,05 ml trietil-amint adunk az

oldathoz és az 1c) példában leírt körülmények között fotoizomerizáljuk. 610 mg 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-25-(terc.butil-karbonil-oxi)-24-oxa-27-nor-9,10-szekokoleszta-5Z,7E,10(19)-triént kapunk színtelen olaj formájában.

c) 380 mg b) lépésben kapott epimerelegyet 10 ml tetrahidrofuránban oldunk és az oldatot 5°C-on 65 mg litium-aluminium-hidrid 10 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük. Az elegyet 45 percig 5°C-on keverjük, a redukálószer feleslegét vizes tetrahidrofurán óvatos adagolásával elbontjuk, az elegyet szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott nyers 1S,3R-bisz(terc.butil-dimetil-szilil-oxi)-24-oxa-9,10-szekokoleszta-5Z,7E,10(19)-trién-26-olból a szililcsoportot az 1d) példában leírtak szerint tetra(n-butyl)-ammónium-fluoriddal eltávolítjuk. Kromatográfiás tisztítás után 110 mg 1a,26-dihidroxi-24-oxa-kolekalciferolt kapunk a C-25 epimerek körülbelül 1:1 arányú keverékét tartalmazó olajos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0,54 (s, 3H, H-18); 0,96 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21); 1,1 (2d, $J = 6$ Hz, 3H, H-27); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,42 (m, 1H, H-1); 5,00 és 5,32 (s, mindegyik 1H, H-19); 6,00 és 6,38 (d, $J = 11$ Hz, mindegyik 1H, H-6, H-7).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű, a D-vitamin-sorba tartozó 24-oxa-származékok, a képletben R^1 , R^2 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-9 szénatomos acilcsoport;
 R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; és
mindegyik R^4 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^1 , R^2 és R_5 hidrogénatom.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^3 hidrogénatom.
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R^3 metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoport.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy mindegyik R^4 metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport.
6. 1a,25-dihidroxi-24-oxa-24-homo-kolekalciferol,
1a,25-dihidroxi-26,27-dimetil-24-oxa-24-homokalciferol,



26,27-dietil-1a,25-dihidroxi-24-oxa-24-homo-kolekalciferol,
1a,25-dihidroxi-24-oxa-26,27-di(n-propil)-24-homo-kolekalciferol,
1a,26-dihidroxi-24-oxa-kolekalciferol,
1a,16-dihidroxi-27-metil-24-oxa-kolekalciferol.

7. Eljárás (I) általános képletű, a D-vitamin-sorba tartozó 24-oxa-származékok előállítására, a képletben R^1 , R^2 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-9 szénatomos acilcsoport;
 R^3 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; és mindegyik R^4 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületből, amelyben $R^{1'}$ és $R^{2'}$ jelentése hidroxivédőcsoport, és R^3 és R^4 jelentése az (I) általános képletre megadott, a hidroxivédőcsoportokat lehasítjuk, így szabad trihidroxivegyületet, azaz olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^2 és R^5 hidrogénatom, és kívánt esetben ezt a vegyületet a szabad hidroxicssoportok részleges vagy teljes észterezésével a megfelelő acilvegyületté alakítjuk, azaz olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R^1 és/vagy R^2 és/vagy R^5 1-9 szénatomos acilcsoport.

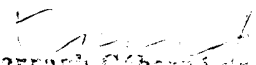
8. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyületet valamint gyógyászatilag elviselhető



hordozót tartalmaznak.

9. Az 1-6. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása
gyógyászati készítmények előállítására.

A meghatalmazott:


Pappné Csécsé dr.
szabóipari ügyvéd
az SBAI 9-9/2004. (II. 18.) BM
Kormányrendelettel
H-1031 Budapest, Gellért-hegyi út 20.
Telefon: 154 3133, Fax: 154 3134



3 197

8.1.17.192

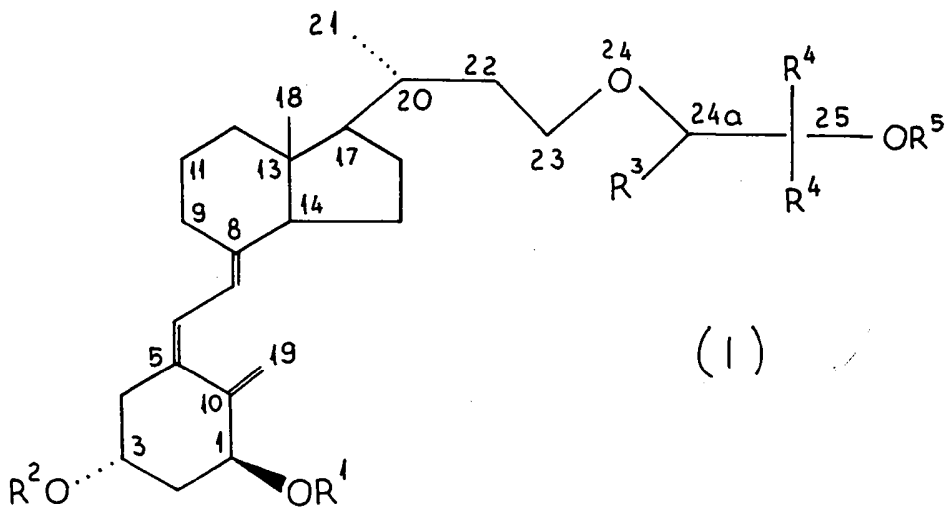
56602/Pa

745

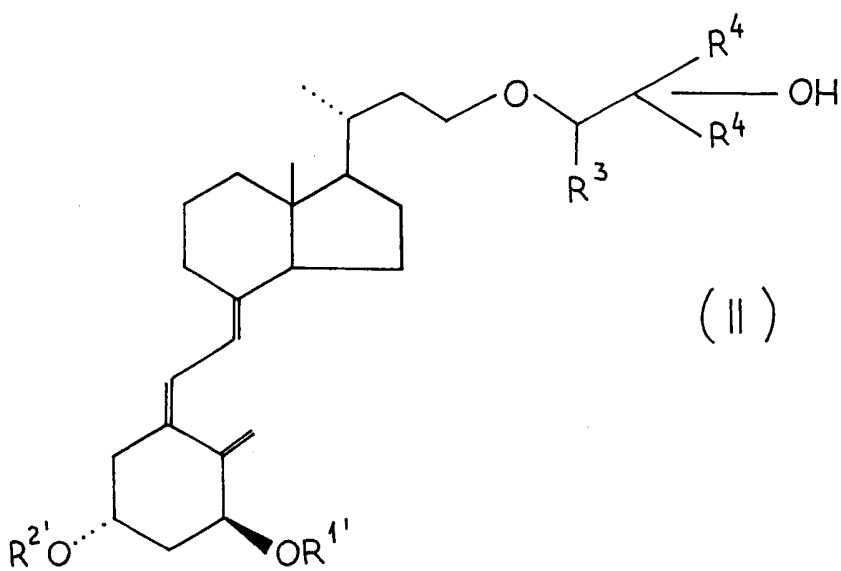
KÖZLEKEDÉSI
PÉLDÁNY

3/1

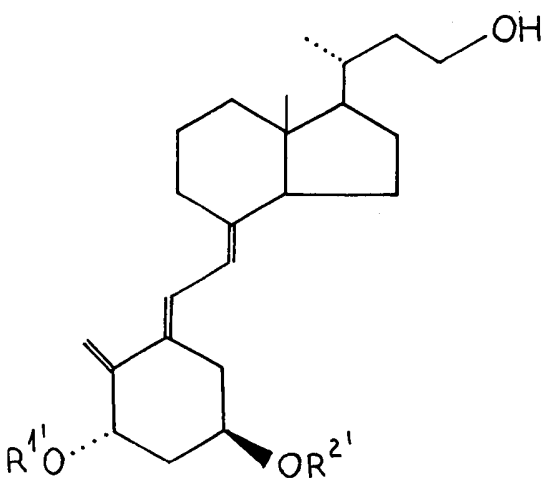
62560



(I)



(II)



(III)

Farrash Csaborné dr.
patentbíró
az E.C.M. & H. Sz. Lapcs. Sz. és T. Ért.
II-1531 Budapest, Deákliget u. 10.
Telefon: 133-3113, Fax: 133-3364



ELŐFETÉLT
MÉLIDÁNY

3/3

