



(I P) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91011 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07J009/00 A

C07J075/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.06.29

(30) *Prioridade:* 1988.07.04 JP 63/165148

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.02.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
07/94 1994.07.14

(73) *Titular(es):*

TELJIN LTD.

NO. 1, UMEDA, KITA-KU OSACA

JP

(72) *Inventor(es):*

TATUO YARINO

TAKAO FUJII

JP

JP

(74) *Mandatário(s):*

JOSÉ ALEXANDRE BOURBON LANCASTRE BOBONE

RUA ALMEIDA E SOUSA 43 1350 LISBOA

PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1 ALFA, 3 BETA, TRIHIDROXI-ESTEROIDES

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 011

REQUERENTE: TEIJIN LIMITED, japonesa, com sede em 6-7,
Minamihonmachi 1-chome, Chuo-ku, Osaka, Ja
pão.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 1α , 3β , 24-
-TRIHIDROXI- Δ^5 -ESTEROIDES ".

INVENTORES: Tatio Yarino e Takao Fujii.

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

Japão, em 04 de Julho de 1988, sob o
n.º. 63-165148.

91011

Descrição referente à patente de invenção de TEIJIN LIMITED, japonesa, industrial e comercial, com sede em 6-7, Minamihonmachi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japão, para:

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE $1\alpha, 3\beta, 24$ -
-TRIHIDROXI- Δ^5 -ESTEROIDES"

Antecedentes da invenção

1. Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um processo novo para a preparação de compostos $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteroides a partir de compostos $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ - $3, 24$ -dioxo-esteroides. Os compostos $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteroides são úteis para a preparação de derivados de $1\alpha, 24$ -dihidroxi-vitamina D_3 de acordo por exemplo com um processo descrito na patente japonesa não revista publicada nº. 56-92 266. Por conseguinte, a presente invenção é um processo unitário para a síntese de derivados de vitamina D_3 .

2. Descrição da técnica anterior

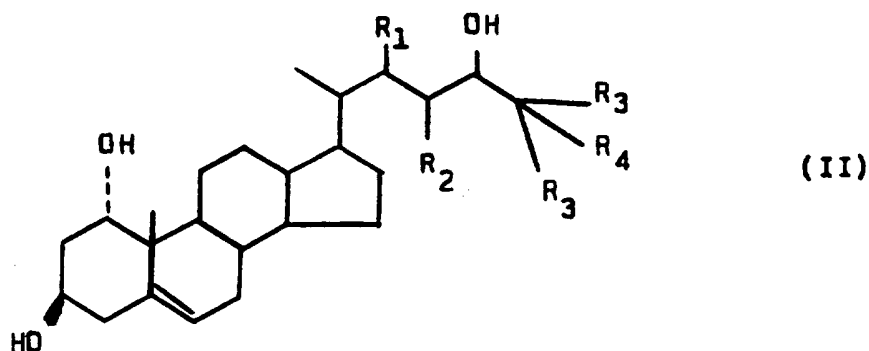
Como processos para a preparação de compostos $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteroides, as patentes japonesas examinadas, com o nº. de publicação 53-9222, 53-24073, e 58-54160

revelam processos nos quais se reduzem compostos $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3-oxoesteróides por um metal alcalino e um dador de prótons num dissolvente misto, compreendendo amônia líquida, mas a aplicação destes processos convencionais à preparação de $1\alpha, 2\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteróides fornece um rendimento inferior ao obtido quando são aplicados à preparação de $1\alpha, 2\beta$ -dihidroxi- Δ^5 -esteróides, e por conseguinte estes processos são desvantajosos do ponto de vista industrial.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

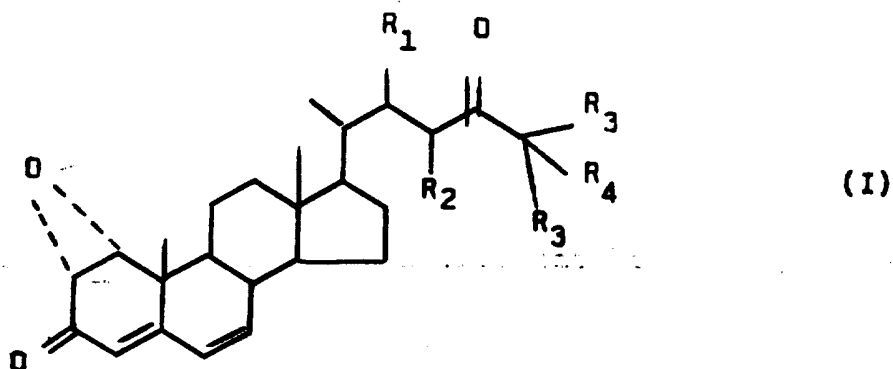
Por conseguinte a presente invenção fornece um processo novo aperfeiçoado para a preparação de $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteróides a partir de $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteróides, processo esse que proporciona um elevado rendimento no composto pretendido.

Mais concretamente a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteróides representados pela fórmula II



na qual R_1 e R_2 , independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio, ou R_1 e R_2 em conjunto formam uma ligação simples, R_3 representa um grupo alquilo inferior insubstituído ou substituído por halogênio, e R_4 representa um átomo de hidrogênio, hidroxil, ou um grupo hidroxil bloqueado, o qual compreende

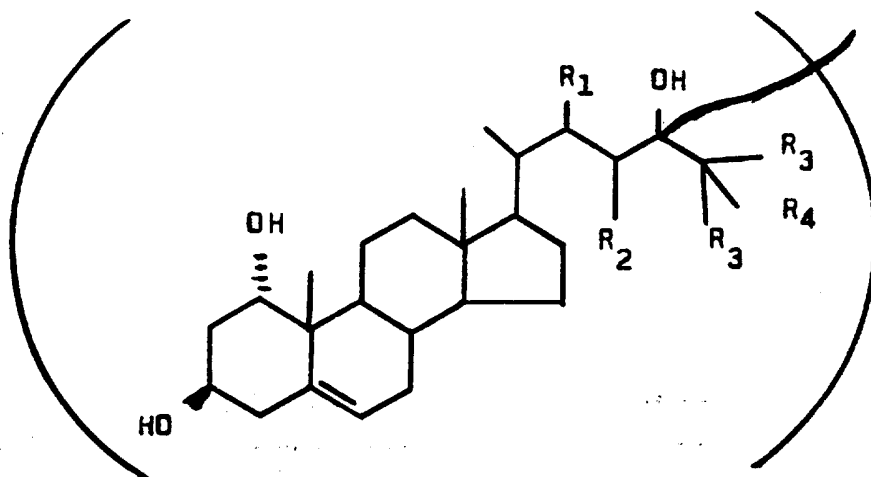
a redução de um $1\alpha,2\beta$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide representado pela fórmula (I):



na qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os mesmos significados definidos acima na fórmula (II), utilizando um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso e um composto dador de protões, num dissolvente que compreende amónia ou aminas, o qual é caracterizado pelo facto de numa primeira fase da reacção se fazer reagir o $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide com o metal alcalino ou o metal alcalinoterroso na presença de um composto aceitante de protões, e em seguida, numa fase posterior da reacção, se fazer reagir um produto intermédio resultante com o composto dador de protões.

DESCRIÇÃO DA VARIANTE PREFERIDA

Como se disse acima, sempre que se emprega um processo convencional para a preparação de $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi- Δ^5 -esteroides a partir de um $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3-oxoesteroide à preparação de um $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteroide a partir de $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide, o processo proporciona um rendimento baixo e insatisfatório no composto pretendido. Para esclarecer a razão deste baixo rendimento o presente inventor separou e identificou um subproduto formado na redução de $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide, e verificou que se forma um dímero representado pela fórmula (III):

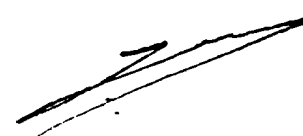


(III)

na qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os mesmos significados que foram definidos na fórmula (I), do qual resulta uma diminuição do rendimento, mas a redução de $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3-oxoesteroides não proporciona um dímero correspondente.

Geralmente, para impedir a formação de um dímero, é conhecido um processo no qual se realiza uma reacção na presença de um composto dador de protões que está presente desde uma fase anterior da reacção, para acelerar uma redução de um radical anião a um álcool correspondente. No entanto a aplicação deste método à redução de um $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroides promove reacções colaterais indesejáveis e, por conseguinte, este processo não pode ser aplicado para a presente finalidade. O presente inventor descobriu pois, surpreendentemente, que a formação de um dímero pode ser evitada fazendo agir um aceitante de protões numa parte cetona na posição 24 de um esteroide de partida, numa fase anterior da reacção, de modo a formar um anião enol intermédio que não é reduzido, e adicionando em seguida um composto dador de protões numa fase posterior da reacção para converter o anião enol a uma cetona intermédia, que é depois reduzida ao álcool pretendido.

Nas fórmulas (I), (II) e (III) anteriores o grupo alquilo inferior não substituído é um alquilo com 1 a 6



átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, e pentilos ramificados, assim como n-hexilo e hexilos ramificados. Entre os grupos referidos o grupo metilo é especialmente preferido. O grupo alquilo inferior substituído por halogéneo que figura em R_3 é por exemplo um alquilo com 1 a 6 átomos de carbono monossubstituído, dissustituído ou trissustituído por fluor, cloro ou bromo, tal como um alquilo inferior substituído por fluor. É preferível em particular o grupo trifluormetilo.

Como grupos de bloqueio do grupo hidroxí protegido de R_4 mencionam-se radicais acilo derivados de ácidos carboxílicos aromáticos ou alifáticos tendo 1 a 12 átomos de carbono, ou os seus derivados substituídos por nitro, halogéneo ou alcoxi, tais como acetilo, propanoilo, ciclohexanoilo, cloroacetilo, bromoacetilo, benzoilo, p-bromobenzoilo, p-nitrobenzoilo, etilbenzoilo e semelhantes, assim como radicais que formam uma ligação éter com um grupo hidroxí, por exemplo t-butilo, benzilo, triarilmetilo assim como trifenilmetilo, tetrahidropiraniilo, metoximetilo, sililo substituído por alquilo tal como trimetilsililo e semelhantes. Entre os anteriores são preferidos acetilo, benzoilo, propanoilo e semelhantes.

Como composto aceitante de protões utilizado no presente processo pode usar-se qualquer base que tenha uma força alcalina adequada para a conversão de uma cetona num correspondente anião enol, sendo particularmente preferida uma base tendo uma força alcalina de cerca de pK 16 a 19. Não se prefere uma base tendo uma força alcalina demasiado alta porque uma tal base teria tendência para converter um composto em 5-eno num composto em 4-eno. O aceitante de protões preferido é um alcóxido de metal alcalino, de preferência um alcóxido de um álcool primário com lítio, potássio ou sódio, tal como etóxido de lítio, etóxido de potássio, etóxido de sódio, propóxido de lítio,



propóxido de potássio, propóxido de sódio, n-butóxido de lítio, n-butóxido de potássio, n-butóxido de sódio ou semelhantes.

A quantidade do composto aceitante de protões adicionada à reacção é de preferência uma quantidade de 1 a 30 equivalentes relativamente à quantidade do 1 α ,2 α -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide de partida. Uma quantidade inferior a um equivalente não é eficaz, e mais do que 30 equivalentes do aceitante de protões promove uma isomerização como reacção secundária, e por consequência a utilização de quantidades quer muito pequenas quer demasiado grandes do aceitante de protões não é preferida.

O composto aceitante de protões é adicionado de preferência à mistura reactiva antes de uma adição do metal alcalino ou do metal alcalinoterroso.

O metal alcalino utilizado no presente processo é escolhido de lítio, sódio e potássio, preferivelmente o lítio. O metal alcalinoterroso utilizado no presente processo é de preferência o cálcio.

A quantidade do metal alcalino ou metal alcalinoterroso utilizado não é crítica, mas está de preferência compreendida entre 12 e 90 equivalentes, mais preferivelmente 25 a 70 equivalentes e muito preferivelmente ainda 30 a 55 equivalentes, relativamente à quantidade do 1 α ,2 α -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide de partida.

As aminas utilizadas no presente processo são por exemplo alquilaminas primárias, secundárias e terciárias, por exemplo alquilaminas inferiores primárias, tais como metilamina e etilamina, dialquilaminas inferiores, tais como dimetilamina e dietilamina, e trialquilaminas inferiores, tais como

trietilamina; diaminas, por exemplo alcenodiaminas inferiores tal como etilenodiamina e propilenodiamina; bem como aminas heterocíclicas saturadas, tais como piperidina e piperazina.

O dissolvente utilizado em mistura com amónia ou com a amina no presente processo não é crítico e é exemplificado por um dissolvente orgânico inerte tal como éter etílico, tetrahidrofurano, dioxano, hexano ou semelhantes.

A concentração da amónia ou da amina num meio de reacção misto é de preferência de 25 a 60%, e mais preferivelmente de 35 a 50% em volume.

A combinação de maior preferência do metal alcalino ou amónia ou amina é a de lítio e amónia.

De acordo com a presente invenção, numa fase posterior da reacção adiciona-se um composto dador de protões à mistura reactiva. Os dadores de protões da presente invenção são por exemplo sais de amónio e sais de aminas, por exemplo os que são derivados de ácidos minerais, tais como halogenetos, como por exemplo fluoretos e cloretos, nitratos e sulfatos. Os alcoóis, como por exemplo um álcool inferior tal como metanol e etanol, também podem actuar como dador de protões. A quantidade do dador de protões é de preferência de 50 a 250 equivalentes, mais preferivelmente 100 a 200 equivalentes e muito preferivelmente 150 a 180 equivalentes, relativamente ao 1 α ,2 α -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide utilizado.

Para realizar o presente processo dissolvem-se primeiro um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso e um aceitante de protões em amónia ou numa amina em forma líquida, e adiciona-se a esta solução 1 α ,2 α -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide dissolvido num dissolvente inerte, gota a gota, e

depois adiciona-se o dador de protões à mistura reactiva. A reacção é realizada de preferência com agitação e eliminando-se simultaneamente da mistura reactiva a humidade e/ou o oxigénio.

De acordo com a presente invenção os $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteroides são produzidos com elevado rendimento e deste modo o custo de produção do produto final, $1\alpha,24$ -dihidroxivitamina D_3 é reduzido.

EXEMPLOS

A presente invenção será agora ilustrada em mais pormenor, não estando todavia limitada aos mesmos, pelos seguintes exemplos e exemplos de referência.

Exemplo de referência 1

Preparação de $1\alpha,3\beta$ -dihidroxicolesta-5-eno

Dissolveram-se primeiro 2,60 g (40 equivalentes) de lítio metálico em 130 ml de amónia líquida sob atmosfera de azoto, e adicionou-se depois à solução gota a gota, durante 90 minutos, 3,60 g de $1\alpha,2\alpha$ -epoxicolesta-4,6-dieno-3-ona dissolvidos em 150 ml de tetrahidrofurano, mantendo-se simultaneamente uma temperatura da mistura reactiva de -75°C . Depois de decorridos 60 minutos adicionaram-se 36 g (72 equivalentes) da quantidade total de cloreto de amónio em 10 porções, a intervalos de 10 minutos, e prolongou-se a agitação até desaparecer a fase de lítio.

Seguidamente, após a evaporação da maior parte da amónia da mistura reactiva, à temperatura ambiente, adicionou-se água à mistura reactiva que foi depois extraída com acetato de etilo. O extracto foi seguidamente lavado com ácido

clorídrico 1N, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, foi seca com sulfato de magnésio e concentrada até à secura. O resíduo foi cromatografado numa quantidade aproximadamente décupla de sílica-gel utilizando benzeno/acetona como eluente para se obter $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-colesta-5-eno com um rendimento de 78%.

Exemplo de referência 2

Preparação de $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxicolesta-5-eno

Dissolveram-se primeiro 2,79 g (55 equivalentes) de lítio metálico em 130 ml de amónia líquida em atmosfera de azoto, e adicionou-se gota a gota a esta solução, durante 90 minutos 3,00 g de $1\alpha,2\alpha$ -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24 diona dissolvidos em 150 ml de tetrahidrofurano, mantendo-se a temperatura da mistura reactiva em -75°C . Passados 60 minutos adicionaram-se 37,2 g (95 equivalentes) da quantidade total de cloreto de amónio em 10 porções; a intervalos de 10 minutos, e prolongou-se a agitação até que a fase de lítio tivesse desaparecido.

Seguidamente, depois da evaporação da maior parte da amónia da mistura reactiva à temperatura ambiente, realizou-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1 obtendo-se $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento de 60% que foi inferior ao do $1\alpha,2\beta$ -dihidroxi-colesta-5-eno no exemplo de referência 1.

Uma análise deste produto revelou que o produto continha uma quantidade significativa do dímero de $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxicolesta-5-eno.

Exemplo 1

Preparação de $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxi-colesta-5-eno

Dissolveram-se primeiro 2,79 g (55 equivalentes) de lítio metálico e 3,4 g (10 equivalentes) de óxido de lítio



em 130 ml de amônia líquida sob atmosfera de azoto e adicionaram-se à solução gota a gota durante 90 minutos 3,00 g de 1 α ,2 α -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24-diona dissolvidos em 150 ml de tetrahydrofurano, mantendo-se a temperatura da mistura reactiva em -75°C. Passados 60 minutos adicionaram-se à mistura reactiva 37,2 g (95 equivalentes) de cloreto de amônia em 10 porções a intervalos de 10 minutos e prolongou-se a agitação até desaparecer a fase de lítio.

Seguidamente, e depois da evaporação da maior parte da amônia da mistura reactiva à temperatura ambiente, repetiu-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1 obtendo-se 1 α ,3 β ,24-trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento de 79%.

Uma comparação entre o produto do exemplo 1 e 8 do exemplo de referência 2 por análise por HPLC revelou que o produto do exemplo 1 não continha essencialmente o subproduto dímero.

Exemplo de referência 3

Preparação de 1 α ,3 β ,24-trihidroxicolesta-5-eno

Dissolvem-se primeiro 1,80 g (35 equivalentes) de lítio metálico em 130 ml de amônia líquida sob atmosfera de azoto e adiciona-se gota a gota à solução 3,00 g de 1 α ,2 α -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24-diona dissolvidos em 150 ml de tetrahydrofurano, durante 90 minutos, mantendo-se simultaneamente a temperatura da mistura reactiva em -75°C. Passados 60 minutos a temperatura da mistura reactiva foi elevada para -34°C durante cerca de 30 min. e adicionou-se gota a gota à mistura 40,3 g (120 equivalentes) de etanol e prolongou-se a agitação até que desaparecesse a fase de lítio, flutuando como fase líquida



sobre a mistura reactiva. Seguidamente, e depois de evaporação da maior parte da amónia da mistura reactiva à temperatura ambiente, realizou-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1 obtendo-se $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento de 83%.

Exemplo de referência 4

Preparação de $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxicolesta-5-eno

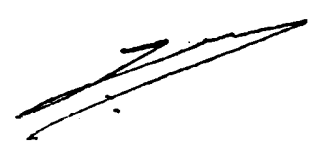
Dissolveram-se primeiro 1,88 g (35 equivalentes) de lítio metálico e 40,3 g (120 equivalentes) de etanol em 130 ml de amónia líquida sob atmosfera de azoto, e adicionou-se gota a gota à solução 3,00 g de $1\alpha, 2\alpha$ -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24-diona dissolvidos em 150 ml de tetrahidrofurano, durante 90 min. mantendo-se a temperatura da mistura reactiva em -75°C . Passados 60 min. a temperatura da mistura reactiva foi elevada para -34°C durante cerca de 30 min. e prolongou-se a agitação até que a fase de lítio, flutuando como uma fase líquida sobre a mistura reactiva, tivesse desaparecido.

Seguidamente, e depois da evaporação da maior parte da amónia da mistura reactiva, realizou-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1, obtendo-se $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento de 20%. Uma análise por HPLC do produto revelou que o mesmo continha uma quantidade substancial de $1\alpha, 3\beta$ -24-trihidroxico-lesta-6-eno embora se tivesse verificado uma muito reduzida formação do subproduto dímero.

Exemplos 2 a 4

Preparação de $1\alpha, 3\beta, 24$ -trihidroxicolesta-5-eno

Dissolveram-se primeiro 1,8 g (35 equivalentes)



de lítio metálico e um alcóxido (10 equivalentes) que se mostra no quadro 1, em 130 ml de amônia líquida, sob atmosfera de azoto, e adicionaram-se gota a gota à solução 3,00 g de 1 α ,2 α -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24-diona dissolvidos em 150 ml de tetrahydrofurano durante 90 minutos, mantendo-se simultaneamente a temperatura da mistura reactiva em -75°C. Passados 60 min. a temperatura da mistura reactiva foi elevada para -34°C durante cerca de 30 min. e prolongou-se a agitação até que a fase de lítio, que flutuava como fase líquida sobre a mistura reactiva tivesse desaparecido.

Seguidamente, e depois da evaporação da maior parte da amônia da mistura reactiva à temperatura ambiente, realizou-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1 obtendo-se 1 α ,3 β ,24-trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento que se mostra no quadro 1.

Quadro 1

Exemplo No.	Alcóxido	Rendimento (%)
2	etóxido de lítio	80
3	n-butóxido de lítio	79
4	etóxido de sódio	85

Como se vê no quadro 1 a adição de um alcóxido de um álcool primário tendo pelo menos 2 átomos de carbono, conjuntamente com o metal alcalino, numa fase inicial da reacção, proporciona um rendimento significativamente superior ao que é obtido nos exemplos de referência anteriores.

Exemplo de referência 5

Preparação de 1 α ,3 β ,24-trihidroxicolesta-5-eno

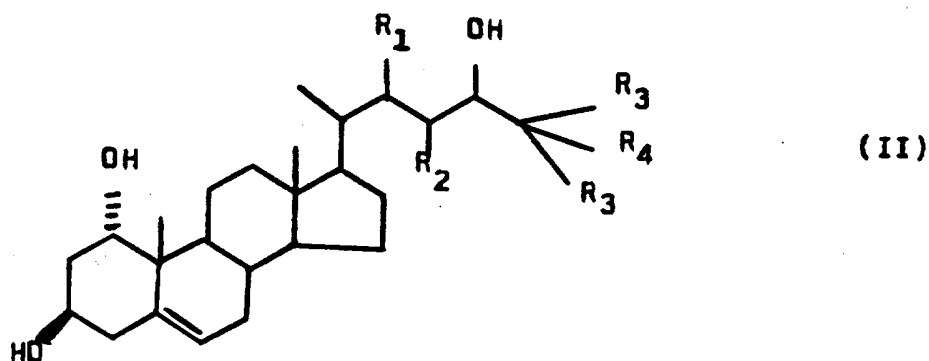
Dissolvem-se primeiro 1,80 g (35 equivalentes) de lítio metálico em 130 ml de amônia líquida, sob atmosfera de azoto, e adicionam-se à solução, gota a gota, 3,00 g de 1 α , 2 α -epoxicolesta-4,6-dieno-3,24-diona dissolvidos em 150 ml de tetrahidrofurano, durante 90 min., mantendo-se simultaneamente a temperatura da mistura reactiva em -75°C. Depois de se completar a adição adicionaram-se à mistura reactiva 3,4 g (10 equivalentes) de etóxido de lítio. Seguidamente, decorridos 60 min., a temperatura da mistura reactiva foi elevada para -34°C durante cerca de 30 min., adicionaram-se gota a gota 40,3 g (120 equivalentes) de etano à mistura reactiva e prolongou-se a agitação até desaparecer a fase de lítio, que flutuava como fase líquida sobre a mistura reactiva.

Seguidamente, e depois da evaporação da maior parte da amônia da mistura reactiva, repetiu-se o mesmo processo descrito no exemplo de referência 1 obtendo-se 1 α ,3 α ,24-trihidroxicolesta-5-eno com um rendimento de 60%. Como se vê por este resultado, a adição de etóxido de lítio como aceitante de prótons numa fase posterior da reacção não aumentou o rendimento.

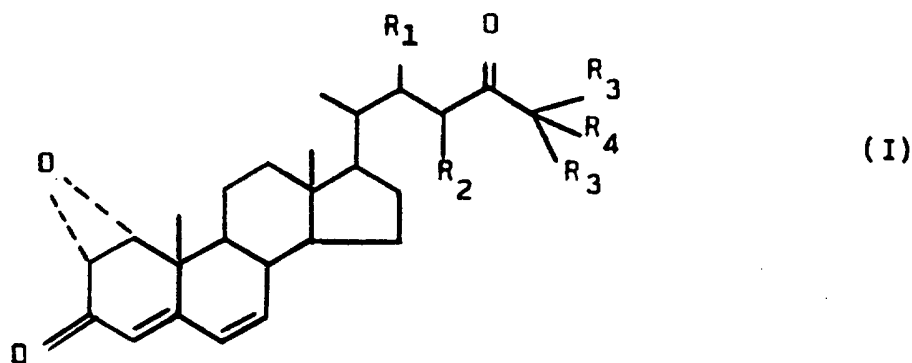
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteróide representado pela fórmula (II)



na qual R_1 e R_2 , independentemente, representam um átomo de hidrogénio, ou R_1 e R_2 em conjunto formam uma ligação simples, R_3 representa alquilo inferior insubstituído ou substituído por halogénio, e R_4 representa um átomo de hidrogénio, grupo hidroxil ou hidroxil bloqueado, compreendendo a redução de $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ - $3,24$ -dioxoesteróide representado pela fórmula (I)



na qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os mesmos significados definidos para a fórmula (II) utilizando um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso e um dador de protões num dissolvente compreendendo amónia ou aminas, caracterizado pelo facto de numa primeira fase da reacção se fazer reagir o $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide com o metal alcalino ou com o metal alcalinoterroso na presença de um aceitante de protões, e em seguida, numa fase ulterior da reacção, se fazer reagir um produto intermédio resultante com o dador de protões.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o aceitante de protões ser um alcóxido de um metal alcalino de um álcool primário tendo pelo menos dois átomos de carbono.

Foram inventores Tatu Yarino, japonês, residente em 3-1-3, Yamate-cho, Iwakuni-shi, Yamaguchi, Japão e Takao Fujii, japonês, residente em 2-63-10, Yamate-cho, Iwakuni-shi, Yamaguchi, Japão.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado no Japão, em 4 de Julho de 1988, sob o nº. 63-165148.

Lisboa, 29 de Junho de 1989.

O AGENTE OFICIAL

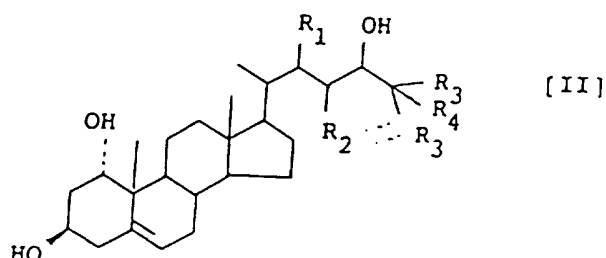
- 15 -

DR. J. ALEXANDRE BOBONE
Agente Oficial da Propriedade Industrial

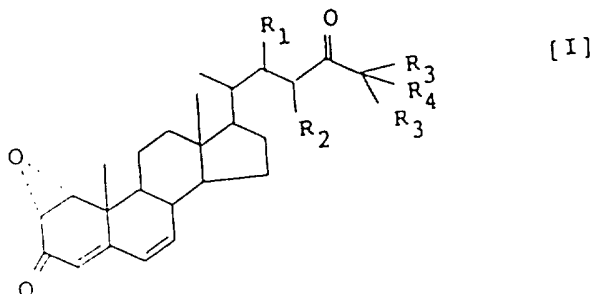
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE $1\alpha,3\beta,24$ - -TRIHIDROXI- Δ^5 -ESTEROIDES"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um $1\alpha,3\beta,24$ -trihidroxi- Δ^5 -esteróide representado pela fórmula (II):



na qual R_1 e R_2 , representam independentemente um do outro um átomo de hidrogênio, ou R_1 e R_2 em conjunto formam uma ligação simples, R_3 representa um grupo alquilo inferior insubstituído ou substituído por halogênio, e R_4 representa um átomo de hidrogênio, hidroxí ou hidroxí bloqueado, compreendendo a redução de um $1\alpha,2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteróide representado pela fórmula (I):



na qual R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm o mesmo significado definido para a fórmula (II), usando um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e um dador de prótons num dissolvente compreendendo



amónia ou uma amina, o qual é caracterizado pelo facto de numa primeira fase da reacção se fazer reagir o $1\alpha, 2\alpha$ -epoxi- $\Delta^{4,6}$ -3,24-dioxoesteroide com o metal alcalino ou o metal alcalino-terroso na presença de um aceitante de protões, e em seguida, numa fase posterior da reacção, se fazer reagir o produto intermédio resultante com o dador de protões.