

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONCEDIDA

ES

11

21

22

NUMERO

459413

A1

FECHA DE PRESENTACION

02 JUN 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
G. Bretaña	23036/76	G. Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J, A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 5,6-CIS- Y 5,6-TRANS-10,19-DIHI-DRO-VITAMINA D"		
71 SOLICITANTE (ES)		
RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE AND CHEMISTRY INC. (25.122-628)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
49 Amherst Street, Cambridge, Massachusetts, 02142, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Derek Harold Richard Barton y Robert Henry Hesse		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65.995)		

1

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de 10,19-dihidro-5,6-trans-vitamina D (es decir, compuestos de 9,10-dihidrotaquisterol) y los correspondientes isómeros 5,6-cis (esto es, los compuestos de 10,19-dihidro-vitamina D).

5

10

Los compuestos de 10,19-dihidro-vitamina D están estrechamente relacionados con los compuestos de vitamina D, teniendo un grupo metilo en lugar del grupo metileno en la posición C 19 de las vitaminas, y son útiles en medicina para una diversidad de fines que incluyen, por ejemplo, el mantenimiento del calcio sérico en el hipoparatiroidismo, la profilaxis del raquitismo, y el tratamiento de la osteodistrofia renal, la osteoporosis y las enfermedades similares que responden a la vitamina D. En general, aquéllos son más estables y menos susceptibles a la oxidación que los propios compuestos de la vitamina D.

15

20

Sin embargo, la preparación de tales compuestos de 10,19-dihidrovitamina ha resultado difícil en el pasado, ya que los procedimientos previos han tendido a producir mezclas isómeras que son difíciles de separar. Así, por ejemplo, los intentos de reducir selectivamente los grupos metileno de la posición C 19 de los compuestos de la vitamina D con catalizadores convencionales tales como un catalizador Adams o platino o paladio sobre carbón vegetal, han dado como resultado mezclas de isómeros en los que se han reducido otros enlaces dobles, así como isomería cis-trans alrededor del enlace doble de la posición 5,6. La reducción del sistema triénico con metales que se disuelven en aminas, si bien es útil para la preparación comercial del dihidrotaquisterol, proporciona también mezclas de otros isómeros de dihidro-vitamina

25

30

1 D. Adicionalmente, ambos métodos dan rendimientos bastante
deficientes cuando se aplican a compuestos de $1\alpha'$ -hidroxi-
-vitamina D, descritos por ejemplo en la Patente Británica
Nº 1.463.985, ya que la hidrogenación del grupo metileno C
5 19 da también como resultado en cierta extensión la elimina-
ción por reducción del grupo $1\alpha'$ -hidroxilo.

Es un objeto de la presente invención proporcionar
un procedimiento nuevo y ventajoso para la preparación de com-
puestos de 10,19-dihidro-vitamina D bien sea en la configura-
10 ción 5,6-trans ó en la 5,6-cis.

Se ha encontrado que los compuestos de vitamina D
pueden convertirse fácilmente en los correspondientes com-
puestos de 10,19-dihidro-vitamina D por hidrogenación de los
compuestos de vitamina D en presencia de un catalizador de
15 metal de transición homogéneo coordinado con ligandos. Los
derivados de 10,19-dihidro-vitamina D pueden obtenerse así
fácilmente con rendimiento satisfactorio a partir de los com-
puestos de vitamina D relativamente accesibles.

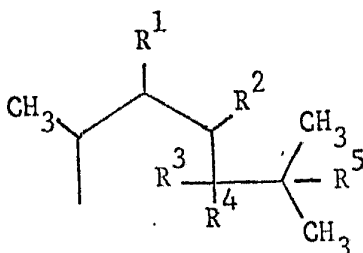
De acuerdo con una característica preferida de la
20 presente invención, se proporciona un procedimiento para la
preparación de derivados de 5,6-cis- y 5,6-trans- 10,19-di-
hidro-vitamina D que comprende hidrogenar un compuesto co-
rrespondiente de vitamina D en presencia de un catalizador
de metal de transición homogéneo coordinado con ligandos con
25 lo cual el grupo metileno C 19 del compuesto de vitamina D
se convierte en un grupo metilo.

El componente metal del catalizador empleado en el
procedimiento arriba descrito se selecciona ventajosamente
del grupo VIII de la Tabla Periódica, siendo preferidos ro-
30 dio y rutenio. El metal se emplea convenientemente en la for

1 ma de una sal del mismo, p.ej. un haluro tal como el cloruro.
 El metal de transición está ventajosamente coordinado con li-
 gandos de fosfina trisustituídos, siendo preferiblemente los
 grupos sustituyentes en la molécula de fosfina grupos alco-
 5 hilo (p.ej. C₁₋₈) y/o grupos aromáticos (p.ej. fenilo) los
 cuales pueden, si se desea, estar sustituidos. Se prefiere
 como ligando la trifenilfosfina, estando coordinado ventajoso-
 samente el metal de transición con 3 moléculas de este li-
 gando por átomo de metal. Un catalizador particularmente pre-
 10 ferido para uso en el procedimiento de acuerdo con la inven-
 ción es el cloruro de tris-(trifenilfosfin)rodio.

La hidrogenación se efectúa generalmente en un me-
 dio disolvente que comprende, por ejemplo, uno o más disol-
 ventos orgánicos, p.ej. hidrocarburos tales como benceno y/o
 15 alcoholes tales como etanol. La hidrogenación puede efectuar-
 se convenientemente a la temperatura ambiente.

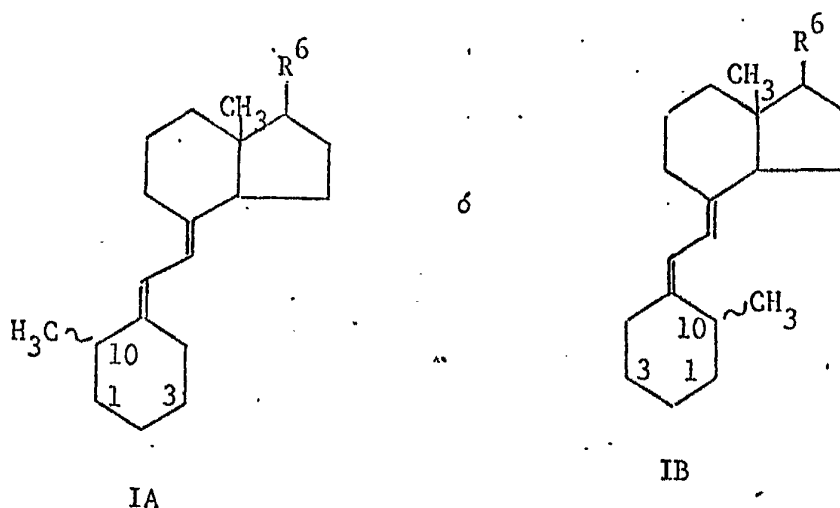
El procedimiento descrito arriba es aplicable a la
 preparación no sólo de los derivados de 10,19-dihidro-5,6-
 -trans-vitamina D (esto es, el derivado de 9,10-dihidrota-
 20 quisterol) sino también de los correspondientes derivados
 5,6-cis. Los derivados de 10,19-dihidro-vitamina D que se
 pueden preparar por el nuevo procedimiento tienen preferi-
 blemente una cadena lateral en la posición 17 de fórmula



30 en la que R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, re-
 presentan cada uno de ellos átomos de hidrógeno o grupos hi

1 droxilo o hidroxilo protegido, o forman juntos un enlace carbono-carbono o un grupo epoxídico; R^3 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido; y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

5 Los compuestos de 10,19-dihidro-vitamina D que se pueden preparar por el nuevo procedimiento pueden representarse por tanto, por ejemplo, por la fórmula



(donde R^6 representa la cadena lateral de la posición 17 arriba identificada).

20 Los compuestos de la fórmulas IA y IB pueden llevar sustituyentes adicionales en el anillo, y en general llevarán en la posición 3 un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido. Los compuestos pueden llevar en la posición 1 un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido, preferiblemente en la configuración α . Los grupos hidroxilo protegidos presentes en la

25 molécula pueden, por ejemplo, ser grupos aciloxi (p.ej. grupos alcanoiloxi que tienen 1-6 átomos de carbono o grupos aroiloxi que tienen 7-10 átomos de carbono tales como grupos acetoxi o benzoiloxi) o grupos éter (p.ej. grupos sililoxi tales como grupos trimetilsililoxi).

30

1 Aunque tales formas protegidas son en general fisiológicamente activas, se prefieren las formas hidroxilo libres para uso en medicina. Cuando se hidrogena una vitamina protegida en el grupo hidroxilo, los grupos protectores pueden, por consiguiente, desprotegerse subsiguientemente, p.ej. por métodos convencionales. Así, los grupos aciloxi se pueden separar por hidrólisis básica, p. ej. con alcóxido de metal alcalino en un alcohol. Los grupos sililoxi pueden separarse por hidrólisis ácida.

5 Las fórmulas IA y IB anteriores representan las formas 5,6-trans y 5,6-cis, respectivamente.

10 El nuevo procedimiento es especialmente útil para la preparación de 10,19-dihidro-5,6-cis y 5,6-trans-vitaminas D₂ y D₃ y sus derivados sustituidos con 1-hidroxilo y con 1 α ,25-dihidroxilo.

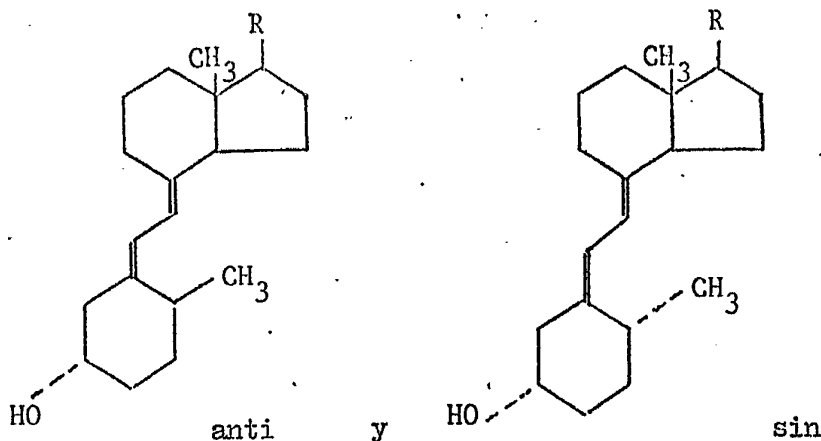
15 La hidrogenación de un compuesto de 5,6-cis-vitamina D de acuerdo con el procedimiento arriba indicado puede dar como resultado una mezcla isómera de compuestos de 10,19-dihidro-vitamina D que comprende, por ejemplo, el isómero anti- y el isómero sin- (es decir, el correspondiente compuesto de tipo epi-), conteniendo generalmente tales mezclas una proporción mayor del compuesto anti-. Las referencias a "sin" y "anti" en la presente memoria descriptiva tienen la intención de denotar la configuración relativa de los grupos 3-hidroxilo y 19-metilo. Análogamente, la hidrogenación de un compuesto de 5,6-trans-vitamina D puede dar también como resultado una mezcla isómera de compuestos sin- y anti-, formando generalmente el último compuesto (9,10-dihidrotaquisterol) una mayor proporción de la mezcla. Así, por ejemplo, la hidrogenación de la vitamina D₃ (5,6-cis-) de

20

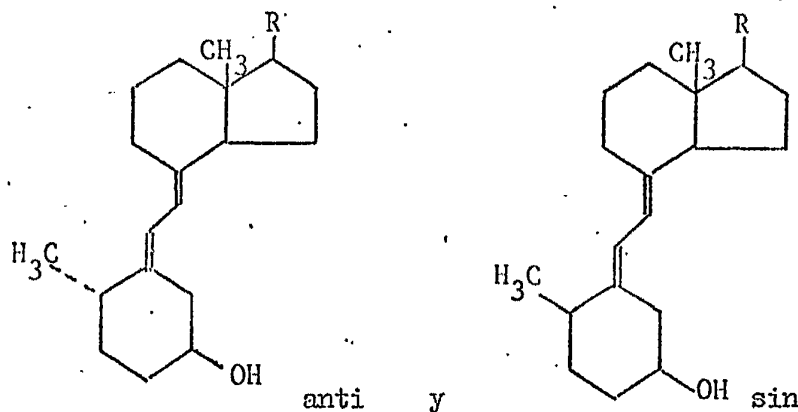
25

30

acuerdo con la invención puede dar como resultado una mezcla de compuestos de las fórmulas:

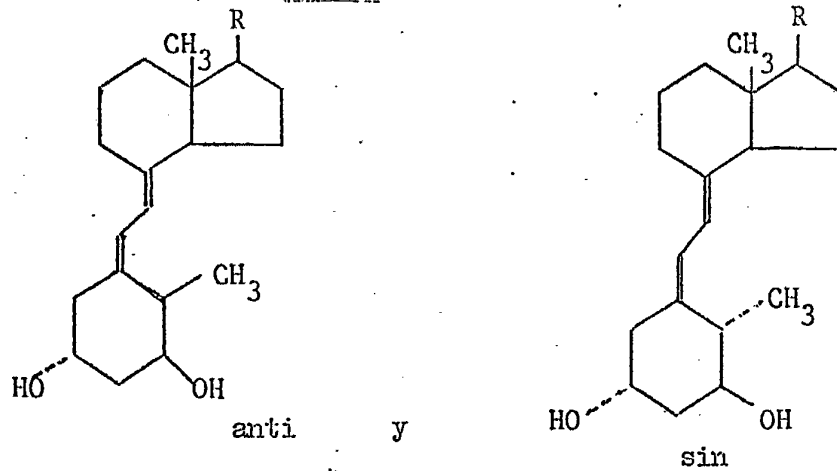


mientras que la hidrogenación de la 5,6-trans-vitamina D₃ puede dar como resultado una mezcla de compuestos de las fórmulas:

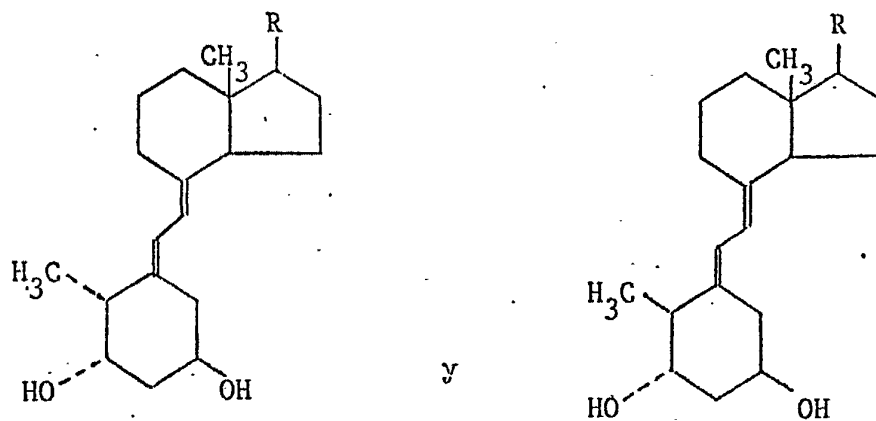


siendo el grupo R en las fórmulas anteriores la cadena lateral en la posición 17 de la vitamina D₃.

Análogamente, la hidrogenación de la 1 α -hidroxi-cis-vitamina D₃ (5,6-cis) de acuerdo con la invención puede dar como resultado una mezcla de compuestos de las fórmulas:



10 mientras que la hidrogenación de la 5,6-trans 1 α -hidroxi-
-vitamina D₃ puede dar como resultado una mezcla de compues-
tos de las fórmulas



siendo el grupo R de la fórmula anterior la cadena lateral
de la posición 17 de la vitamina D₃.

25 Los grupos 1- y 3-hidroxilo en las fórmulas ante-
riores pueden estar protegidos, p. ej. como grupos acetoxi;
en los casos en que se requiere el isómero anti-, sin embar-
go, se ha encontrado preferible utilizar la 1 α -hidroxi-vi-
tamina D sin proteger. El catalizador de hidrogenación pare-
ce formar un complejo con el grupo 1-hidroxilo y conduce a
30 una reacción mucho más lenta que si el grupo 1-hidroxilo es-

1 tá protegido, pero a una reducción más estereoespecífica al isómero anti. Este descubrimiento no alcanza a los compuestos de tipo 1-desoxi.

5 Si se desea, las mezclas de epímeros que pueden obtenerse por el procedimiento anterior se pueden separar de una manera convencional, p. ej. por cromatografía. No obstante, si se desea, las mezclas de compuestos sin- y anti- pueden emplearse como tales en aplicaciones médicas o veterinarias cuando no son esenciales los isómeros aislados individuales.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención es particularmente aplicable a la preparación del epímero anti- de la 1 α -hidroxi-10,19-dihidro-5,6-trans-vitamina D₃, siendo obtenible el último epímero con un rendimiento relativamente alto en comparación con el correspondiente epímero sin-.

15 Cuando se desea un compuesto de 10,19-dihidro-5,6-trans-vitamina D (es decir, un compuesto de 9,10-dihidrotaquisterol), el correspondiente compuesto de 5,6-trans-vitamina D, empleado como material de partida, se puede preparar, por ejemplo, por isomerización del correspondiente compuesto de 5,6-cis-vitamina D, p.ej. por tratamiento en yodo, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como hexano.

20 Los compuestos específicos siguientes son nuevos y constituyen características adicionales de la presente invención, a saber:

- 25
- 1) epímeros sin- y anti- de 10,19-dihidro-5,6-cis-1 α -hidroxi-vitamina D₃, epímero sin- de 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃, y mezclas de uno o más de tales análogos;
 - 30 2) epímeros sin- y anti- de 10,19-dihidro-5,6-cis-

1 y 5,6-trans-1K,25-dihidroxi-vitamina D₃ y mezclas de uno o más de tales análogos.

5 En ensayos realizados con ratas, se ha encontrado que el epímero sin- de 1K-hidroxi-10,19-dihidro-5,6-cis-vitamina D₃ proporciona un aumento particularmente rápido en los niveles de calcio sérico; lo cual hace que el compuesto tenga un valor particular en la terapéutica médica para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la vitamina D.

10 La invención se extiende particularmente a tales compuestos cuando están separados de los compuestos hidrogenados de la vitamina D en los que se han reducido otros enlaces dobles distintos del grupo metileno C 19.

15 Se ha encontrado que los nuevos compuestos y mezclas arriba indicados tienen ventajas prácticas importantes sobre los compuestos correspondientes de la vitamina D en el sentido de que aquéllos tienden a ser más estables, menos susceptibles a la oxidación y menos sensibles a la deshidratación alílica catalizada por los ácidos.

20 Los nuevos compuestos arriba indicados y las mezclas de los mismos poseen actividad semejante a la vitamina D y constituyen por tanto una nueva clase importante de materiales biológicamente activos capaces, entre otras cosas, de estimular el transporte del calcio intestinal, la movilización del calcio de los huesos, la mineralización de los huesos y la formación de los huesos, y las composiciones farmacéuticas que contienen cantidades efectivas de uno o más de estos compuestos o una mezcla de los mismos y los métodos de tratamiento en medicina humana y veterinaria que implican su administración comprenden características de la presente

25

30

1 invención.

5 Los nuevos compuestos y las mezclas de los mismos, en particular aquéllos(as) que tienen un grupo hidroxilo en la posición 1 α , tienen aplicaciones profilácticas y terapéuticas importantes en la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como el raquitismo y la osteomalacia, y son de valor tanto en el tratamiento de enfermedades que res-
10 ponden a la vitamina D como de otras que son resistentes a la misma, tales como el hipoparatiroidismo, la hipofosfate- mia, la hipocalcemia y/o enfermedades de los huesos asocia- dos, enfermedades renales o insuficiencia renal y tetania hipocalcémica. Además, la actividad de los nuevos compuestos y mezclas, y su rápido comienzo y terminación de actividad
15 similares a los de la 1 α -hidroxi-vitamina D₃, los hacen de valor en los casos en que debe evitarse la vitamina D debi- do a su toxicidad acumulativa y, en particular, en el trata- miento de enfermedades tales como el raquitismo resistente a la vitamina D, la osteodistrofia renal, la esteatorrea, la cirrosis biliar y otras alteraciones funcionales de la absor-
20 ción, la osteoporosis, la hipocalcemia secundaria y/o las enfermedades de los huesos procedentes de mal funcionamiento del hígado, los riñones o el tracto gastrointestinal, y la hipocalcemia secundaria, la osteoporosis u otras enfermeda- des de los huesos resultantes del tratamiento con esteroides
25 tales como corticoides, difenilhidantoína, barbituratos ta- les como la fenilbarbitona, y medicamentos afines, los cua- les resultan refractarios a compuestos convencionales tales como la vitamina D₃.

30 En general, los nuevos compuestos y mezclas de los mismos se pueden administrar por vía parenteral en combina-

1 ción con un vehículo líquido inyectable tal como agua estéril
exenta de pirógenos, oleato de etilo estéril exento de
pirógenos, alcohol deshidratado, propilenglicol o una mez-
5 ción alcohol deshidratado/propilenglicol. Tales composicio-
nes pueden inyectarse por vía intravenosa, intraperitoneal
o intramuscular. Las composiciones inyectables se preparan
preferiblemente en forma de unidades de dosificación, p.ej.
en ampollas, conteniendo ventajosamente cada unidad 0,02 a
10 200 μg , preferiblemente 0,1-200 μg , conteniendo ventajosa-
mente 0,02 a 20 μg del ingrediente activo; los compuestos
sin- (esto es, epi-) requieren generalmente de 2 a 3 veces
la dosis de los correspondientes compuestos anti-. La dosis
normal para el tratamiento de seres humanos adultos estará
comprendida generalmente dentro del intervalo de 0,02 a 200
15 μg , preferiblemente de 0,1-200 μg por día, utilizándose las
dosis inferiores dentro de este intervalo, p.ej. de 0,02 a
5 μg , preferiblemente de 0,1-2 μg en la profilaxis y utili-
zándose dosis mayores, p.ej. 5-50 μg , en algunas aplicacio-
nes terapéuticas.

20 Si se desea, las composiciones farmacéuticas ante-
riores pueden contener un antioxidante tal como ácido ascór-
bico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o hi-
droquinona.

25 Los nuevos compuestos y mezclas de los mismos, pue-
den, por ejemplo, emplearse como suplementos de la alimenta-
ción o componentes de suplementos de la alimentación, p.ej.
en combinación con otras vitaminas. Tales suplementos de la
alimentación o componentes de los mismos pueden contener,
por ejemplo, mezclas de los nuevos derivados de 10,19-dihi-
30 dro-vitamina D, p.ej. mezclas epímeras de análogos del tipo

1 10,19-dihidro de la 5,6-trans- y/o 5,6-cis-1 α -hidroxi ó 1 α ,
25-dihidroxi-vitamina D₃.

5 Los nuevos compuestos o mezclas pueden, si se desea,
presentarse también en composiciones farmacéuticas administra-
bles por vía oral para una extensa gama de aplicaciones, p.
ej. el tratamiento de cualquiera de las enfermedades que res-
ponden a la vitamina D arriba mencionadas o, alternativamen-
te, cualquiera de las enfermedades que responden a la 1 α -hi-
droxi-vitamina D -y que son refractarias a la vitamina D con-
10 vencional-, particularmente el tratamiento de larga duración
de enfermedades tales como la osteoporosis, y aplicaciones
profilácticas tales como preparaciones de vitaminas y de
multi-vitaminas.

15 Las composiciones administrables por vía oral que
contienen los compuestos nuevos pueden contener, si se desea,
uno o más vehículos y/o excipientes fisiológicamente compa-
tibles y pueden ser sólidas o líquidas. Las composiciones
pueden tomar cualquier forma conveniente incluyendo, por
ejemplo, tabletas, tabletas con recubrimiento, cápsulas, pas-
20 tillas, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emul-
siones, jarabes, elixires y productos secos adecuados para
reconstitución con agua o con otro vehículo líquido adecua-
do antes de su empleo. Las composiciones se preparan prefe-
riblemente en forma de unidades de dosificación, conteniendo
25 cada unidad ventajosamente 0,02 a 20 μ g, preferiblemente 0,2
 μ g, más preferiblemente 0,5-5 μ g del compuesto nuevo. Las
tabletas y cápsulas que contienen los compuestos nuevos pue-
den, si se desea, contener ingredientes convencionales tales
como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga,
30 gelatina, sorbita, tragacanto o polivinil-pirrolidona; car-

1 gas, por ejemplo lactosa, azúcar común, almidón de maíz, fos-
fato de calcio, sorbita o glicocola; lubricantes, por ejem-
plo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice;
5 desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes hu-
mectantes aceptables tales como lauril-sulfato de sodio. Las
tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien cono-
cidos en la técnica.

Las composiciones líquidas pueden contener aditivos
convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo
10 jarabe de sorbita, metil-celulosa, jarabe de glucosa/azúcar
común, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa,
gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogena-
das, agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, monoolea-
to de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos, los
15 cuales pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo acei-
tes vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de al-
mendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos tales
como polisorbato 80, propilenglicol, o alcohol etílico; y
agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de
20 metilo o propilo o ácido sórbico. Las composiciones líquidas
pueden encapsularse convenientemente en, por ejemplo, gela-
tina para dar un producto en forma de unidad de dosificación.

Las composiciones de la invención pueden contener
otros ingredientes terapéuticamente útiles tales como sales
25 de calcio (p.ej. el lactato, lactato de sodio, fosfato, glu-
conato o hipofosfito) y/o sales de otros elementos traza
esenciales tales como magnesio, manganeso, hierro, cobre,
zinc y yodo, y/o otras vitaminas tales como vitamina A, vi-
tamina B₁, vitamina B₂, nicotinamida, ácido pantoténico o
30 sales de los mismos, p.ej. la sal de calcio, vitamina B₆,

1 vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina C y vitamina E. Las
preparaciones multivitamínicas que incorporan los nuevos com-
puestos pueden formularse de una manera análoga a tales pre-
paraciones de vitaminas empleando compuestos convencionales
5 de vitamina D hidrogenada en la posición 1. Dependiendo de
su modo de utilización propuesto, las composiciones pueden
contener también, por ejemplo, un esteroide (p.ej. un este-
roide anti-inflamatorio) tal como prednisona o betametasona
o un estrógeno (p.ej. metilestilbestrol, 17 α -etinil-estra-
10 diol, estrona, estradiol, estriol y estrógenos de equino con-
jugados).

La actividad de los nuevos compuestos hace que los
mismos sean también adecuados para administración rectal, y
las composiciones farmacéuticas para este fin, que contie-
nen por ejemplo, una dosis efectiva de los nuevos compuestos
15 en mezcla con una base de supositorios convencional tal co-
mo manteca de cacao u otro glicérido, caen dentro del alcan-
ce de la invención.

Como se ha indicado arriba, puede ser ventajoso in-
corporar un antioxidante, por ejemplo ácido ascórbico, hi-
droxianisol butilado o hidroquinona en las composiciones de
la invención para mejorar su vida de almacenaminto.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente inven-
ción:

25 Ejemplo 1: Hidrogenación de la Vitamina D₃

Una solución de cloruro de tris(trifenilfosfin)ro-
dio (925 mg) en etanol (35 ml)/benceno (35 ml) se agitó en
atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Se añadió des-
pués la vitamina D₃ (384 mg), y se continuó la hidrogenación
30 durante 140 minutos, durante cuyo tiempo fue consumido por

1 el substrato aproximadamente 1 mol de hidrógeno. Se separó
luego el disolvente a presión reducida, se trituró el resi-
duo con cloruro de metileno, se filtró y el filtrado rojo in-
soluble se lavó dos veces con pequeñas cantidades de cloruro
5 de metileno. Los filtrados reunidos se evaporaron a sequedad
y se sometieron a cromatografía para dar dos productos: el
producto principal, esto es, el epímero anti- de 10,19-dihí-
dro-5,6-cis-vitamina D₃ (292 mg) era un aceite amarillo pá-
lido con R_F ligeramente mayor que el del material de partida
10 (vitamina). Para su caracterización, este material se trató
con cloruro de para-nitrobenzofilo (200 mg) en piridina seca
(2 ml) durante 48 horas. Se añadió una porción adicional de
100 mg del cloruro de ácido al cabo de 24 horas. El tratamien-
to con agua y la cromatografía dieron el para-nitrobenzoato,
15 que cristalizó en acetona/metanol, punto de fusión 55-60°.
UVλ_{máx} éter 237 (ε=32.300), 243 (ε= 42.500), 250,5 (ε=
47.500), 260 (ε=34.200). Análisis: C₃₄H₄₉NO₄ requiere: C,
76,22; H, 9,22; N, 2,61; encontrado: C, 76,54; H, 9,18; N,
2,68%. El producto hidrogenado menos importante, esto es,
20 el epímero sin de la 10,19-dihidro-5,6-cis-vitamina D₃ (71
mg) con un R_F ligeramente menor que la vitamina, se trató de
la misma manera para dar un para-nitrobenzoato; punto de fu-
sión 143-144,5°. UVλ_{máx} éter: 236,5 (ε=30.200), 243 (ε=
43.000), 251 (ε=53.200), 260,5 (ε= 43.600). Análisis: C₃₄
25 H₄₉NO₄ requiere: C, 76,22; H, 9,22; N, 2,61%; encontrado:
C, 76,46; H, 9,22; N, 2,76%.

Ejemplo 2: Hidrogenación de 5,6-trans-vitamina D₃

A una solución de vitamina D₃ (750 mg) en hexano (20
ml) se añadió yodo (2 mg). Después de agitar durante 1 hora
30 a 20°, la solución se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, y

1 con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la separación del disolvente, la cromatografía proporcionó la trans-vitamina D₃ (460 mg).

5 Una mezcla de 5,6-trans-vitamina D₃ (400 mg) y cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (1,0 mg) en benceno (35 ml)/etanol (35 ml) se hidrogenó como en el Ejemplo 1. Después de un tratamiento como el del Ejemplo 1, el material se sometió a cromatografía para dar dos productos en cantidades aproximadamente iguales. El producto menos polar, esto es, el epímero sin- de la 10,19-trans-vitamina D₃ (10-epi-dihidrotaquisterol, 193 mg) tenía las constantes físicas siguientes: UVλ_{máx} 242 (0,86), 250,5 (1,0), 260 (0,67), siendo las cifras entre paréntesis absorciones relativas. El tratamiento de este producto con cloruro de para-nitrobenzoílo como en 15 el Ejemplo 1 dió un para-nitrobenzoato, punto de fusión 45-60°, que solidificó y fundió de nuevo a 79-80°. Análisis: C₃₄H₄₉NO₄.— Requerido: C, 76,22; H, 9,22; N, 2,61%. Encontrado: C, 76,35; H, 9,06; N, 2,61%.

20 El segundo producto de hidrogenación, que era idéntico en todos los aspectos al 9,10-dihidrotaquisterol (esto es, el epímero anti- de 10,19-dihidro-5,6-trans-vitamina D₃) (203 mg) era ligeramente menos polar que la vitamina de partida.

25 Ejemplo 3: Hidrogenación del diacetato de 1α-hidroxi-vitamina D₃

30 Diacetato de 1α-hidroxi-vitamina D₃ (22 mg) en etanol (4 ml)/benceno (4 ml) que contenía cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (42 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 1. Después de un tratamiento como el del Ejemplo 1, el residuo se sometió a cromatografía en placas de capa delgada para

1 dar dos productos como en el caso anterior. El producto prin-
cipal y más polar (18,5 mg) tenía UV $\lambda_{\text{máx}}$ 236,5 (0,64), 342,5
(0,88), 251 (1,00), 260,5 (0,67). El producto menos impor-
5 tante (4,2 mg) tenía UV $\lambda_{\text{máx}}$ 236 (0,66), 242 (0,88), 250,5
(1,00), 259,5 (0,68). El coeficiente de extinción de cada
uno de ellos a 251 nm era aproximadamente 40.000. Los pro-
ductos principal y menos importante eran, respectivamente,
los epímeros anti- y sin-del diacetato de 10,19-dihidro-1 α -
-hidroxi-5,6-cis-vitamina D₃. Los productos principal y me-
10 nos importante, respectivamente, se hidrolizaron para dar
los derivados de dihidro-vitamina libres por tratamiento
con 0,5% de KOH en metanol a 20° durante 2,5 horas.

Ejemplo 4: Isomerización de 1 α -hidroxi-vitamina D₃ a diace-
tato de 5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃, e hi-
drogenación del mismo

15 Se trató diacetato de 1 α -hidroxi-vitamina D₃ (55
mg) con yodo en hexano como en el Ejemplo 2. El tratamiento
como en el Ejemplo 2 dió el diacetato de 5,6-trans-1 α -hidro-
xi-vitamina D₃ (30 mg) $\lambda_{\text{máx}}$ 273 nm. Este material, disuelto
20 en etanol (5 ml)/benceno (5 ml) que contenía cloruro de tris-
(trifenilfosfin)rodio (60 mg) de hidrógeno como en el Ejem-
plo 1. El producto principal y más polar, diacetato de 1 α -
-hidroxi-dihidrotaquisterol (17 mg), se separó del producto
menos importante y menos polar, diacetato de 10-epihidro-1 α -
25 -hidroxi-dihidrotaquisterol (10 mg). Por hidrólisis con KOH/
metanol como arriba, el diacetato principal proporcionó 1 α -
-hidroxi 9,10-dihidrotaquisterol (es decir, el epímero anti-
de 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃), de
punto de fusión 175,5-178°, α_D +71°, idéntico al material
30 auténtico. El producto menos importante, en la hidrólisis,

1 dió 10-epi-1 α -hidroxi-9,10-dihidrotaquisterol (es decir, el epímero sin- de 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃ como un aceite no cristalino. UV $\lambda_{\text{máx}}$ 237 (0,65) 243,5 (0,86), 251,5 (1,0), 261 (0,67)

5 Ejemplo 5: Hidrogenación de 1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₃

Una solución de 1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₃ (128 mg) se trató con yodo como en el Ejemplo 2. Después de 20 minutos, a la temperatura ambiente, la reacción se continuó como en el Ejemplo 2. No fue posible separar los isómeros 10 cis y trans de la vitamina por cromatografía; sin embargo, la cristalización en cloruro de metileno seguida por dos cristalizaciones posteriores en éter proporcionó la vitamina 5,6-trans (22 mg), UV $\lambda_{\text{máx}}$ 273 nm. Este material en etanol (5 ml)/benceno (5 ml) que contenía cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (1 mg) se hidrogenó como en el Ejemplo 1. Un tratamiento como en el Ejemplo 1 proporcionó como producto principal y más polar el 1 α ,25-dihidroxi 9,10-dihidrotaquisterol (esto es, el epímero anti- de la 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₃) junto con un producto 20 menos polar, 1 α ,25-dihidroxi 10-epi-9,10-dihidrotaquisterol (esto es, el epímero sin- de la 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₃).

Ejemplo 6: Hidrogenación de 5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃

25 5,6-Trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃ (41 mg) en benceno (8 cm³) y etanol (8 cm³) que contenía cloruro de tris-(trifenilfosfin)rodio (1,05 equivalentes moleculares) se expuso a hidrógeno durante una noche con agitación. Un tratamiento como en el Ejemplo 1 proporcionó 35 mg del epímero anti- de 10,19-dihidro-5,6-trans-1 α -hidroxi-vitamina D₃ 30 (1 α -hidroxi-9,10-dihidrotaquisterol) junto con 8-14% del

1 epímero sin-.

Los Ejemplos que siguen ilustran composiciones farmacéuticas o veterinarias de acuerdo con la invención. A no ser que se indique otra cosa, las referencias a 1 α -hidroxi-
 5 -10,19-dihidro-vitamina D₃ y 1,25-dihidroxi-10,19-dihidro-
 -vitamina D₃ se refieren a uno cualquiera de los epímeros sin- y anti-, cis- y trans-, o a mezclas de ellos. Cuando se especifica la 1 α -hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃, puede reemplazarse así por 1,25-dihidroxi-10,19-dihidro-vitamina
 10 D₃.

Ejemplo 7

Composiciones administrables por vía oral

(a) Cápsulas

Se disuelve 1 α -hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃
 15 en aceite de cacahuete estéril de bajo contenido de peróxidos, que contiene 0,1% peso/peso de hidroxianisol butilado como antioxidante para dar una solución con una concentración de vitamina de 40 μ g/ml. Porciones de 1/4 ml de la solución resultante se encapsulan en gelatina por técnicas convencio-
 20 nales.

Dosis, 1-2 cápsulas por día.

Se prepararon también cápsulas por el método anterior, con soluciones que contenían 2,0 μ g/ml y 4,0 μ g/ml respectivamente de la 1 α -hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃.

25 (b) Preparación tri-vitamínica

Se preparan tabletas que comprenden los ingredientes siguientes por técnicas convencionales:

Vitamina A	4.000 unidades U.S.P.
Vitamina C	75 mg
1 α -Hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D ₃	0,2-1 μ g

1 La preparación puede contener también opcionalmen-
te 1 mg de flúor como una sal de fluoruro fisiológicamente
compatible.

Dosis: 1 tableta por día.

5 (c) Preparación deca-vitamínica (para uso de adultos)

Se preparan por técnicas convencionales tabletas
que comprenden los siguientes ingredientes:

	Vitamina A	25.000 unidades U.S.P.
	Vitamina B ₁	10 mg
10	Vitamina B ₂	10 mg
	Vitamina B ₆	5 mg
	Vitamina B ₁₂	5 µg
	Vitamina C	200 mg
	1 α-Hidroxi-10,19-dihi- dro-vitamina D ₃	0,2-1 µg
15	Vitamina E	15 U.I.
	Pantotenato de calcio	20 mg
	Nicotinamida	100 mg

20 Las tabletas pueden contener también opcionalmen-
te 1 mg de flúor como una sal de fluoruro fisiológicamente
compatible y/o un complejo mineral que comprende los elemen-
tos siguientes en la forma de sales fisiológicamente compati-
bles:

	Cobre	2 mg
	Yodo	0,15 mg
25	Hierro	12 mg
	Magnesio	65 mg
	Manganeso	1 mg
	Zinc	1,5 mg

30 Dosis: 1 tableta por día.

1 Ejemplo 8Composición de pienso para aves de corral

5 Se disuelven 40 µg de 1α-hidroxi-10,19-dihidro-
-vitamina D₃ en etanol (100-500 ml) y la solución resultan-
te se convierte en una suspensión espesa con 2 Kg de piedra
caliza molida. Se separa luego el etanol a presión reducida,
con agitación de la suspensión espesa, y el sólido resultan-
te que contiene taquisterol se añade a un pienso para aves
de corral a una dosis de 20 g por kilogramo de pienso.

10 Si se desea, puede emplearse una mezcla de com-
puestos de 10,19-dihidro-vitamina D en la composición arri-
ba indicada. Tales mezclas pueden comprender, por ejemplo,
una mezcla de compuestos cis- y trans- así como mezclas epí-
meras de tales compuestos.

15 Composiciones de pienso para ganado pueden formu-
larse de una manera similar al pienso para aves de corral
anterior.

Ejemplo 9Cápsulas

20 20 µg 1 α-hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃
100 ml aceite de cacahuete
100 mg hidroxitolueno butirado
5 g prednisolona USP micronizada

25 Los componentes anteriores se mezclan en un homo-
genizador de alta velocidad y se introducen en 1000 cápsulas
de gelatina de 0,1 ml, cada una de las cuales contiene 0,02
µg del compuesto de vitamina D₃ y 5 mg de esteroide. Se ad-
ministrarán de 1 a 4 cápsulas diariamente.

30 Pueden prepararse composiciones similares reempla-
zando la prednisolona por 0,6 g de betametasona.

1 Ejemplo 10Cápsulas20 µg de 1α-hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃

100 ml de aceite de cacahuate

5 100 mg de hidroxitolueno butirado

20 mg de 17α-etinilestradiol

Los componentes anteriores se mezclan en un homogenizador de alta velocidad y se introducen en 1000 cápsulas de gelatina de 0,1 ml, cada una de las cuales contiene 0,02 µg del compuesto de vitamina D₃ + 0,02 mg de esteroide. Se administrarán de 1 a 3 cápsulas diariamente.

10

Ejemplo 11Cápsulas

Se prepararon cápsulas como en el Ejemplo 4, cada una de las cuales contenía:

15

0,25 µg de 1α-hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃

0,25 mg de etil-estilbestrol

0,01 mg de hidroxitolueno butirado

0,1 ml de aceite de cacahuate

20 Se administrarán de 1 a 4 cápsulas diariamente.

Ejemplo 12Tabletas

Se disolvieron 0,67 mg de 1α-hidroxi-10,19-dihidro-vitamina D₃ y 0,1 g de hidroxitolueno butirado en 5 ml de etanol y se añadieron 5 g de lactosa. Se separó el disolvente, y se mezcló el polvo con

25

192,75 g de lactosa

1,0 g de ácido esteárico

1,25 g de estrógenos de equino conjugados USP

30 y se comprimó en 1000 tabletas de 200 mg. Se administrarán

1 de 1 a 3 tabletas diariamente.

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 5,6-cis- y 5,6-trans-10,19-dihidro-vitamina D que comprende hidrogenar un compuesto correspondiente de vitamina D en presencia de un catalizador de metal de transición homogéneo coordinado con ligandos, con lo cual el grupo metileno C 19 del compuesto de vitamina D se convierte en un grupo metilo.

15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que dicho metal de transición es rodio o rutenio.

20

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el metal de transición se emplea en la forma de una sal del mismo.

25

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el metal de transición contenido en el catalizador está coordinado con ligandos de fosfina trisustituida.

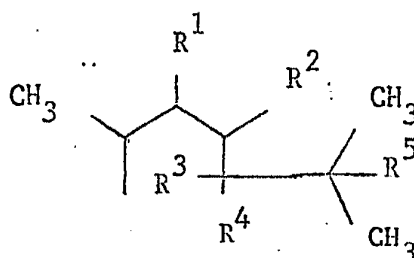
Handwritten mark

30

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª en el que dichos ligandos de fosfina son ligandos de trifenilfosfina.

1 6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1^a en el que dicho catalizador comprende cloruro de
tris-(trifenilfosfin)-rodio.

5 7^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1^a para la preparación de derivados de 5,6-cis-y 5,6-
-trans-10,19-dihidro-vitamina D que tienen una cadena late-
ral en la posición 17 de la fórmula



15 donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno átomos de hidrógeno o grupos hidroxilo o hi-
droxilo protegido, o forman juntos un enlace carbono-carbono
o un grupo epoxídico; R³ y R⁵, que pueden ser iguales o di-
ferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un
grupo hidroxilo o hidroxilo protegido; y R⁴ representa un
átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

20 8^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 7^a para la preparación de derivados de 5,6-cis- y
5,6-trans-10,19-dihidro-vitamina D que contienen un grupo
hidroxilo o hidroxilo protegido en la posición 3.

25 9^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 7^a para la preparación de derivados de 5,6-cis- y
5,6-trans-10,19-dihidro-vitamina D que contienen un grupo
hidroxilo o hidroxilo protegido en la posición 10.

30 10^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 8^a para la preparación de 5,6-cis- y 5,6-trans-10,19-
-dihidro-vitamina D₂ y -vitamina D₃.

1 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9ª para la preparación de 5,6-cis- y 5,6-trans- 10,19-dihidro-1 α -hidroxi-vitamina D₂ y -vitamina D₃.

5 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª para la preparación de 5,6-cis- y trans-10,19-dihidro-1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₂ y - vitamina D₃.


10 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el derivado de vitamina D resultante comprende una mezcla de epímeros sin- y anti- que se separan subsiguientemente.

14ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 5,6-cis- y 5,6-trans-10,19-dihidro-vitamina D.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de VEINTISEIS hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 02 JUN 1977

P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poder. 

20

25

30

VAL

