

(11) *Número de Publicação:* **PT 665221 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C401/00 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.10.18	(73) <i>Titular(es):</i> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA 5-1, UKIMA 5-CHOME, KITA-KU TOKYO 115-8543 JP
(30) <i>Prioridade:</i> 1992.10.16 JP 32110092	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.08.02	(72) <i>Inventor(es):</i> TETSUHIRO MIKAMI JP
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.02.23	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADO DA VITAMINA D E PROCESSO PARA A SUA PRODUÇÃO

(57) *Resumo:*

Resumo da invenção

Nº 665221

DESCRIÇÃO

"DERIVADO DA VITAMINA D E PROCESSO PARA A SUA PRODUÇÃO"

[Área Técnica]

Esta invenção relaciona-se com um processo para a produção de derivados de 22-oxavitamina D que têm potencial para utilização como fármacos. A invenção também se relaciona com derivados de 22-oxavitamina D altamente cristalinos produzidos por esse processo.

[Estado da Técnica]

Até agora, foram produzidos derivados de 22-oxavitamina D por vários métodos, um dos quais está descrito na Publicação da Patente Japonesa Nº 61-267550. Contudo, os derivados de 22-oxavitamina D produzidos pelos métodos convencionais têm a desvantagem de a sua cristalinidade ser suficientemente baixa para provocar variações na pureza. Este defeito é inerente nos derivados de 22-oxavitamina D e está ausente da manufatura de derivados de vitamina D correntes.

[Descrição das Invenções]

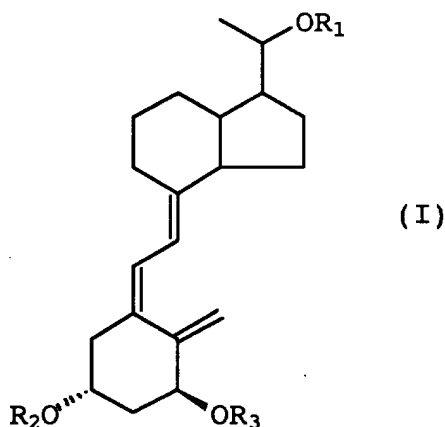
Um objecto da invenção é, portanto, proporcionar derivados de vitamina D inovadores possuindo cristalinidade elevada.

Outro objecto da invenção é proporcionar um processo que ultrapassa as desvantagens anteriormente mencionadas do estado da técnica para permitir a produção de derivados de 22-oxavitamina D altamente puros.

file

Os presentes inventores realizaram estudos intensivos com o objectivo de atingir estes objectivos e verificaram que os derivados de 22-oxavitamina D possuindo o grupo hidroxilo nas posições 1 e 3 protegidos com um grupo acilo possuíam cristalinidade elevada e que os derivados de 22-oxavitamina D₃ produzidos por hidrólise desses compostos tinham uma pureza muito elevada.

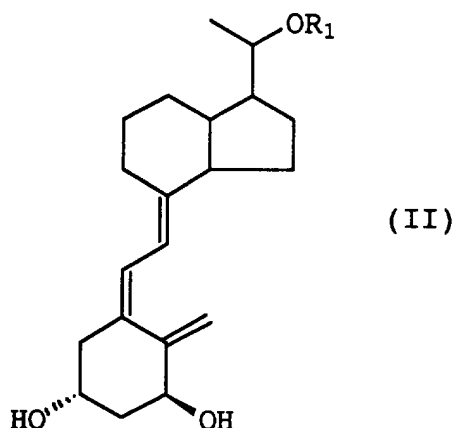
Assim, num primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se com derivados de 22-oxavitamina D inovadores representados pela fórmula geral (I):



em que R₁ é um grupo C₄-C₉ alquilo linear ou ramificado opcionalmente tendo um grupo hidroxilo; R₂ e R₃ que podem ser iguais ou diferentes são cada um um grupo acilo.

No seu segundo aspecto, a invenção relaciona-se com um processo em que os compostos definidos acima são hidrolizados para produzir derivados de 22-oxavitamina D₃ representados pela fórmula geral (II):

f. L. A.



em que R₁ é um grupo C₄-C₉ alquilo linear ou ramificado opcionalmente tendo um grupo hidroxilo.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) incluem mas não se limitam a:

1 α ,3 β -diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno;

1 α ,3 β -dipropioniloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno;

1 α ,3 β -dibutiriloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno; e

1 α ,3 β -dibenziloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno.

A invenção abarca os cristais desses compostos. Os cristais podem ser separados por procedimentos convencionais tais como cromatografia em coluna e cromatografia líquida de elevado desempenho, seguida por recristalização de solventes apropriados tais como n-hexano. Assim, a invenção proporciona 1 α ,3 β -diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno na forma de um cristal de qualidade compatível com difracção por raios X.

[Melhor Forma de Realização da Invenção]

O composto da invenção pode ser produzido por acilação, da forma usual, do grupo hidroxilo nas posições 1 e 3 de derivados de 22-oxavitamina D que são preparados tipicamente pelo método descrito na Publicação da Patente Japonesa Nº 61-267550, acima.

Os compostos da invenção também podem ser produzidos por acilação, da forma usual, das posições 1 e 3 de derivados de 22-oxaprovitamina D descritos na Publicação da Patente acima referida, seguida pela irradiação dos derivados acilados com radiação e submetendo os compostos assim obtidos a reacção de isomerização térmica.

A acilação nesta reacção pode ser realizada da forma usual por reacção com anidridos de ácido ou halogenetos de ácido em solventes básicos. Os solventes básicos preferidos incluem piridina, colidina, trietilamina, etc. Exemplos de reagentes anidridos de ácidos incluem anidrido acético, anidrido propiónico, anidrido butírico, anidrido benzóico, etc. Exemplos de reagentes halogenetos de ácidos incluem cloreto de acetilo, cloreto de propionilo, cloreto de butirilo, cloreto de benzoílo, etc.

A hidrólise para produção dos compostos de fórmula geral (II) pode ser realizada em solventes em condições básicas utilizando hidróxidos de metais alcalinos. Podem ser utilizados quaisquer solventes inertes e exemplos preferidos são solventes alcoólicos tais como metanol e etanol. Exemplos de hidróxidos de metais alcalinos incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.; estes hidróxidos são utilizados como soluções aquosas que os contêm em concentrações adequadas.

Os exemplos seguintes são proporcionados para efeitos de ilustrar adicionalmente a invenção mas não são de modo algum para serem tomados como limitativos.

f l A

[Exemplo 1]

Processo para a Produção de $1\alpha,3\beta$ -Diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno e Cristal Dele Derivado

Dissolveu-se $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno (4,81 g) em piridina (24 mL) e, após adição de anidrido acético (3,2 mL), a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A solução reaccional foi adicionada a água gelada (50 mL) e sujeita a extracção com hexano (120 mL). O extracto foi lavado duas vezes com HCl 5% (50 mL), depois com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), seguida por secagem com sulfato de magnésio anidro. O exsicante foi removido por filtração e o solvente foi removido por destilação sob vácuo para produzir um cristal cru (4,19 g). Recristalização de hexano destilado (24 mL) deu o composto em epígrafe numa quantidade de 4,12 g (rendimento, 71%).

p.f.: 88-89°C

difracção por raios X (dados cristalográficos):

a=16,3591(8) Å; b=6,9304(5) Å; c=14,1352(8) Å;

β =71,499(4) Å; V=1519,7 Å³; grupo espacial: P2₁ (monoclínico):

z=2; D (calcd.)=1,098 g/cm³;

Coeficiente de Absorção Linear: 5,675 cm⁻¹ [μ (CuK α)]

UV (EtOH): λ_{max} =249,8 nm, λ =266,8, 210,9

IV (KBr) cm⁻¹: 3504,07, 2971,80, 2933,23, 1739,50, 1380,80, 1224,59, 1151,31, 1083,81, 962,32

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 5,478 (H-1, d-d: J_{1,2 α} =3,96; J_{1,2 β} =6,27), 2,07 (H-2 α : m), 1,99 (H-2 β : m), 5,175 (H-3d: J_{2a,3}=3,96; J_{2b,3}=8,25; J_{2a,3}=3,96; J_{2b,3}=8,25), 2,643 (H-4 α , m: J_{3,4a}=3,96; J_{3,4b}=7,92; J_{4a,4b}=13,20), 2,361 (H-4 β , m), 6,338 (H-6, d; J_{6,7}=11,22), 5,930 (H-7, d: J_{6,7}=11,22), 1,93 (H-9 α , m), 1,51 (H-11, m), 1,89 (H-12 β , m: J_{11,12'}=3,60; 11',12'=12,53; 12,12'=12,53), 1,31 (H-12 α , m: J_{11,12'}=3,60; 11',12'=12,53; 12,12'=12,53); 1,76 (H-14,

f L A

m), 2,817 (H-15 α , m), 1,68 (H-15 β , m: J14,15 α =3,30; J15 α ,15 β =11,21), 1,68 (H-16 β , m), 1,54 (H-16 α , m), 1,53 (H-17, m), 0,512 (H-18, s), 5,321 (H-19 α , d: J=0,32), 5,037 (H-19 β , d: J=0,32), 3,245 (H-20, m: J17,20=7,59; J20,21=5,94), 1,189 (H-21, d: J20,21=5,94), 3,835 (H-23, m), 3,480 (H-23, m: J23,24=5,94; J23,23=9,24), 1,733 (H-24, d-d: J23,24=5,60), 1,232 (H-26 e H-27, s), 2,047 (H-Ac-Me, s), 2,031 (H-Ac-Me, s).

^{13}C -RMN (CDCl₃) δ : 12,453 (C18), 18,886 (C21), 22,102 (C11), 21,132 (Ac-Me), 21,275 (Ac-Me), 23,234 (C16), 25,732 (C9), 28,984 (C15), 29,110 (C26 ou C27), 29,290 (C26 ou C27), 36,873 (C2), 39,550 (C12), 41,527 (C4), 41,563 (C24), 44,815 (C13), 56,046 (C14), 57,088 (C17), 65,569 (C23), 69,379 (C3), 70,385 (C25), 72,757 (C1), 78,795 (C20), 115,110 (C19), 117,392 (C7), 124,993 (C6), 131,893 (C10), 142,172 (C5), 142,621 (C8), 169,844 (Ac-CO), 170,419 (Ac-CO).

Análise elementar (%):

	C	H	O
C ₃₀ H ₄₆ O ₆ Calcd:	71,68	9,22	19,10
Encontrada:	71,72	9,24	19,04

[Exemplo 2]

Processo para a Produção de 1 α ,3 β -Diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno e Seu Cristal

i) Processo para a produção de 1 α ,3 β -diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-pregna-5,7-dieno

Dissolveu-se 1 α ,3 β -dihidroxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-pregna-5,7-dieno (9,3 g) e dimetilaminopiridina (0,93 g) em piridina (46,6 mL) e adicionou-se anidrido acético (4,66 mL) à solução com agitação à temperatura ambiente. Após trinta minutos, adicionou-se água (180 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Os cristais precipitados foram recuperados por filtração e bem lavados com água (180 mL). Secagem dos cristais sob vácuo a 50°C durante 3 h deu o composto em epígrafe numa quantidade de 10,0 g (rendimento, 89%).

f. L. A.

p.f.: 81-84°C (recristalizado de acetonitrilo)

IV (KBr) cm^{-1} : 3514, 3498, 3388, 2966, 2873, 1739, 1467, 1462, 1433, 1371, 1236, 1149, 1095, 1030, 970, 943, 617, 615

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,60 (3H, s, H-18), 1,00 (3H, s, H-19), 2,04 (3H, s, Ac), 2,06 (3H, s, Ac), 2,3-2,7 (3H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 4,9-5,1 (2H, m), 5,4-5,7 (2H, m)

ii) Processo para a produção de $1\alpha,3\beta$ -diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno e seu cristal

Dissolveu-se $1\alpha,3\beta$ -diacetoxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-pregna-5,7-dieno (230 mg) em tetrahidrofurano (THF, 230 mL) numa célula de foto-reacção. A solução foi irradiada com radiação de uma lâmpada de mercúrio de alta pressão de 400 W através de um filtro Vycor durante 3 min numa atmosfera de árgon com arrefecimento com gelo. A solução reaccional foi transferida para outro recipiente à medida que era lavada com THF (50 mL) e aquecida a refluxo durante 150 min. A solução reaccional foi concentrada, purificada por cromatografia líquida analítica de elevado desempenho (coluna, sílica gel 60; solvente, mistura de c-hexano e acetato de etilo 4:1) e recristalizada de n-hexano para produzir o composto em epígrafe numa quantidade de 60 mg (rendimento: 26%).

Os dados instrumentais deste composto estavam de acordo com os obtidos no Exemplo 1.

[Exemplo 3]

Processo para a Produção de $1\alpha,3\beta$ -Dihidroxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

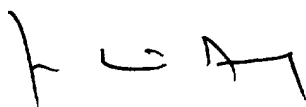
Dissolveu-se $1\alpha,3\beta$ -diacetiloxi-20S-(3-hidroxi-3-metilbutiloxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno (4,02 g) em metanol (20 mL). Após a adição de uma solução 1 M de hidróxido de

potássio em metanol (20 mL), a mistura foi agitada durante 2 h com arrefecimento com gelo. Adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio (100 mL) à solução reaccional e a extracção foi realizada com uma mistura de acetato de etilo (200 mL) e hexano (40 mL). O extracto foi lavado com água pura (200 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL) e depois seca com acetato de magnésio anidro. O exsicante foi recuperado por filtração e o solvente removido por destilação sob vácuo para dar o composto em epígrafe (3,45 g). Este composto foi dissolvido em acetato de etilo (33,5 mL) e adicionou-se hexano (77,0 mL) à solução à medida que era aquecida a 35°C com agitação. Deixou-se arrefecer a mistura até 25°C ao longo de 25 h, depois agitou-se durante 6 h até que cristalizou. Os cristais foram recuperados por filtração, lavados com éter isopropílico (33,5 mL) e seco sob vácuo durante 12 h para produzir os cristais purificados do composto em epígrafe numa quantidade de 2,06 g (rendimento, 62%).

Verificou-se que os cristais tinham uma pureza de 99,6% determinada por cromatografia líquida de elevado desempenho (fase reversa em ODS; solvente, mistura de THF, água e acetonitrilo).

Os dados instrumentais dos cristais estavam em concordância com os listados na Publicação da Patente Japonesa Nº 61-267550, acima.

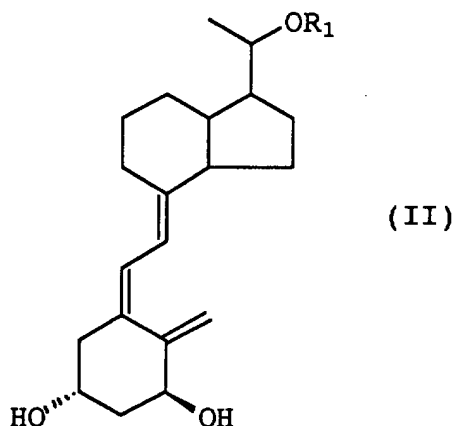
Lisboa, 24 de Fevereiro de 2000
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



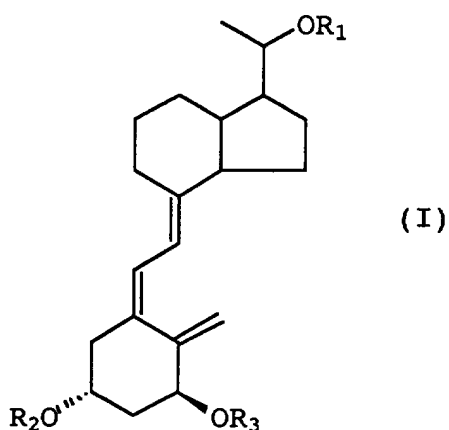
f L A

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um derivado de 22-oxavitamina D₃ de fórmula geral (II):



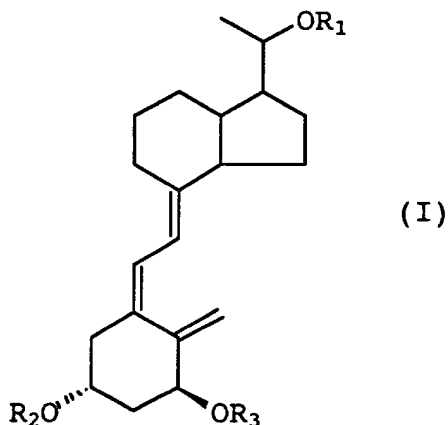
em que R_1 é um grupo C₄-C₉ alquilo linear ou ramificado opcionalmente tendo um grupo hidroxilo, por hidrólise de um composto de fórmula geral (I):



em que R_1 é um grupo C₄-C₉ alquilo linear ou ramificado opcionalmente tendo um grupo hidroxilo; R_2 e R_3 que podem ser iguais ou diferentes são cada um um grupo acilo.

f. l. A

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o grupo acilo é seleccionado de entre formilo, acetilo, propionilo ou butiroílo ou um grupo acilo aromático tal como benzoílo.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o grupo acilo é acetilo para ambos R₂ e R₃.
4. Composto representado pela fórmula geral (I):



em que R₁ é um grupo C₄-C₉ alquilo linear ou ramificado opcionalmente tendo um grupo hidroxilo; R₂ e R₃ que podem ser iguais ou diferentes são cada um um grupo acilo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4 em que o grupo acilo é seleccionado de entre formilo, acetilo, propionilo ou butiroílo ou um grupo acilo aromático tal como benzoílo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4 em que o grupo acilo é acetilo para ambos R₂ e R₃ enquanto que o grupo alquilo é 3-hidroxi-3-metilbutilo.

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2000

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

1-4A