

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 93 961

NOME: GRÜNENTHAL GMBH

EPÍGRAFE: "Processo para a produção de ésteres de derivados
do biciclo/3.3.0/octano"

INVENTORES: Horst Böhlke, Ulrich Seipp e Werner Winter

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

República Federal da Alemanha em 5 de Maio de 1989 sob o
nº. P 39 14 735.5



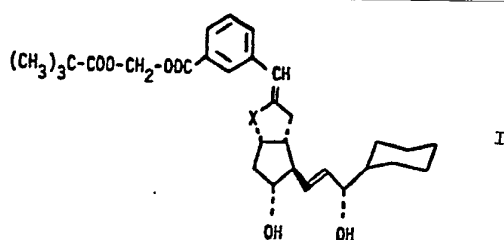
"Processo para a produção de ésteres de derivados do biciclo [3.3.0]octano"

para que

GRÜNENTHAL GMBH, pretende obter privilégio de invenção em Portugal

R E S U M O

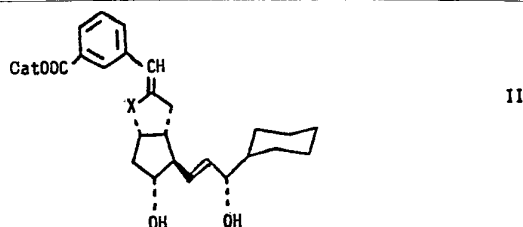
O presente invento refere-se à produção de novos ésteres da fórmula



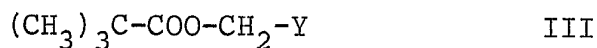
na qual X representa um átomo de oxigênio ou um grupo CH_2 .

O processo compreende:

a) transformar um composto de fórmula



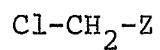
com um composto de fórmula





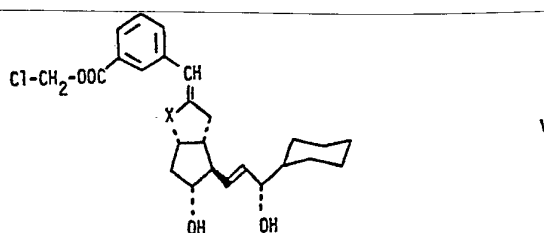
ou

b) transformar um composto de fórmula II, com um composto de fórmula



IV

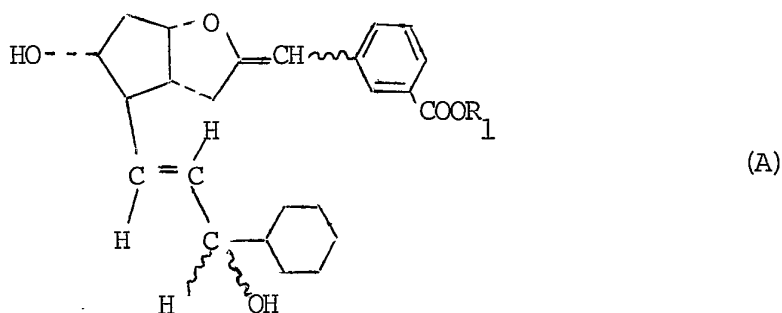
num composto de fórmula



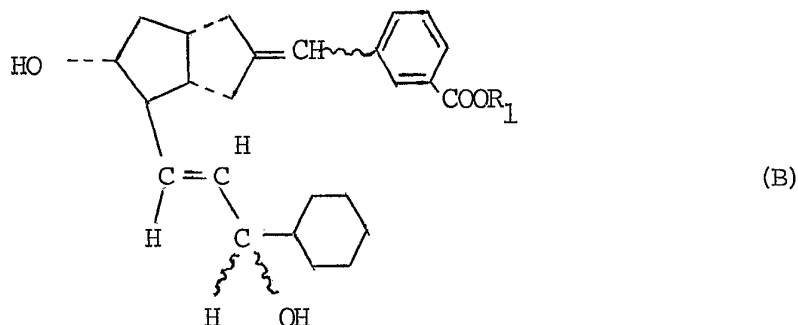
fazendo reagir este composto com um sal de ácido piválico.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Da descrição da patente europeia 45 842 conhecem-se, por exemplo, compostos com a fórmula A seguinte



e da descrição da patente europeia 80 061 conhecem-se compostos da fórmula B



Nestas fórmulas A e B, R_1 significam um átomo de hidrogênio, um catião farmacêuticamente compatível, ou um radical alquilo, linear ou ramificado, com 1-6 ou com 1-4 átomos de carbono.

Sobre os efeitos farmacológicos dos compostos da fórmula A (sob forma do seu sal de sódio) e de B (sob forma do ácido livre), ver, por exemplo, entre outros, *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 33 (II) 1240-1248 (1983). Em relação aos efeitos biológicos dos ésteres destes compostos nada se publicou até ao momento.

Quando se referem, na literatura técnica, os efeitos farmacológicos de derivados de prostaciclina ou de carbaciclina, na maior parte das vezes aplicaram-se os compostos como ácidos livres ou sob forma de seus sais. Existem, relativamente, poucas indicações acerca da actividade biológica dos ésteres. Enquanto que, para cer-



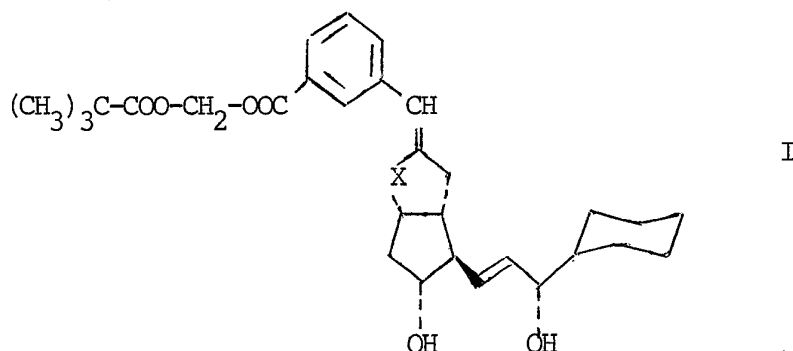
tas prostaglandinas, já se descreveram ésteres de acetoximetilo ou de acetoxietilo, aos quais foi atribuído um aperfeiçoamento na penetração de membranas celulares - comparar com a EP 310 409 A2 - não se descreveram ainda estes ésteres, ou outros comparáveis, de prostaciclinas ou carbaciclinas. Das indicações existentes acerca dos ésteres destes últimos compostos resulta que a actividade dos ésteres de metilo, por exemplo, dos derivados de prostaciclina ou carbaciclina visados, é semelhante ou somente um pouco inferior, em comparação com a dos ácidos livres. Fried e Barton, por exemplo, descreveram em Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 (1977) 2199-2203 a síntese do éster de metilo de 13,14-desidroprostaciclina, apontando o facto de este éster se ter revelado eficaz, de um modo semelhante à prostaciclina natural, no que se refere à inibição da agregação das plaquetas sanguíneas humanas, provocada por agentes diferentes. No pedido de Patente Britânica 2 017 699 A descreveram-se uma série de derivados de carbaciclina dos quais se examinaram também alguns sob forma de éster, no que se refere ao seu efeito sobre a tensão arterial em cães. Neste caso, verificou-se que a actividade do éster de metilo do ácido (5EZ, 13E)-(9,11,15)-6,9-metano-11,15-dihidroxiprostá-5,13-dieno é cerca de metade da do ácido livre, (cerca de 50-60%), enquanto que é cerca de 80% da actividade do ácido livre no que se refere à inibição da agregação das plaquetas sanguíneas no plasma de ratazanas induzida por ADP.

Em comparação com o estado da arte, o éster de metilo do composto de fórmula A, por exemplo, mostrou, inesperadamente, ao ser aplicado sob forma intravenosa em ratazanas, um efeito de diminuição da tensão arterial numa só dose superior a cem vezes a dose necessária no caso do ácido livre, e também na inibição da agregação das plaquetas sanguíneas induzida por ADP ou pelo ácido araquidónico, a concentração necessária do éster de metilo era superior a cem vezes a necessária de ácido livre, para obter 50% de inibição.

Estes resultados mostram que os compostos da fórmula A e B, em que R₁ não representa um átomo de hidrogénio ou um catião, têm que ser considerados praticamente como farmacologicamente ine-

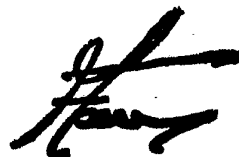
ficazes (possuindo menos do que 1% da actividade do ácido livre).

De modo surpreendente, verificou-se agora que os novos ésteres de fórmula I que podem ser obtidos de acordo com o presente invento



na qual X representa um átomo de oxigénio ou um grupo CH_2 , apresentam, tanto in vitro como também in vivo, actividades farmacológicas comparáveis às dos ácidos livres, possuindo, no entanto, uma melhor absorção oral e, particularmente, sendo adequados como componentes solúveis em lípidos, para ser incorporados em lipossomas ou em emulsões de lípidos injectáveis. Pela acção de enzimas próprias do corpo, os ésteres de fórmula I são facilmente hidrolisados resultando compostos de fórmula A ou de fórmula B. Esta hidrólise é uma característica essencial dos ésteres obtidos de acordo com o invento. Neste caso, supõe-se, que esterases não específicas efectuam, numa primeira etapa, uma hidrólise donde resulta o éster de hidroximetilo respectivo que a seguir se decompõe imediatamente daí resultando o ácido livre (fórmula A ou B).

Na aplicação oral dos ésteres da fórmula I resulta, além disso, uma diminuição das incapacidades de assimilação locais no aparelho gastrointestinal, enquanto que na aplicação sob formas lípidas se verificam menos efeitos secundários sistémicos do que na aplicação dos ácidos livres ou dos seus sais através de infusão intravenosa (que demora, na maioria dos casos, várias horas). Além disso, verificou-se, tanto na aplicação parentérica como na aplicação oral dos ésteres de fórmula I, um efeito significativamente mais duradouro do que o obtido por aplicação análoga dos ácidos livres.



Assim, monitorizou-se a tensão arterial, através de um catéter Carotis, por meio de um transmissor de pressão, de ratazanas narcotizadas por uma injeção intraperitoneal de 60 mg/kg de pentobarbital de sódio. Os animais (em grupos de 4, respectivamente) foram então injectados durante 10 minutos, respectivamente, através de um catéter introduzido na artéria femoral

- 1) 10,0 ug/kg / minuto do composto A ($R_1 = H$)
- 2) 9,6 ug/kg / minuto do composto B ($R_1 = H$)
- 3) 6,2 ug/kg / minuto do éster de fórmula I ($X = O$) ou
- 4) 10,5 ug/kg / minuto do éster de fórmula I ($X = CH_2$),

aplicando-se estes compostos sob forma de uma emulsão de lípido (comparar com Mizushima e outros J. Pharm. Pharmacol. 34 (1982) 49-50 e Ann. Rheum. Dis. 41 (1982) 263-267). Neste caso, os valores médios de tensão arterial seguintes (em % do valor de base; sempre como valor médio para os animais de um grupo):

Tensão arterial relativa (%)

Minutos após o início da injeção

Grupo de animais	5	10	20
1	64	65	94
2	80	84	105
3	58	62	81
4	62	51	69

A partir destes resultados pode-se verificar que os ésteres obtidos de acordo com o invento, que foram administrados aos animais dos grupos 3 e 4, diminuíram a tensão arterial de um modo mais forte e mais persistente, do que os ácidos livres de base respectivos.

Para determinar a agregação de trombócitos induzida por ADP, na ratazana narcotizada por uretano, após a aplicação das subs-



tâncias de comparação, introduziu-se nos animais um catéter Carotis e retirou-se, continuamente, sangue através dele. Depois de se ter adicionado citrato de sódio, determinou-se o número de trombócitos num contador de trombócitos Technicon, quinze minutos antes e, também, imediatamente antes da aplicação da substância de ensaio, bem como 15, 30, 45 e 60 minutos após a aplicação da substância de ensaio, injectaram-se de cada vez, através da veia jugular, 100 $\mu\text{g/kg}$ de ADP como bolus e determinou-se a diminuição dos trombócitos sob a injeção de ADP. O valor médio dos dois valores, antes da aplicação da substância de ensaio, foi tomado como valor de base de controlo, determinando-se os valores após a aplicação da substância de ensaio como a alteração em % em relação a este valor.

Substância	Dose (mg/kg)	Número de animais do grupo de ensaio	Inibição da agregação de trombócitos em % do valor de base de controlo após (minutos)			
			15	30	45	60
B ($R_1=H$)	10	8	68,9 $\pm$ 6,8	55,1 $\pm$ 6,7	51,8 $\pm$ 6,4	38,1 $\pm$ 6,3
I ($X=CH_2$)	10	9	24,0 $\pm$ 3,0	28,1 $\pm$ 3,8	29,1 $\pm$ 3,9	30,3 $\pm$ 4,6
I ($X=CH_2$)	100	3	59,4 $\pm$ 3,0	63,3 $\pm$ 6,8	68,1 $\pm$ 2,0	71,0 $\pm$ 4,4

Enquanto que o efeito das duas doses do éster de fórmula I ($X=CH_2$) se manteve ao longo do período do ensaio ou se reforçou ligeiramente, o efeito da substância B ($R_1=H$) diminuiu nitidamente ao longo do período de ensaio, sobretudo a partir do 45º minuto de ensaio.

Como já se referiu, sendo o seu efeito bom, os ésteres da fórmula I apresentam, também, ao serem aplicados no homem, qualidades aperfeiçoadas em comparação com os ácidos livres. Por isso, podem ser usados para a preparação de produtos farmacêuticos que contêm, como substância activa, um dos ésteres a serem preparados de acordo com o invento. O teor em substância activa por dose individual é, neste caso, de cerca de 0,01 - 50 mg, nomeadamente, em pre-

parações para a aplicação parentérica, de cerca de 0,01 - 10 mg, e em parações para a aplicação oral, de cerca de 0,1 a 50 mg. As parações farmacêuticas para a aplicação parentérica são, de preferência, micro-cápsulas ou lipossomas, respectivamente, que contêm um éster de fórmula I sob forma de solução, por exemplo, num óleo apropriado, ou emulsões em lípidos destes ésteres tais como, por exemplo, as acima mencionadas.

Para a aplicação oral podem-se considerar de preferência, cápsulas que contêm as substâncias activas dissolvidas num óleo apropriado, sobretudo um de fácil digestão.

Para muitas aplicações profilácticas ou terapêuticas é conveniente considerar também parações de aplicação percutânea (tais como, por exemplo, adesivos ou algo semelhante, que contêm as substâncias activas num depósito, sob forma de solução, eventualmente, com a adição de agentes que favoreçam a penetração através da pele).

É vantajoso preparar as parações, aplicáveis de forma oral ou percutânea, de modo a que a libertação da substância activa, seja retardada para que seja garantido ao paciente um abastecimento constante de substância activa ao longo de um maior período de tempo (por exemplo, 24 horas).

Para os ésteres de fórmula I podem ser consideradas como indicações, as mesmas já mencionadas para os compostos de fórmula A ou B, nas patentes inicialmente citadas, isto é, são adequados, tanto por aplicação parentérica como por aplicação oral, para a inibição da agregação de trombócitos no Homem, i.e., para a profilaxia e para a terapia de doenças, para as quais a agregação de trombócitos e/ou uma hiper-agregação são patogenicamente importantes. Estas doenças incluem, por exemplo, trombozes arteriais em (consequência de) lesões do endotélio, arteriosclerose, trombozes hemostáticas arteriais e venosas, assim como o enfarte do miocárdio. Devido ao seu efeito sobre a tensão arterial, os ésteres de fórmula I podem também ser considerados para o tratamento da hipertensão pulmonar ou sistêmica. Os ésteres que podem ser obtidos de

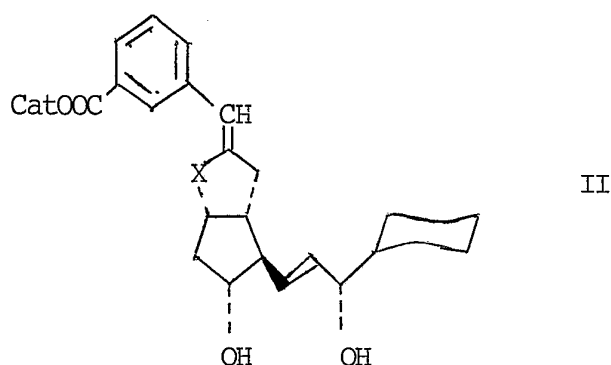


acordo com o invento podem também ser aplicados, de modo vantajoso, para a diminuição da capacidade de agregação em sistemas de circulação de sangue extracorporais (rins artificiais, máquina coração-pulmão etc), nestes casos, adicionando-se as substâncias ao sangue do paciente em concentrações micromolares.

Os ésteres a preparar de acordo com o invento provocam, adicionalmente uma diminuição da secreção do ácido gástrico. Por isso, são também interessantes para o tratamento de doenças com uma secreção aumentada de ácido gástrico tais como, por exemplo, úlceras gástricas e intestinais, e também para a terapia de doenças ulcerosas de gênese diferente tais como, por exemplo, a úlcera antiflogística.

A preparação destas preparações farmacêuticas realiza-se de modo, em princípio, conhecido, sendo necessário, naturalmente, dar atenção à esterilidade, na preparação das preparações de aplicação parentérica.

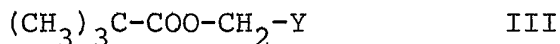
Para a preparação dos novos ésteres de fórmula I de acordo com o invento é possível partir de um composto da fórmula A ou B ou de um sal destes compostos. Estes materiais de partida são a seguir representados conjuntamente pela fórmula II.



Nesta fórmula, Cat representa um ião hidrogênio ou um catião, de preferência, um ião de metal alcalino, e X tem o mesmo significado que na fórmula I. Cat pode ser um catião inorgânico ou orgânico tal como, por exemplo, o ião de trietilamônio.



Pela transformação de um composto da fórmula II com um derivado de éster de metilo do ácido piválico da fórmula III,



na qual Y é um átomo de cloro, bromo ou iodo, de preferência um átomo de cloro ou bromo, ou um grupo aciloxilo, alquilsulfoniloxilo ou arilsulfoniloxilo, particularmente um grupo metilsulfoniloxilo ou p-tolilsulfoniloxilo, eventualmente, adicionando uma substância neutralizante de ácidos tal como, por exemplo, carbonato de sódio ou de potássio, e/ou adicionando um iodeto alcalino, podem-se preparar os compostos de fórmula I, de modo, em princípio, conhecido.

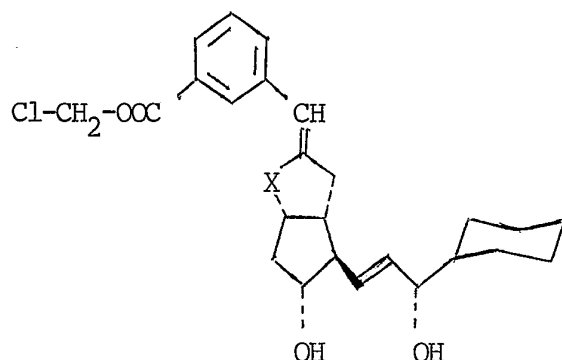
A transformação realiza-se num solvente orgânico inerte, tal como acetona, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida ou diclorometano, à temperatura ambiente ou também a temperaturas mais elevadas (até cerca de 75°C). Se for necessário, os grupos hidroxilo no composto da fórmula II, podem ser protegidos antes, intermediariamente, por grupos que podem facilmente ser separados outra vez - sem destruição do grupo éster no composto desejado da fórmula I. Grupos deste tipo incluem, por exemplo, o grupo trimetilsililo, ou o grupo dimetil- ou difenil-terc-butilsililo, os quais podem ser eliminados selectivamente, por hidrólise em ambiente neutro ou ligeiramente ácido, após reacção de esterificação.

Alternativamente, pode-se também proceder por transformação dum composto de fórmula II, na qual, neste caso, Cat significa, de preferência, um catião de metal alcalino, com um composto de fórmula IV



na qual Z representa bromo, iodo, ou um radical alquilsulfoniloxilo ou arilsulfoniloxilo, particularmente, um radical metilsulfoniloxilo ou p-tolilsulfoniloxilo,

sob as mesmas condições que foram mencionadas em relação à transformação dos compostos de fórmulas II e III, fazendo depois reagir o produto intermediário assim obtido de fórmula V



V

na qual X tem o mesmo significado acima indicado, com um sal do ácido piválico, formando-se deste modo o composto da fórmula I. As condições aplicadas neste último passo da reacção mencionado, correspondem às anteriormente descritas em relação à reacção dos compostos de fórmulas II e III.

Finalmente, para a preparação de um composto da fórmula I, também é possível proceder de acordo com os métodos de preparação mencionados nas patentes europeias acima citadas Nº 45 842 e 80 061, respectivamente. Assim, por exemplo, pode-se preparar, a partir do ácido 3-metil-benzóico, o seu éster de pivaloiloximetilo, pode-se halogenar o seu grupo 3-metilo, e pode-se transformá-lo, por tratamento com trifenilfosfina no sal de fosfônio respectivo. O seu derivado de fosfinoalquilenos que daí se obtém, por tratamento com uma base forte, particularmente, com bis-(trimetilsilil)-amida de sódio, é então transformado em 6β-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7α-hidroxi-cis-biciclo-[3.3.0]octano-3-ona e acabado, obtendo-se assim o composto de fórmula I respectivo.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar melhor o presente invento.

Nos exemplos todas as indicações de temperaturas não foram corrigidas.

Na realização dos exemplos não se ligou importância à obtenção de rendimentos máximos.

Os espectros de ^1H -RMN foram realizados a 300,13 MHz com um aparelho de tipo comercial. Os desvios químicos estão indicados em ppm. As multiplicidades indicadas entre aspas revelam mais dissociações, se a resolução for mais elevada.

Exemplo 1

2-oxa-3Z-(m-pivaloiloximetiloxycarbonil-benzilideno)-6B-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7 α -hidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octano (=composto da fórmula I, na qual X representa um átomo de oxigênio)

A 500 mg do sal de sódio de 2-oxa-3Z-(m-carboxi-benzilideno)-6B-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7 α -hidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octano em 10 ml de N,N-dimetilformamida seca adicionam-se 0,5 ml de éster de clorometilo do ácido piválico, à temperatura ambiente e na ausência de humidade. A mistura reaccional é agitada durante 18 horas, a seguir é adicionada a 30 ml de água e extraída três vezes com 30 ml de éster acético, de cada vez. Os extractos de éster acético reunidos são lavados com 10 ml de solução saturada de sal, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados num evaporador rotativo a 40°C/10 mbar. O produto em bruto (900 mg) é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, com hexano-éster acético 1:4, obtendo-se, após a evaporação dos solventes, 500 mg do composto indicado no título.

Para uma purificação posterior dissolve-se o produto em éster acético e precipita-se pela adição de hexano. Rendimento 330 mg (= 53% do teórico). Ponto de fusão: 68 - 70°C.

^1H -RMN (CDCl_3):

8,15	"t" 1H	5,28	"s" 1H	2,34 - 2,42	m 1H
7,82 - 7,84	"d" 1H	4,87 - 4,91	m 1H	2,14 - 2,24	m 1H
7,76 - 7,78	"d" 1H	3,90 - 3,99	"q" 1H	1,26 - 2,02	m 10H
7,32 - 7,37	"t" 1H	3,82 - 3,86	"t" 1H	1,23	s 9H
5,99	s 2H	2,90 - 2,98	m 1H	0,88 - 1,18	m 4H
5,46 - 5,67	m 2H	2,55 - 2,69	m 2H		

Exemplo 2

3E-(m-pivaloiloximetiloxicarbonilbenzilideno)-6B-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7d-hidroxi-cis-biciclo/3.3.0octano (= composto da fórmula I, na qual X representa um grupo CH₂).

A uma solução de 1,98 g de 3E-(m-carboxibenzilideno)-6B-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7d-hidroxi-cis-biciclo/3.3.0octano, em 50 ml de acetona isenta de água, adicionam-se 1,04 g de carbonato de potássio seco, agitando a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Depois adiciona-se lentamente, gota a gota, uma solução de 0,8 ml de éster de clorometilo do ácido pivalico em 10 ml de acetona isenta de água, e, a seguir, aquece-se a mistura durante três dias, agitando sempre e removendo a humidade, no refluxo. Após arrefecimento, separa-se a solução do precipitado por filtração, lava-se de novo com acetona, e concentra-se o filtrado no evaporador rotativo. O produto oleoso restante é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, com éster acético. Rendimento: 1,4 g (= 54,8% do teórico) do composto indicado no título.

O produto, que cristaliza devagar à temperatura ambiente, pode ser recristalizado a partir de éter diisopropílico. Após a recristalização tem um ponto de fusão de 102 - 105,5°C.

¹H-RMN (CDCl₃):

7,95	"s" 1H	2,68 - 2,57	m 2H
7,89 - 7,86	"d" 1H	2,41 - 2,13	m 5H
7,48 - 7,37	"d" + t 2H	1,94 - 1,85	m 2H
6,43	"s" 1H	1,75 - 1,66	m 5H
6,00	s 2H	1,44 - 1,36	m 1H
5,62 - 5,46	m 2H	1,30 - 1,12	m 3H
3,83 - 3,67	m 2H	1,23	s 9H
2,82 - 2,73	m 1H	1,03 - 0,91	m 3H


Exemplo 3

a) éster de pivaloiloximetilo do ácido 3-metil-benzóico

A uma solução de 6,81 g de ácido 3-metil-benzóico em 500 ml de acetona isenta de água, adicionam-se 10,37 g de carbonato de potássio pulverizado seco, agitando a mistura durante 1 hora, à temperatura ambiente removendo a humidade. Depois, adiciona-se lentamente, gota a gota, uma solução de 7,93 ml de éster de clorometilo do ácido piválico em 10 ml de acetona isenta de água e depois, aquece-se a mistura, agitando sempre, durante 30 horas ao refluxo. Após o arrefecimento, extrai-se o componente sólido por filtração sob vácuo lava-se de novo com acetona, e concentra-se o filtrado no evaporador rotativo. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia em gel de sílica, com éter diisopropílico. Rendimento: 10,15 g (= 81% do teórico).

¹H-RMN (CDCl₃):

7,88 - 7,86	"s" + "d" 2H	2,41	s	3H
7,42 - 7,32	"d" + t 2H	1,23	s	9H
5,99	s 2H			

b) éster de pivaloiloximetilo de ácido 3-bromometil-benzóico

A uma solução de 6,41 g de éster de pivaloiloximetilo do ácido 3-metil-benzóico (obtido no exemplo 3a) em 50 ml de tetraclorometano, adicionam-se 5,07 g de N-bromosuccinimida, bem como 0,3 g de peróxido de dibenzoílo, e aquece-se a mistura com agitação intensa. A uma temperatura do banho de cerca de 90°C inicia-se a reacção com formação de espuma e de gás. Aumenta-se a temperatura do banho de aquecimento até 100°C, e continua-se o aquecimento da mistura reaccional durante 1 hora, ao refluxo.

Após arrefecimento, separa-se por filtração a succinimida formada, lava-se de novo com tetraclorometano, e concentra-se o filtrado no evaporador rotativo. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia em gel de sílica, com éter diisopropílico/éter de petróleo 1:20. Rendimento: 6,38 g (= 76% do teórico).


 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):}$

8,09 - 8,08	"s" + "d" 1H	6,00	s	2H
8,02 - 7,99	"d" 1H	4,52	s	2H
7,65 - 7,62	"d" 1H	1,23	s	9H
7,48 - 7,43	t 1H			

c) brometo do éster de pivaloiloximetilo do ácido 3-trifenilfosfôniometilbenzôico.

Aquece-se uma solução de 10,71 g de éster de pivaloiloximetilo do ácido 3-bromometilbenzôico (obtido de acordo com o exemplo 3b) e de 8,53 g de trifenilfosfina em 200 ml de acetona isenta de água, com agitação e remoção de humidade, durante 4 horas ao refluxo, começando entretanto a precipitar o sal de fosfônio que se forma. Deixa-se arrefecer a mistura, dilui-se com 100 ml de éter, extrai-se o produto de reacção, ^{por} filtração sob vácuo e lava-se de novo com éter. O sal de fosfônio é seco a 60°C sob vácuo, sobre óxido fosfórico. O produto funde, com decomposição, a uma temperatura de 219° a 220°C. Rendimento: 17,16 g (= 89% do teórico).

 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):}$

7,91 - 7,62	m	17H	5,62; 5,57	d	2H
7,37 - 7,30	m	2H	1,22	s	9H
5,86	s	2H			

d) 3E-(m-pivaloiloximetiloxicarbonil-benzilideno)-6B-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7 α -hidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octano

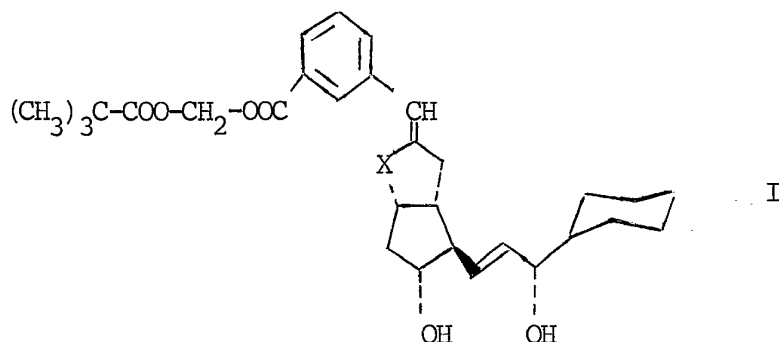
A uma suspensão de 9,17 g de bis-(trimetilsilil)amida de sódio em 300 ml de tolueno, num balão, de uma tubuladura, de 500 ml, adicionam-se rapidamente, agitando sempre sob uma atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, 29,58 g de brometo do éster de pivaloiloximetilo do ácido 3-trifenilfosfôniometilbenzôico (preparado como se descreveu no exemplo 3c). A mistura reaccional torna-

-se logo cor-de-laranja. Agita-se, primeiro, durante 1 hora à temperatura ambiente, aquecendo depois o banho a 80 - 90°C e mantendo esta temperatura durante 1 hora. Após arrefecimento até cerca de 40°C, adicionam-se 6,96 g de 6ß-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7α-hidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octano-3-ona, adicionando também tolueno até o nível do líquido atingir o gargalo do balão. A mistura é agitada, primeiro, durante um dia à temperatura ambiente, e, depois, durante mais seis dias a uma temperatura de banho de cerca de 60°C. Após arrefecimento, deita-se a mistura em cerca de 200 ml de água, agita-se bem e separa-se a fase orgânica. Extrai-se a fase aquosa duas vezes com 100 ml de éter etílico, de cada vez. As fases orgânicas reunidas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas no evaporador rotativo. O resíduo é misturado com 40 ml de acetona, filtrado para separar o óxido de trifenilfosfina formado, e concentra-se de novo o filtrado por evaporação. O resíduo é submetido a cromatografia em gel de sílica com éster acético/éter dietílico 1:4. Da mistura EZ obtida é isolado o composto indicado no título por HPLC de fase inversa preparativa, com metanol/água 9:1, como meio de eluição, composto este que é idêntico ao produto do exemplo 2. Rendimento: 2,99 g (= 47% do teórico).



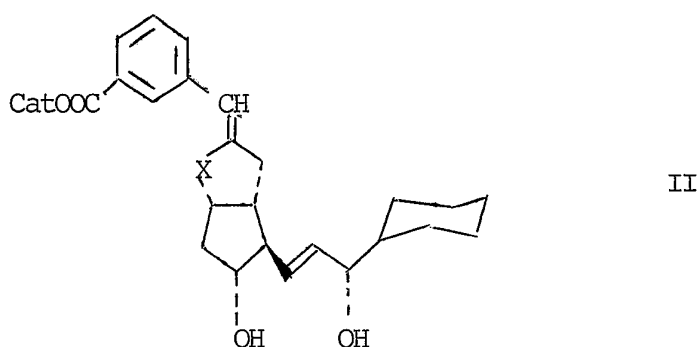
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo para a produção de novos ésteres da fórmula

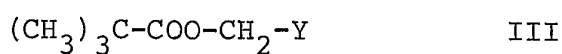


na qual X representa um átomo de oxigênio ou um grupo CH₂, caracterizado por

a) se transformar um composto da fórmula



na qual Cat significa um ião de hidrogênio ou um catião, tendo X o mesmo significado que o acima indicado, eventualmente após uma protecção intermediária dos grupos hidroxilo por meio de grupos que podem facilmente ser separados novamente, num solvente orgânico inerte, adicionando-se eventualmente uma substância neutralizadora de ácidos e/ou adicionando-se um iodeto alcalino com um composto de fórmula



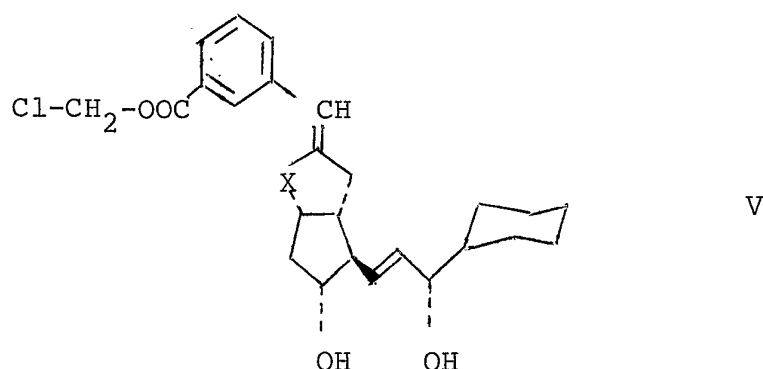
na qual Y é um átomo de cloro, bromo ou iodo, ou um grupo aciloxi-

lo, alquilsulfoniloxilo ou arilsulfoniloxilo, e por se tornar a separar, eventualmente, os grupos de protecção dos grupos hidroxilo, ou

b) por se transformar um composto de fórmula II, nas condições mencionadas em a), com um composto da fórmula



na qual Z significa bromo, iodo ou um radical alquilsulfoniloxilo ou arilsulfoniloxilo, num composto de fórmula



na qual X tem o mesmo significado que o acima indicado, fazendo reagir este composto, nas condições mencionadas em a), com um sal do ácido piválico, e separando os grupos de protecção de hidroxilo eventualmente introduzidos.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y ser, no composto da fórmula III, um átomo de cloro ou bromo.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y, no composto da fórmula III, ou Z, no composto da fórmula IV, respectivamente, ser um grupo metilsulfoniloxilo ou p-tolilsulfoniloxilo.

4 - Processo para a produção do 3E-(pivaloiloximetiloxi-carbonilbenzilideno)-6β-(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7α-hidroxi-cis-biciclo[3.3.0]octano, como novo éster de acordo com a fórmula I, caracterizado por se tratar o brometo de éster pivaloiloximetílico do ácido 3-trifenilfosfoniometilbenzôico com uma base forte, por se transformar o derivado de fosfinalquilenos obti-

do, com 6 β -(3'S-hidroxi-3'-ciclo-hexil-1'E-propenil)-7 α -hidroxi-
-cis-biciclo-3.3.0-octano-3-ona, e por se isolar, eventualmente,
da mistura EZ obtida, o isómero E.

Lisboa, -A. 1990

Por GRÜNENTHAL GMBH

- O AGENTE OFICIAL -

