



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 05 715 124 T1 2008.02.21

(12)

Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 735 276**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK2005/000203**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 715 124.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/095336**
(86) PCT-Anmeldetag: **23.03.2005**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.10.2005**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **27.12.2006**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **21.02.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 401/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:
558546 P 02.04.2004 US

(71) Anmelder:
LEO PHARMA A/S, Ballerup, DK

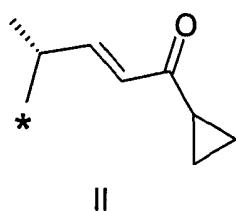
(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:
HANSEN, Erik, Torngaard, 3390 Hundested, DK;
SABROE, Thomas, Peter, 2970 Horsholm, DK;
CALVERLEY, Martin, John, 2730 Herlev, DK;
PEDERSEN, Henrik, 4340 Tølløse, DK; DEUSSEN, Heinz-Josef, Wilhelm, 2860 Søborg, DK

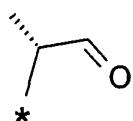
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FÜR DIE SYNTHESE VON VITAMIN-D-ANALOGA GEEIGNETEN ZWISCHENPRODUKTEN**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur II,

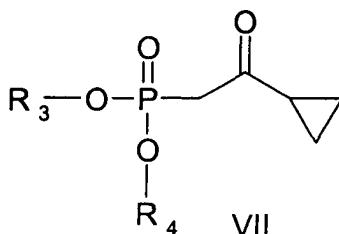


worin der mit einem Stern gekennzeichnete Kohlenstoff entweder über eine Einfachbindung an ein Kohlenstoffatom eines Fragments eines Vitamin-D-Analogons am C-17 oder an ein Fragment einer Synthesevorstufe eines Vitamin-D-Analogons an einer C-17 analogen Position gebunden ist,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur IIa



worin der mit einem Stern gekennzeichnete Kohlenstoff entweder über eine Einfachbindung an ein Kohlenstoffatom

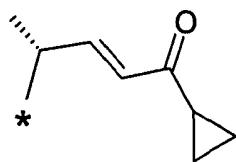
eines Fragments eines Vitamin-D-Analogons am C-17 oder an ein Fragment einer Synthesevorstufe eines Vitamin-D-Analogons an einer C-17 analogen Position gebunden ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII



worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo,...

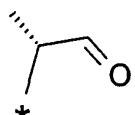
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur II,



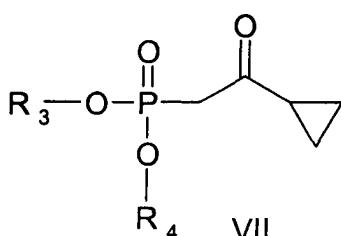
II

worin der mit einem Stern gekennzeichnete Kohlenstoff entweder über eine Einfachbindung an ein Kohlenstoffatom eines Fragments eines Vitamin-D-Analogons am C-17 oder an ein Fragment einer Synthesevorstufe eines Vitamin-D-Analogons an einer C-17 analogen Position gebunden ist,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur IIa



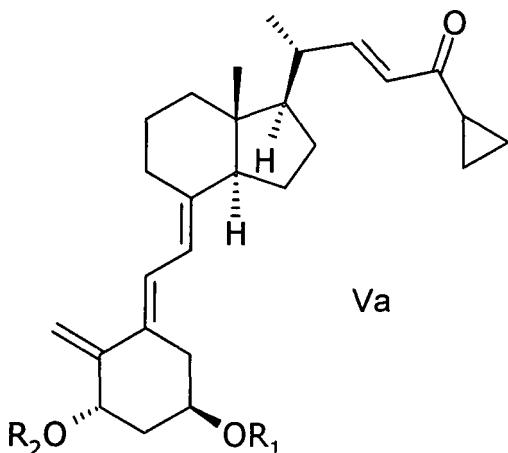
IIa

worin der mit einem Stern gekennzeichnete Kohlenstoff entweder über eine Einfachbindung an ein Kohlenstoffatom eines Fragments eines Vitamin-D-Analogons am C-17 oder an ein Fragment einer Synthesevorstufe eines Vitamin-D-Analogons an einer C-17 analogen Position gebunden ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII



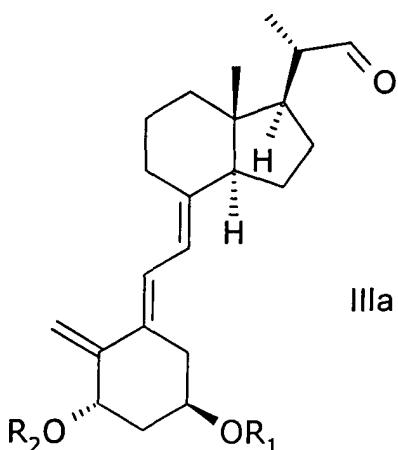
worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur Va,

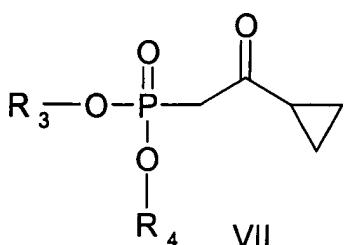


worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,

wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur IIIa

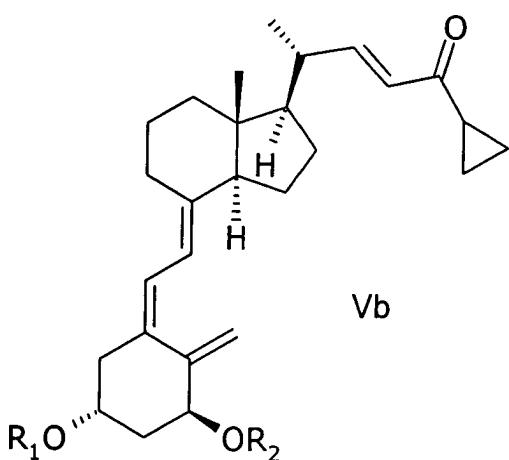


worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

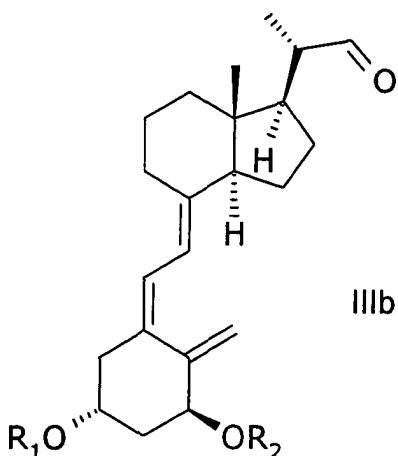


worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyll oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyll, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

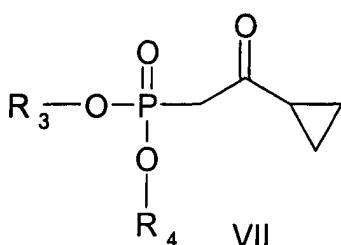
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur Vb,



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur IIIb,

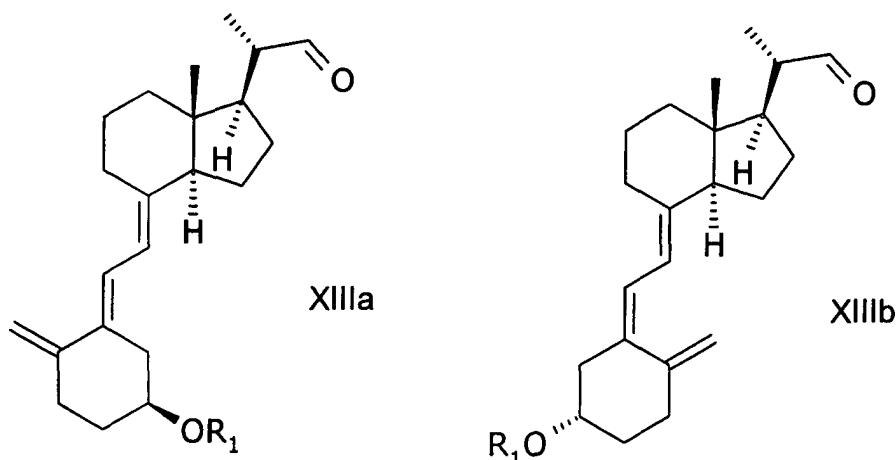


worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

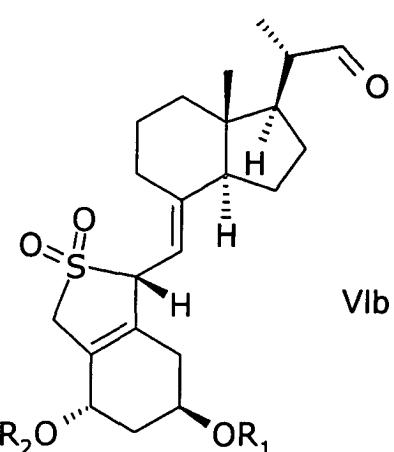
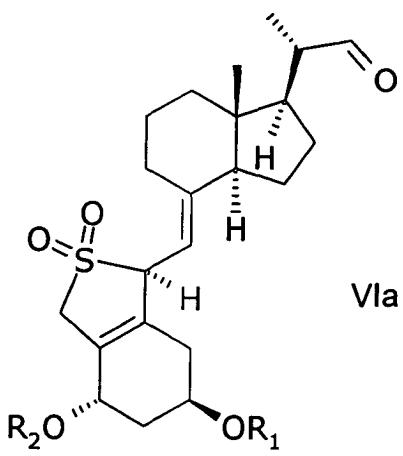


worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

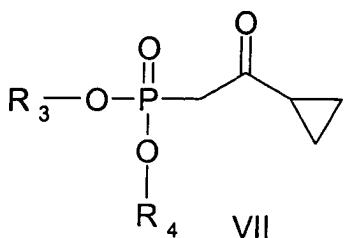
4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIIa bzw. VIIIb,



worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur VIa bzw. VIb,

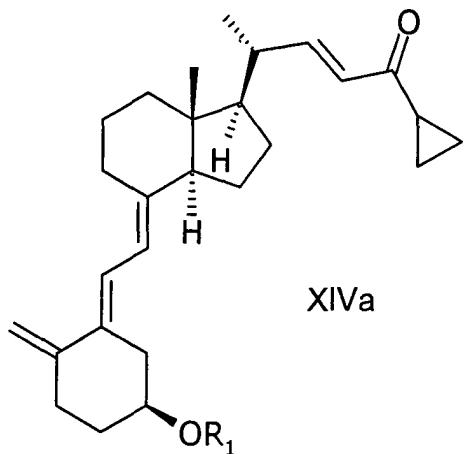


worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

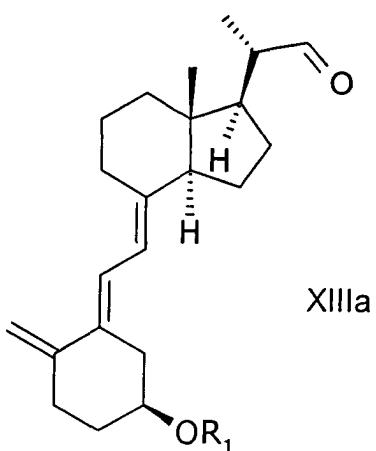


worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

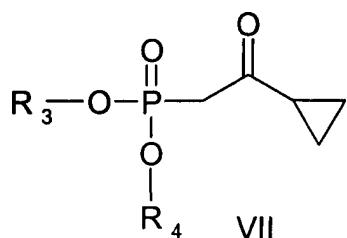
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa,



worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIIIa,

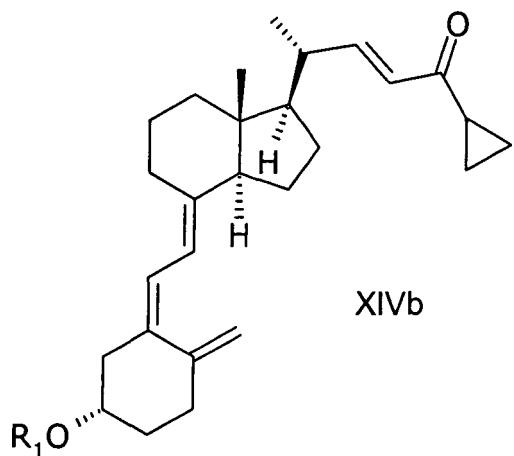


worin R₁ wie oben definiert ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Formel VII,

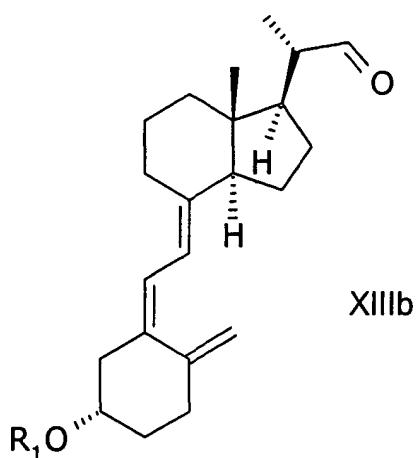


worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

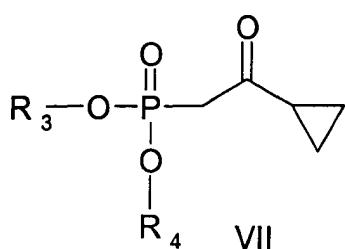
6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur XIVb,



worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIIIb,

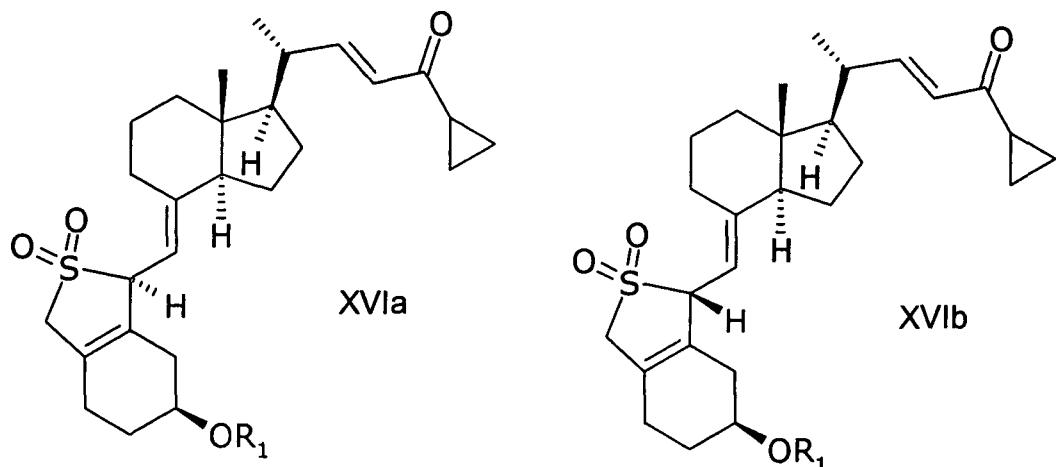


worin R_1 wie oben definiert ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Formel VII,

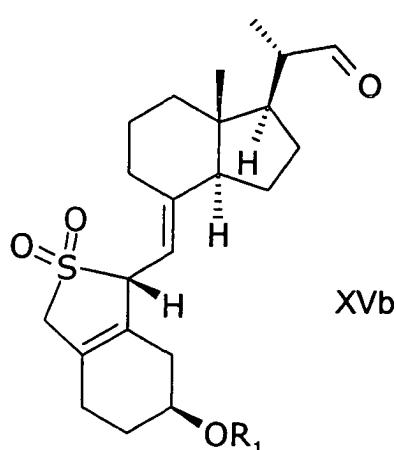
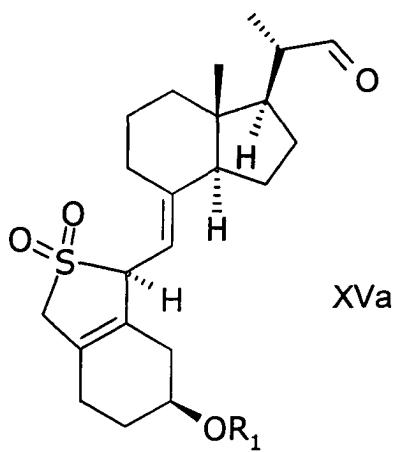


worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umgesetzt.

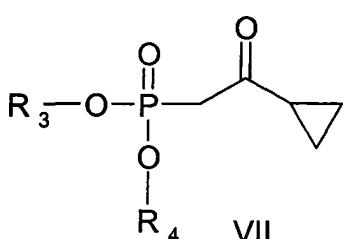
7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur XVIa bzw. XVIb,



worin R_1 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur XVa bzw. XVb,

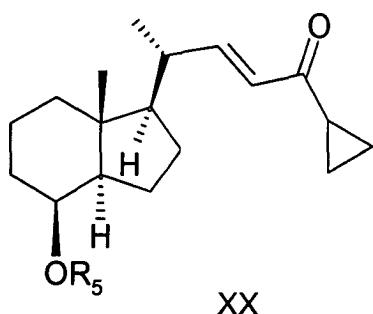


worin R_1 wie oben definiert ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

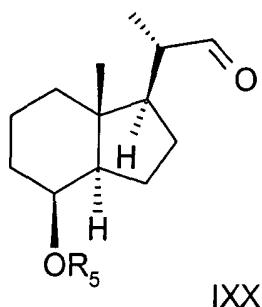


worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umgesetzt.

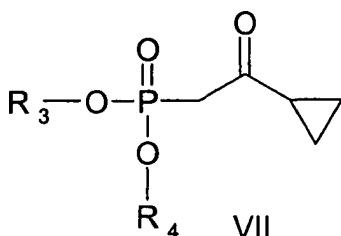
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur XX,



worin R_5 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
wobei das Verfahren es umfasst, dass man eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXX,



worin R_5 wie oben definiert ist,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

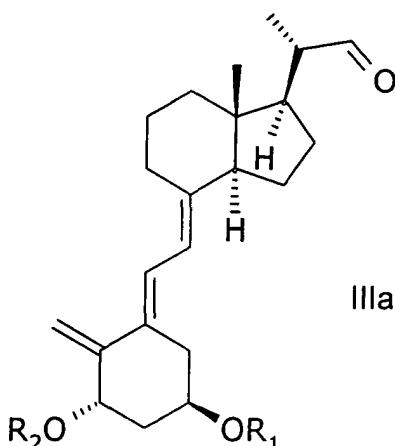


worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base umsetzt.

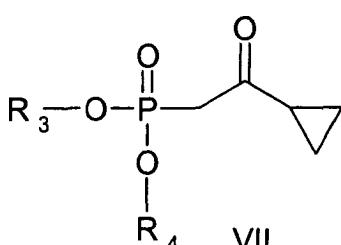
9. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren das Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 umfasst.

10. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

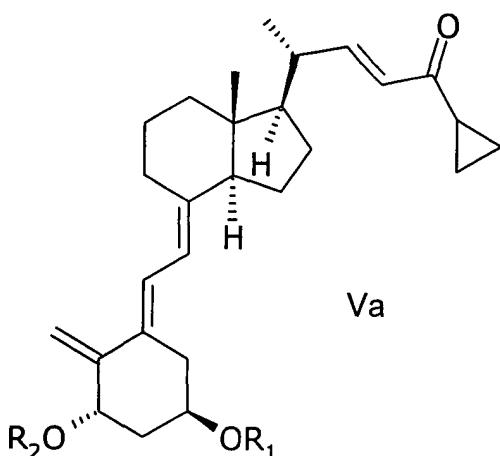
(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur IIIa,



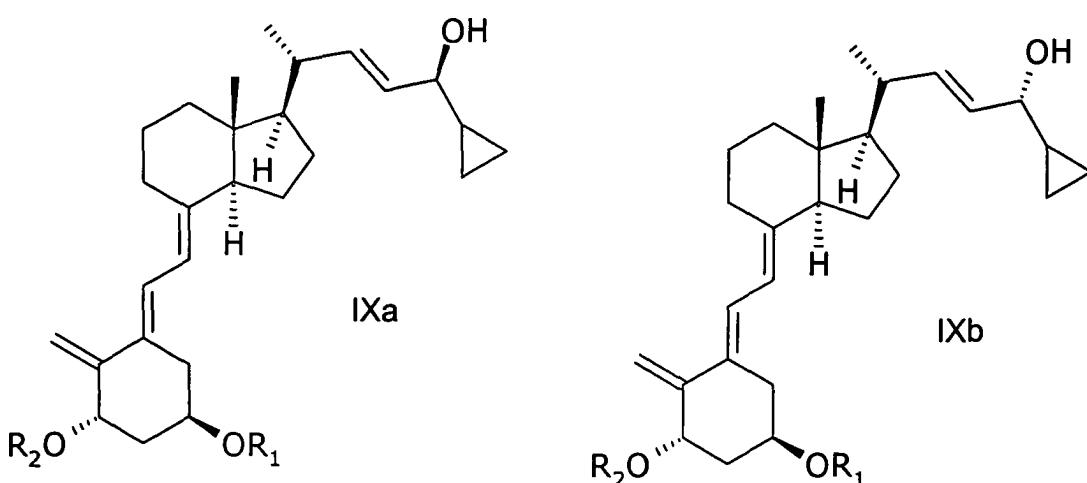
worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va,



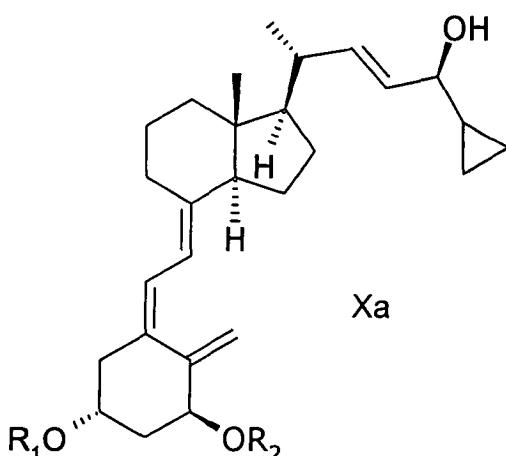
worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt; (ii) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind;

(iii) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb;

(iv) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,



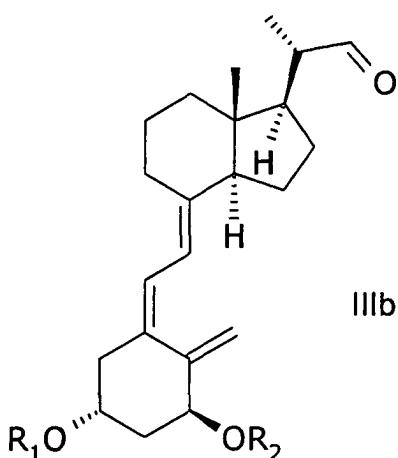
worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind;

(v) falls R_1 und/oder R_2 nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxylschutzgruppe(n) R_1 und/oder R_2 der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und

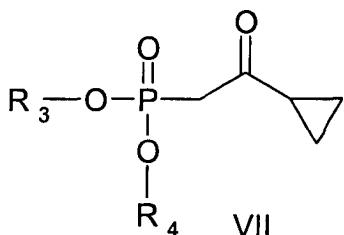
(vi) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

11. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur IIIb



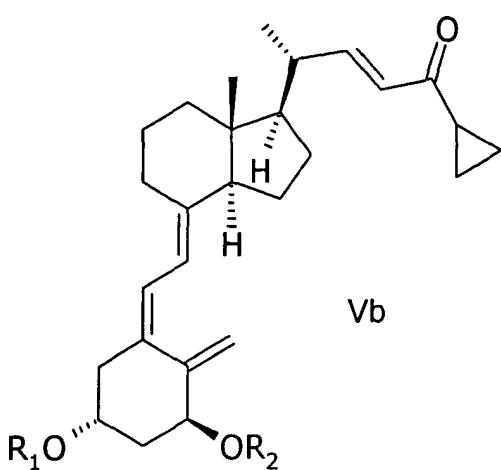
worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,

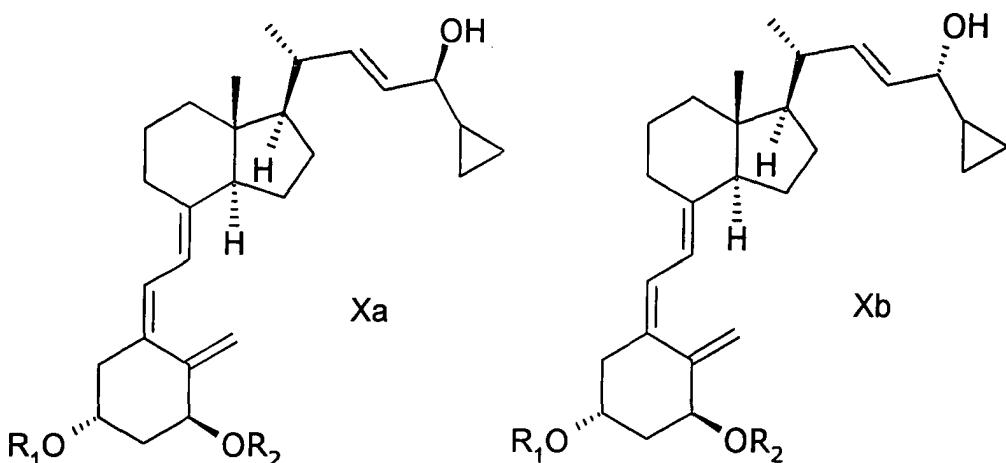
in Gegenwart einer Base,

was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Vb,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt;

(ii) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Vb mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Xa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur Xa und Xb,



worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind, ergibt;

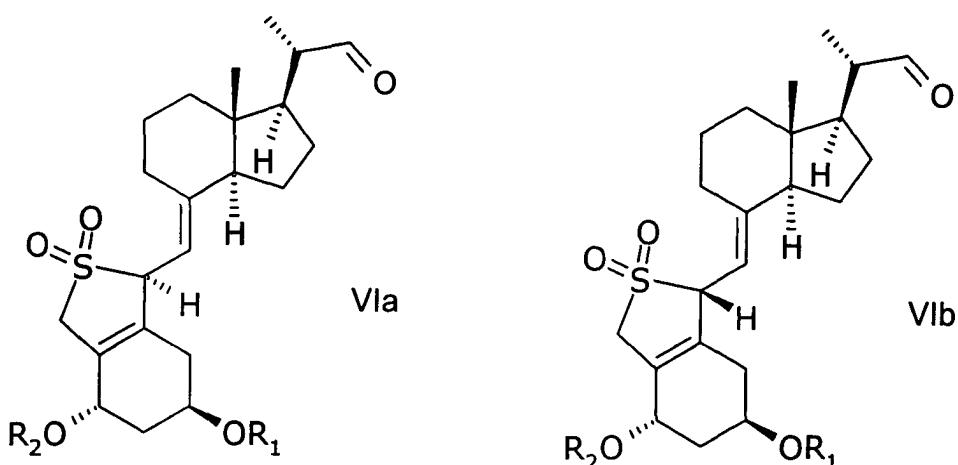
(iii) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur Xa und Xb;

(iv) falls R₁ und/oder R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und/oder R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und

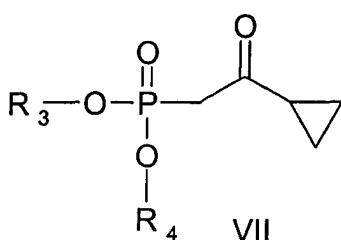
(v) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

12. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur VIa und/oder VIb,



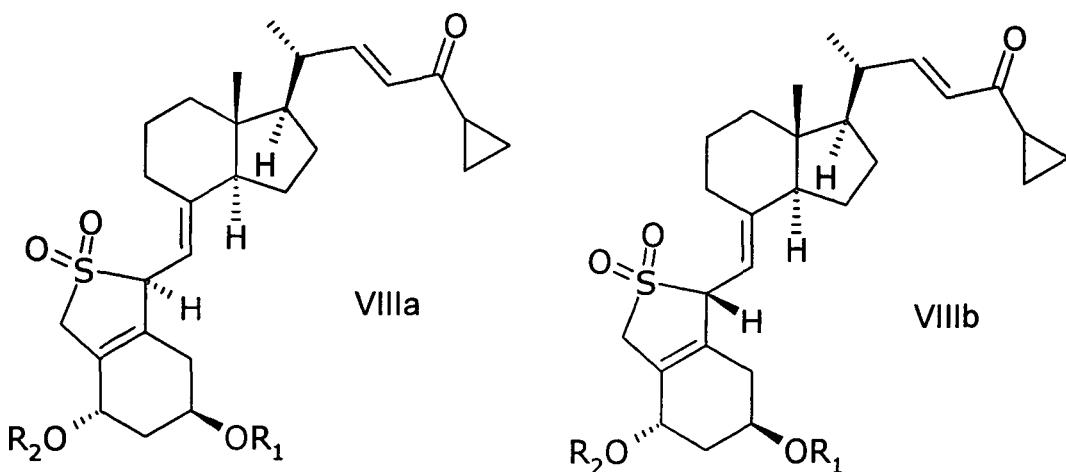
worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,

in Gegenwart einer Base,

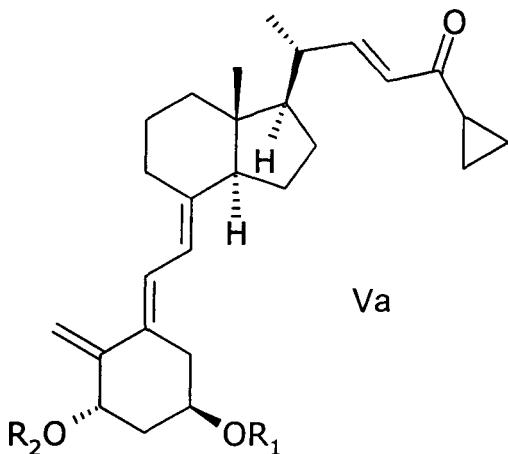
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur VIIIa und/oder VIIIb,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt;

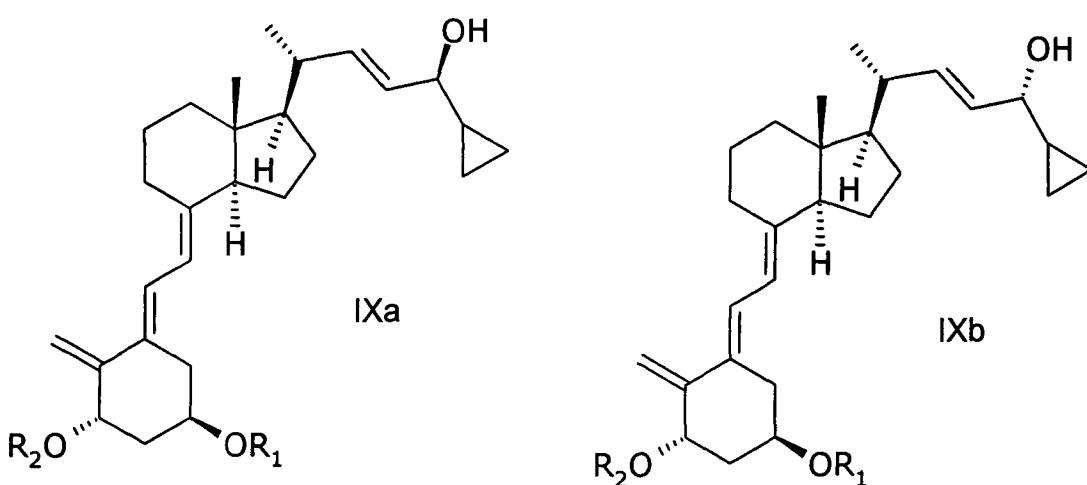
(ii) Erwärmen der Verbindungen der allgemeinen Struktur VIIia und/oder VIIib oberhalb von 60 °C in Gegenwart einer Base,

was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt;

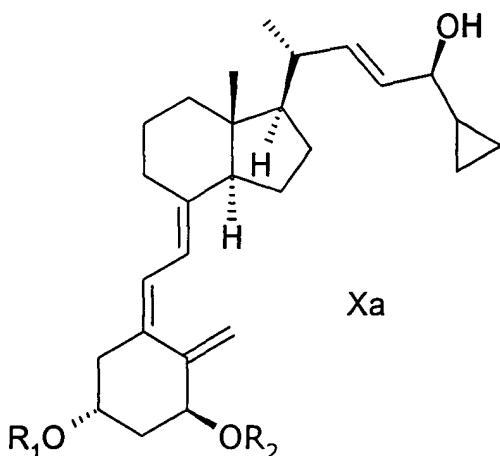
(iii) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind;

(iv) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb;

(v) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,



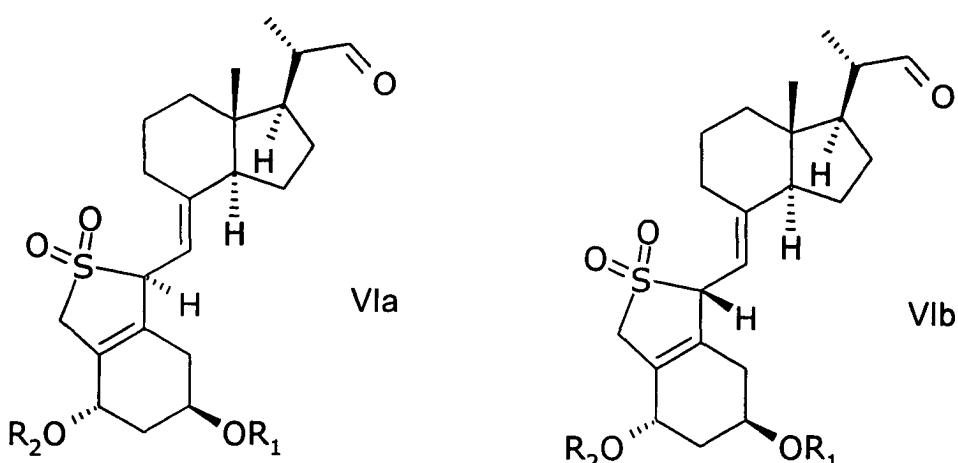
worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind:

(vi) falls R_1 und R_2 wie oben definiert sind, Entfernen der Hydroxylgruppe(n) R_1 und/oder R_2 der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa um Calcinotriol zu bilden; und

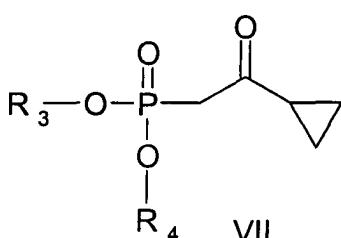
(vii) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

13. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur Vla und/oder Vlb



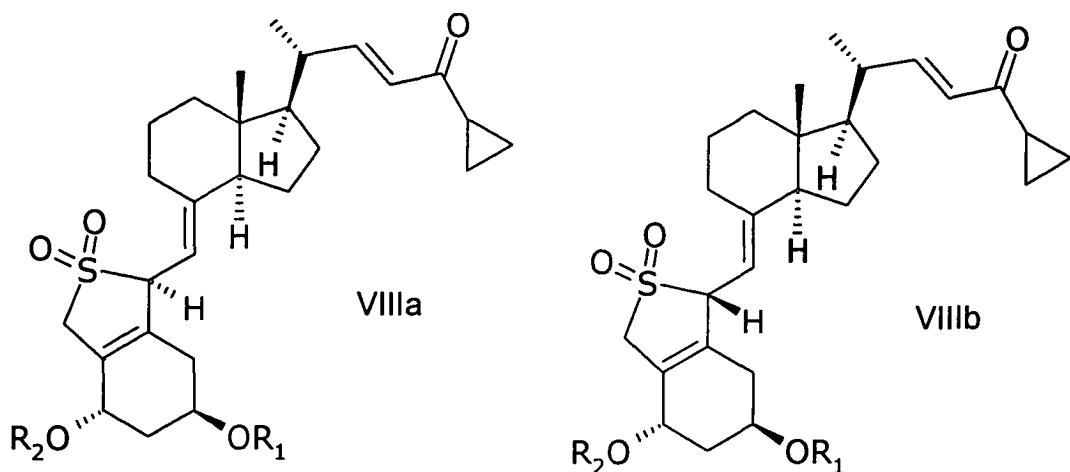
worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII.



worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy.

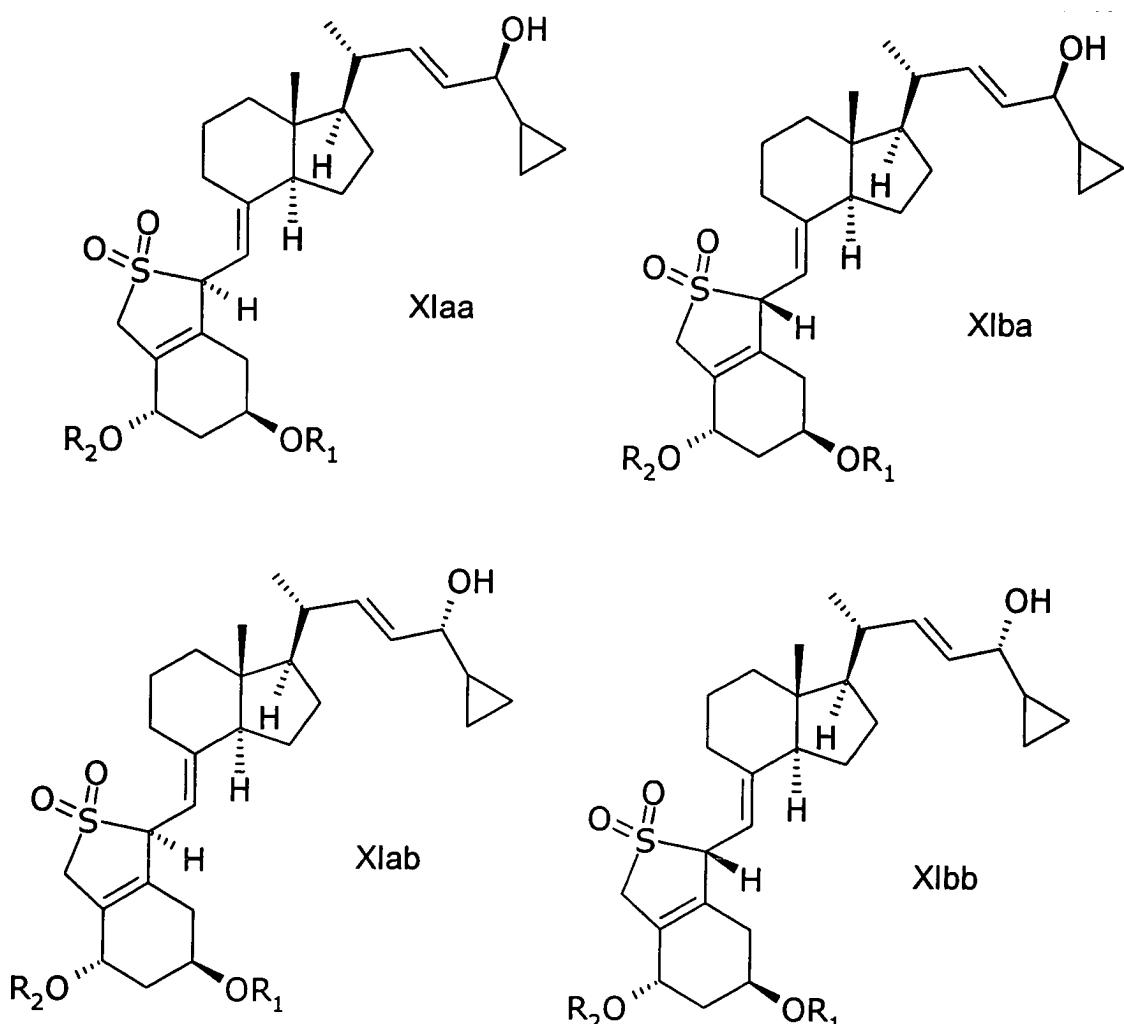
boxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base

in Gegenwart einer Base, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur VIIIa und/oder VIIIb



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt;

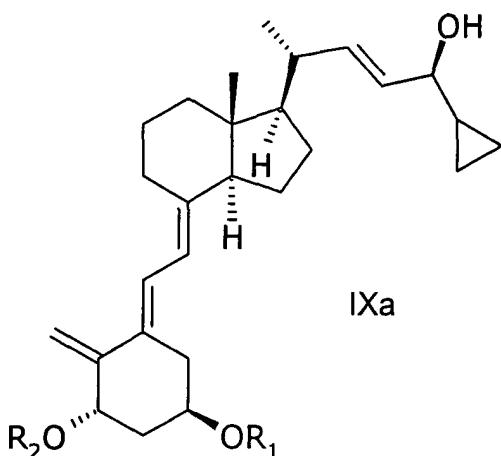
(ii) Reduzieren der Verbindungen der allgemeinen Struktur VIIia und/oder VIIib mit einem geeigneten Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIaa und/oder XIba oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur XIaa und/oder XIba und XIab und/oder XIbb,



worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, ergibt;

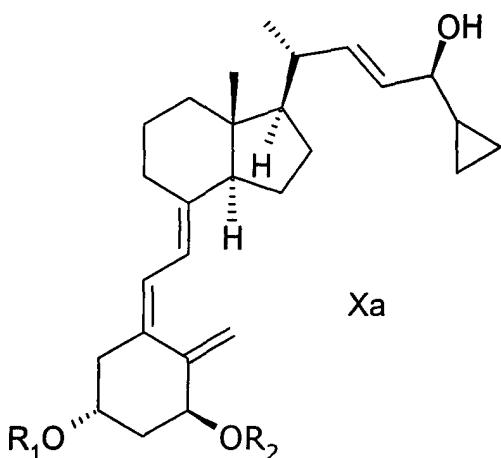
(iii) wahlweises Abtrennen der Verbindungen der allgemeinen Struktur XIaa und/oder XIba aus dem Reaktionsgemisch;

(iv) Erwärmen der Verbindungen der allgemeinen Struktur XIaa und/oder XIba oberhalb von 60 °C in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXa,



worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind, ergibt;

- (v) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Formel IXa aus dem Reaktionsgemisch;
- (vi) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,

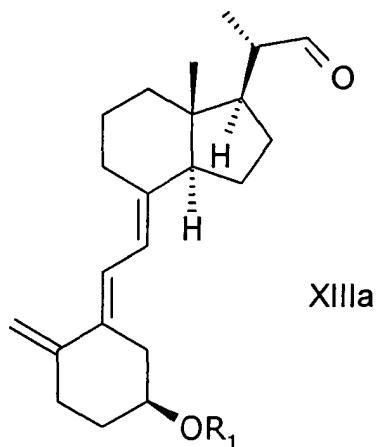


worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind;

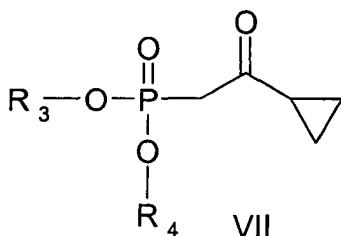
- (vii) falls R₁ und/oder R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und/oder R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und
 - (viii) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt,
- wobei die Schritte (vi) und (vii) in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden können.

14. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

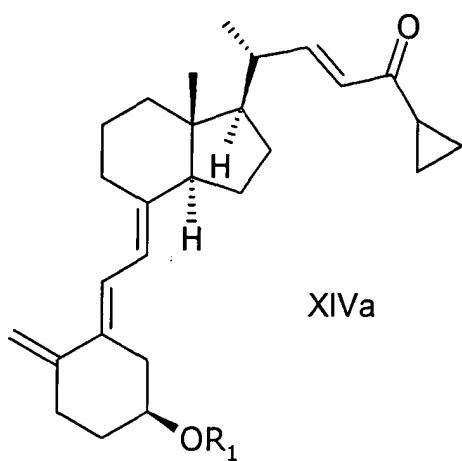
- (i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur XIIIa,



worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,

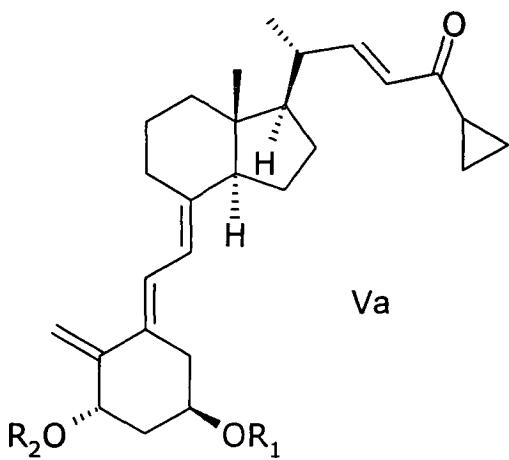


worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa,



worin R₁ wie oben definiert ist, ergibt;

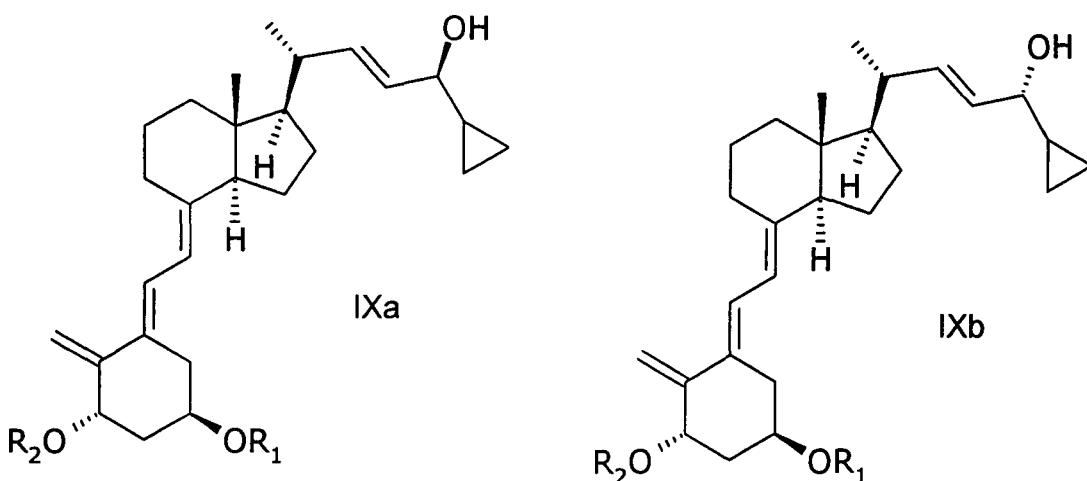
(ii) Hydroxylieren der Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa mit einem geeigneten Hydroxylierungssagens,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va,



worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe und R₂ für Wasserstoff steht, ergibt;

(iii) Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht und R₂ für Wasserstoff steht, mit einem geeigneten Schutzagens,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, ergibt;

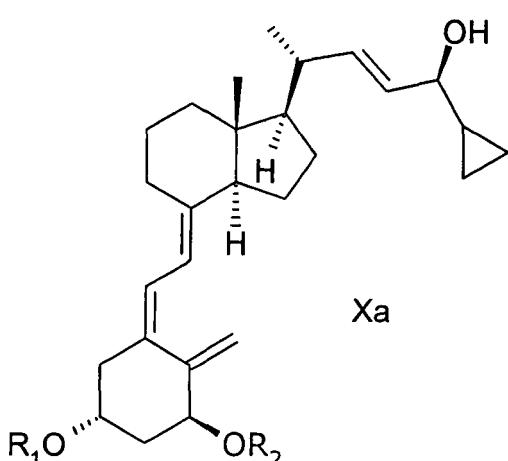
(iv) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Reduktionsmittel,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb,



worin R₁ und worin R₂ wie oben definiert sind, ergibt;

(v) Wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb;

(vi) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,



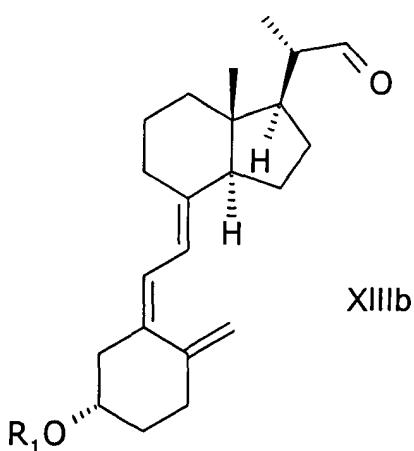
worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind;

(vii) falls R₁ und/oder R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und/oder R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und

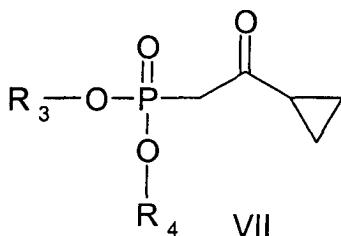
(viii) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

15. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur XIIIb,

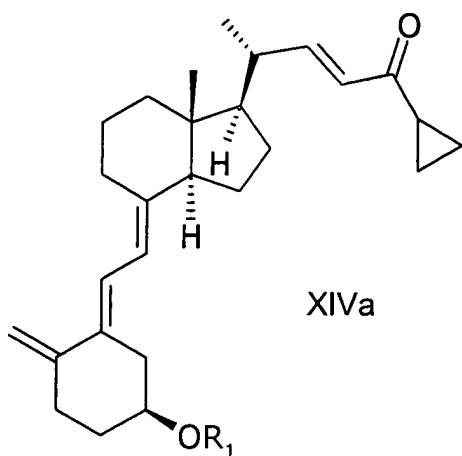


worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



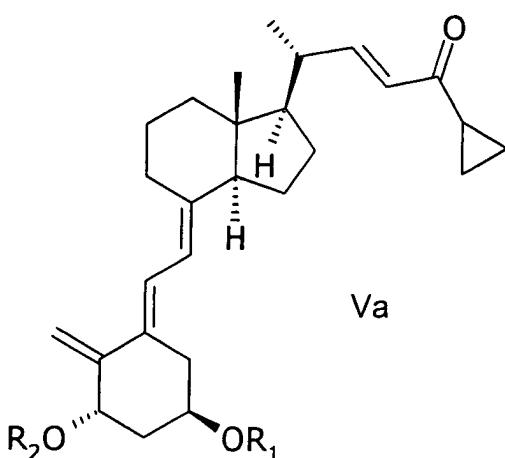
worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIVb, worin R₁ wie oben definiert ist, ergibt;

(ii) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur XIVb zur Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa,



worin R₁ wie oben definiert ist;

(iii) Hydroxylieren der Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa mit einem geeigneten Hydroxylierungsmittel,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va,

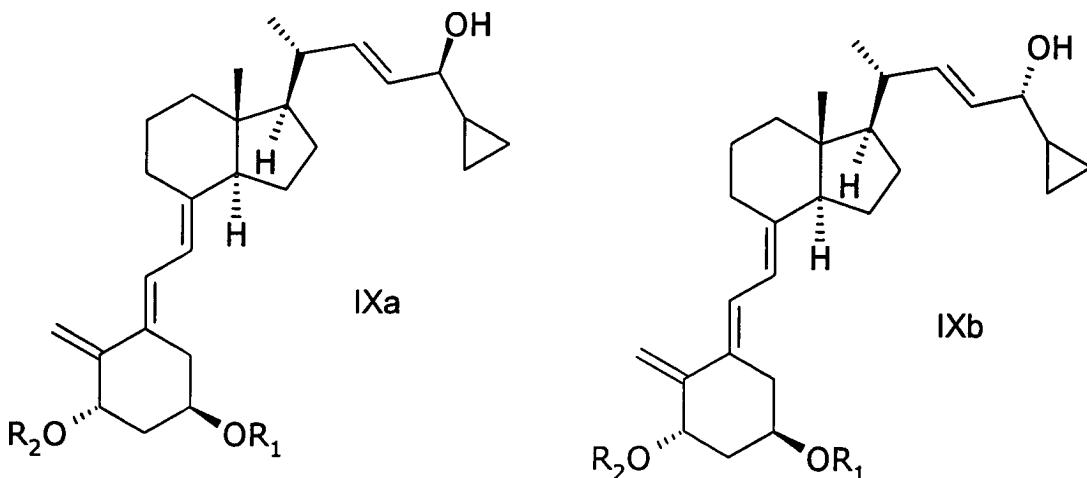


worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe und R₂ für Wasserstoff steht, ergibt;

(iv) wahlweises Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht und R₂ Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Schutzagens, was eine Verbindung der allgemeinen Formel Va ergibt, worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für eine Hydroxyschutzgruppe stehen;

(v) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine

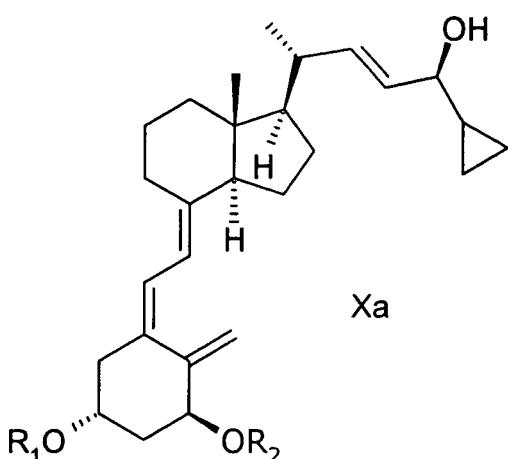
Verbindung der allgemeinen Struktur IXa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb ergibt,



worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind;

(vi) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb;

(vii) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,



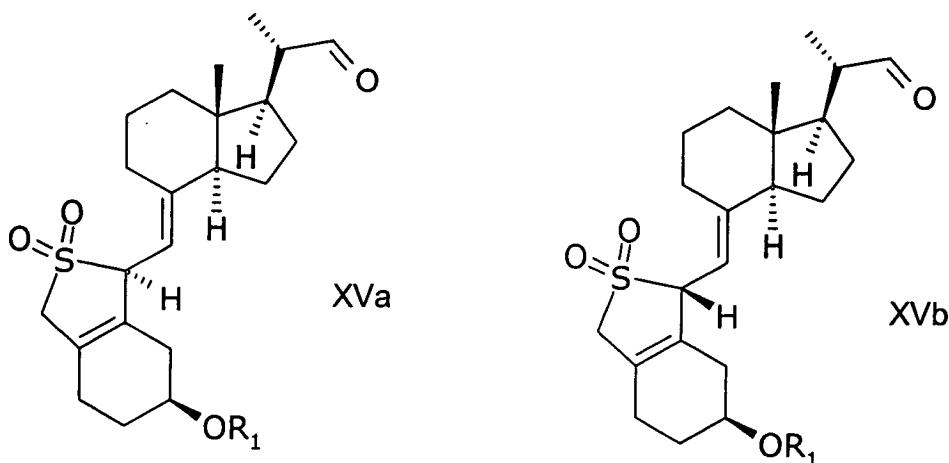
worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind,

(viii) falls R₁ und/oder R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und/oder R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und

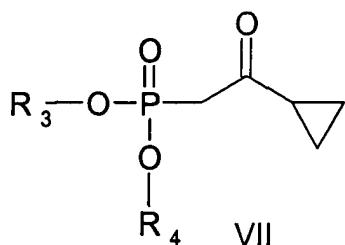
(ix) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

16. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

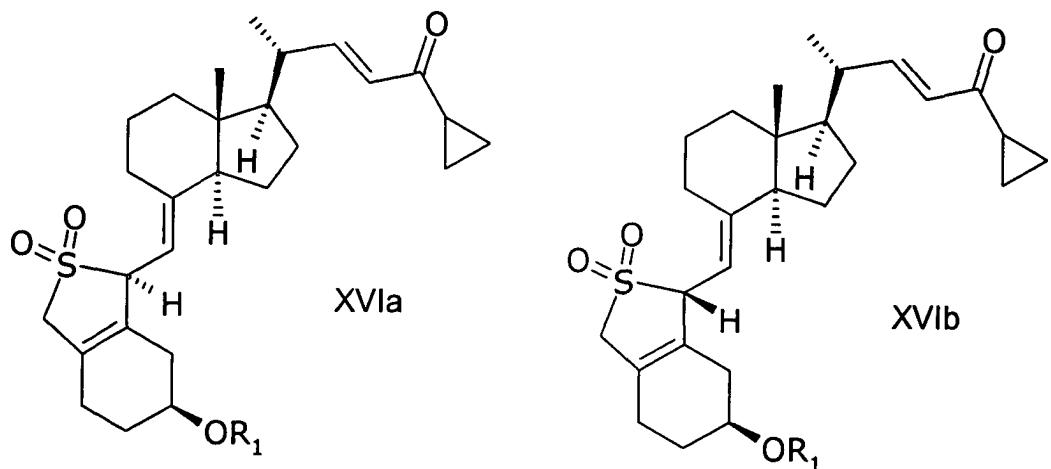
(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur XVa und/oder XVb,



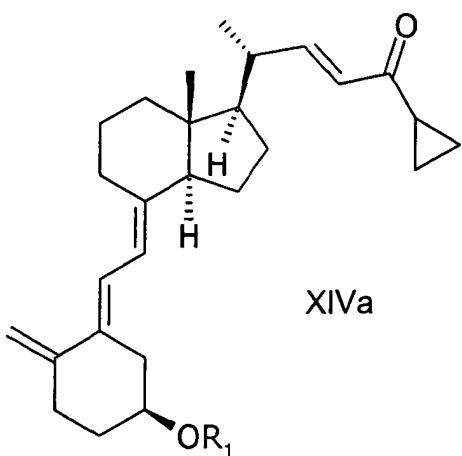
worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,
in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XVIa und/oder XVIb,

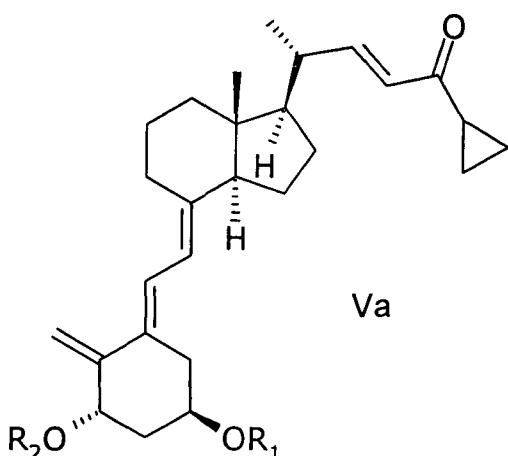


worin R₁ wie oben definiert ist, ergibt;
(ii) Erwärmen der Verbindungen der allgemeinen Struktur XVIa und/oder XVIb oberhalb von 60 °C in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa,



worin R_1 wie oben definiert ist, ergibt;

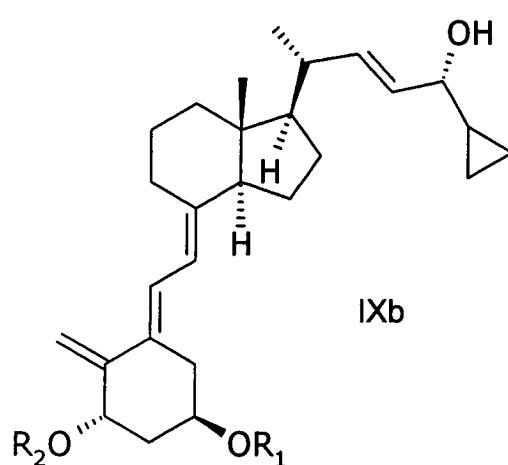
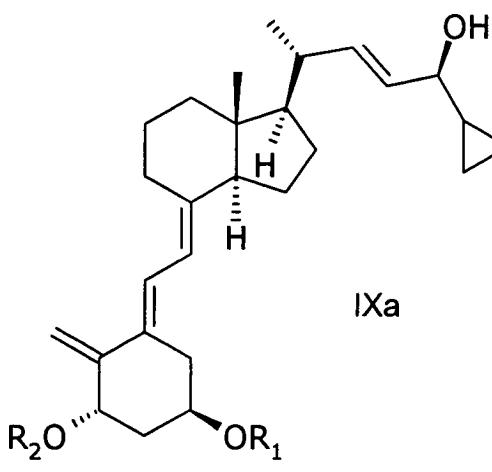
(iii) Hydroxylieren der Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa mit einem geeigneten Hydroxylierungsgens, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va,



worin R_1 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht und R_2 Wasserstoff ist, ergibt;

(iv) wahlweises Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin R_1 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht und R_2 Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Schutzagens, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, ergibt;

(v) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur IXa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur IXa und IXb ergibt,

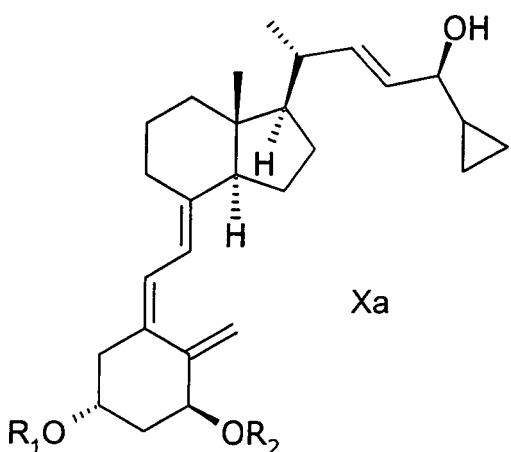


worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind;

(vi) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa aus dem Gemisch der Verbindungen

der allgemeinen Struktur IXa und IXb;

(vii) Photoisomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur IXa zur Verbindung der allgemeinen Struktur Xa,



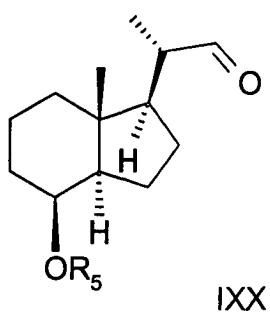
worin R₁ und R₂ wie oben definiert sind;

(vii) falls R₁ und/oder R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und/oder R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur Xa, um Calcipotriol zu bilden; und

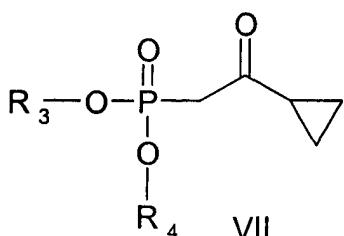
(viii) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

17. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur IX,



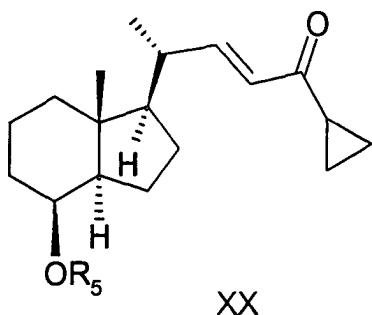
worin R₅ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
mit einem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII,



worin R₃ und R₄ gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy,

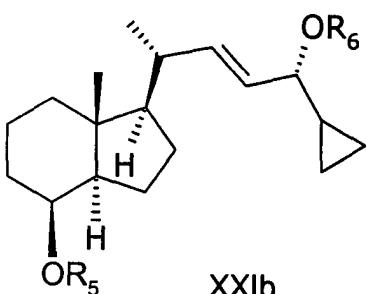
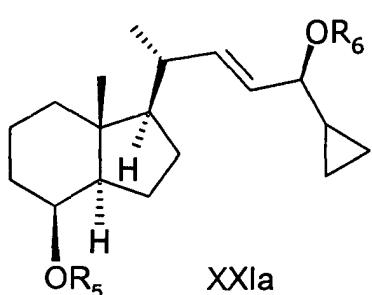
in Gegenwart einer Base,

was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XX,



worin R_5 wie oben definiert ist, ergibt;

(ii) Reduzieren der Verbindung der allgemeinen Struktur XX mit einem geeigneten Reduktionsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa oder ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur XXIa und XXIb,



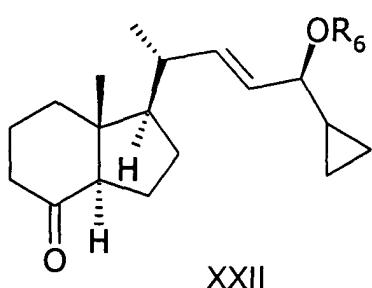
worin R_5 wie oben definiert ist und R_6 Wasserstoff ist, ergibt;

(iii) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa aus dem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur XXIa und XXIb;

(iv) Schützen der Allylhydroxygruppe der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa mit einem geeigneten Hydroxyschutzreagens, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa, worin R_6 für eine Hydroxyschutzgruppe steht und R_5 wie oben definiert ist, ergibt;

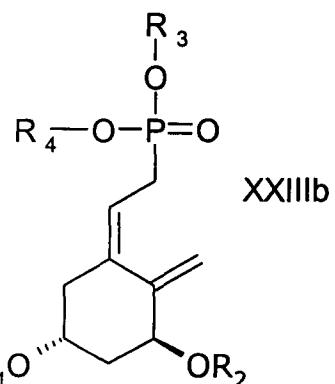
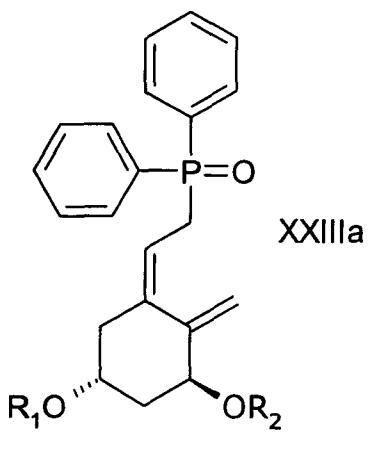
(v) falls R_5 nicht Wasserstoff ist, Abtrennen der Hydroxyschutzgruppe R_5 der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa, worin R_5 Wasserstoff ist, ergibt;

(vi) Oxidieren der Hydroxygruppe der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa mit einem geeigneten Oxidationsmittel, was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XXII,

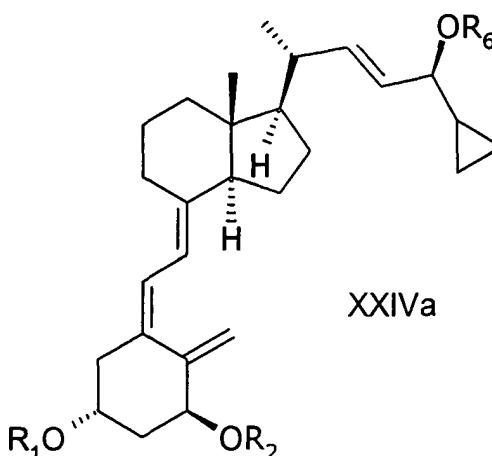


worin R_6 wie oben definiert ist, ergibt;

(vii) Kopplung der Verbindung der allgemeinen Struktur XXII mit einem Wittig-Reagens XXIIIa oder einem Wittig-Horner-Reagens XXIIIb,



worin R₁ und R₂ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen und R₃ und R₄ wie oben definiert sind; in Gegenwart einer Base,
was eine Verbindung der allgemeinen Struktur XXIVa,



worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen und R₆ wie oben definiert ist, ergibt;

(viii) falls R₆ nicht Wasserstoff ist, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe R₆ der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIVa;

(ix) wahlweises Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIVa;

(x) falls R₁ und R₂ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) R₁ und R₂ der Verbindung der allgemeinen Struktur XXIVa, um Calcipotriol zu bilden; und

(xi) wahlweises Kristallisieren des Calcipotriols aus einem Gemisch eines organischen Lösungsmittels und Wasser, was Calcipotriol-Monohydrat ergibt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei R₃ und R₄ (C₁-C₆)-Alkyl sind.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei R₃ und R₄ Methyl oder Ethyl sind.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei R₁ und R₂ Wasserstoff oder Alkylsilyl sind.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei R₁ und R₂ Wasserstoff oder tert-Butyldimethylsilyl sind.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 19, worin R₅ Triethylsilyl ist und R₃ und R₄ Methyl oder Ethyl sind.

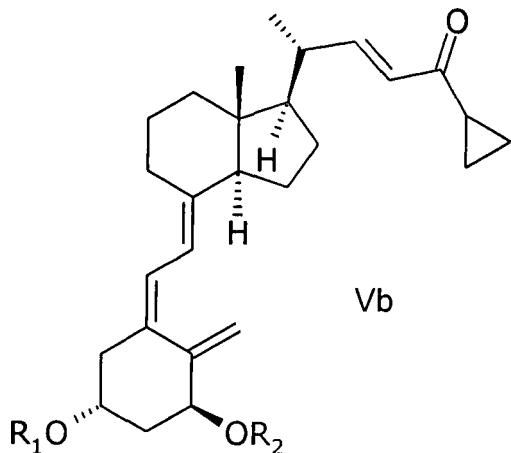
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei die Umsetzung mit dem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII unter Phasentransferbedingungen durchgeführt wird.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei die Umsetzung mit dem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII unter Phasentransferbedingungen in einem Gemisch aus Toluol oder Xylool und Wasser mit

einem Tetraalkylammoniumhalogenid oder einem Tetraalkylammoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator und mit einem Alkalimetallhydroxid und/oder einem Tetraalkylammoniumhydroxid als Base durchgeführt wird.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, wobei die Umsetzung mit dem Phosphonat der allgemeinen Struktur VII bei einer Temperatur von 10 °C bis 50 °C durchgeführt wird.

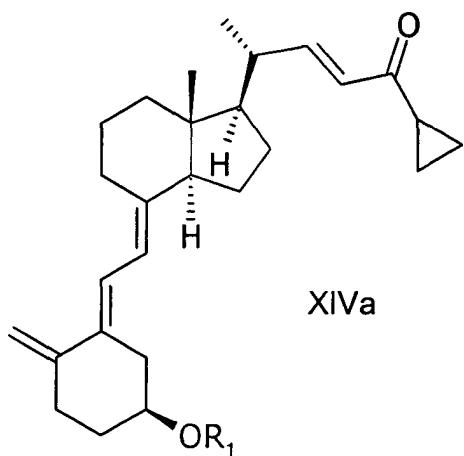
26. Verbindung der allgemeinen Struktur Vb,



worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und jeweils für eine Hydroxyschutzgruppe stehen, oder R₁ für Wasserstoff und R₂ für eine Hydroxyschutzgruppe steht, oder R₂ für Wasserstoff und R₁ für eine Hydroxyschutzgruppe steht.

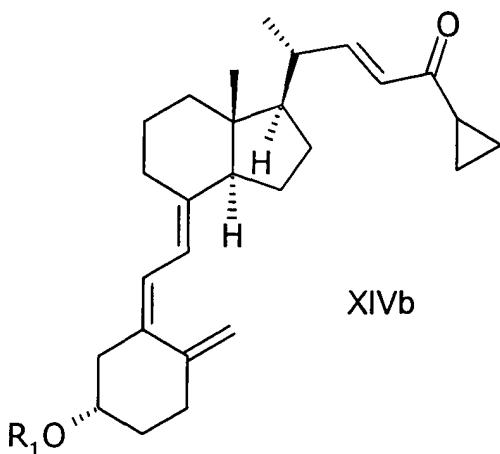
27. 20(R),1(S),3(R)-Bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-20-(3'-cyclopropyl-3'-oxoprop-1'(E)-enyl)-9,10-secopregn-5(Z),7(E),10(19)-trien.

28. Verbindung der allgemeinen Struktur XIVa,



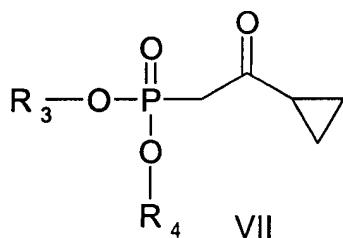
worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht, mit der Maßgabe, dass R₁ nicht tert-Butyldimethylsilyl sein kann.

29. Verbindung der allgemeinen Struktur



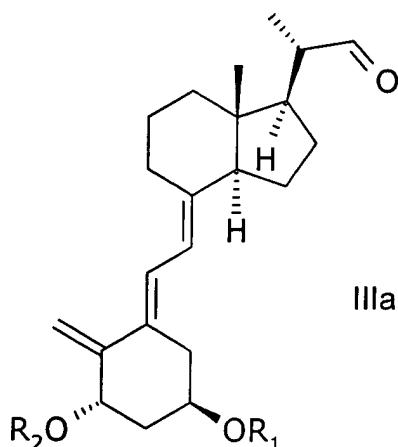
worin R_1 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht.

30. Verbindung der allgemeinen Struktur VII,



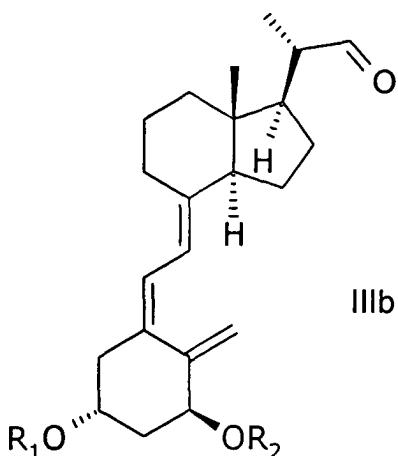
worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht (2-Cyclopropyl-2-oxoethyl)phosphonsäurediethylester ist.

31. Verbindung der allgemeinen Struktur IIIa,



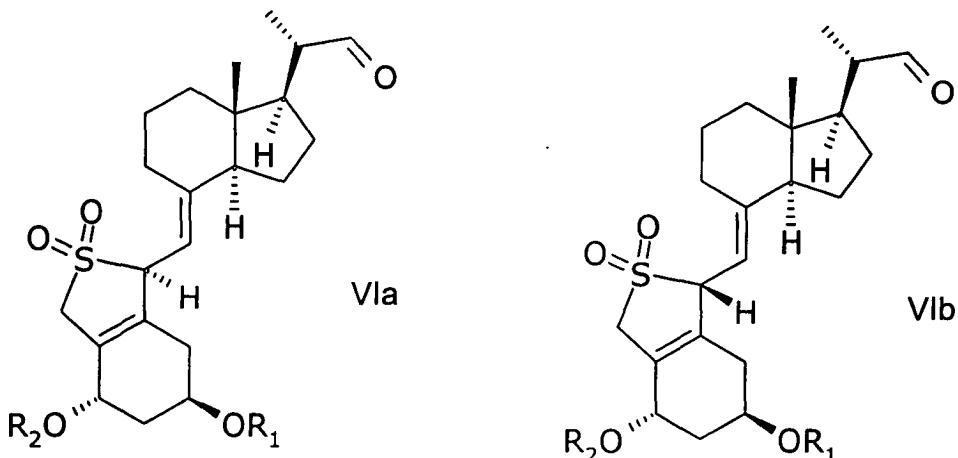
worin R_1 und R_2 gleich und verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit den Maßgaben, dass R_1 und R_2 nicht beide tert-Butyldimethylsilyl, tert-Butyldiphenylsilyl oder Triisopropylsilyl sein können; mit der weiteren Maßgabe, dass R_1 nicht tert-Butyldiphenyl sein kann, falls R_2 tert-Butyldimethylsilyl ist.

32. Verbindung der allgemeinen Struktur IIIb,



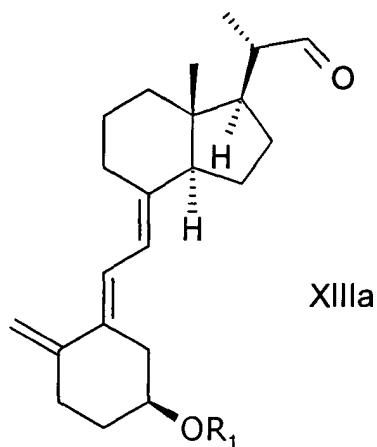
worin R_1 für eine Hydroxyschutzgruppe steht und R_2 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht; oder R_1 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht und R_2 für eine Hydroxyschutzgruppe steht, Acetyl ausgenommen; mit der Maßgabe, dass R_1 und R_2 nicht beide tert-Butyldimethylsilyl sein können.

33. Verbindung der allgemeinen Formel VIa oder VIb



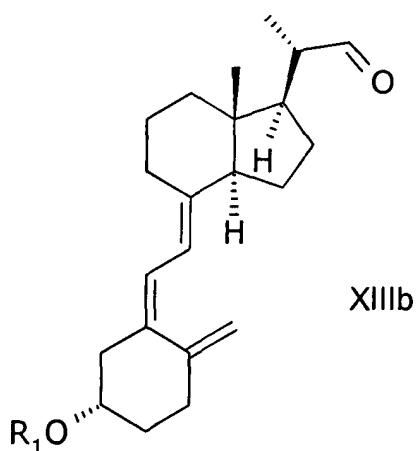
worin R_1 und R_2 gleich und verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit der Maßgabe, dass R_1 und R_2 nicht beide tert-Butyldimethylsilyl sein können.

34. Verbindung der allgemeinen Formel XIIIa.



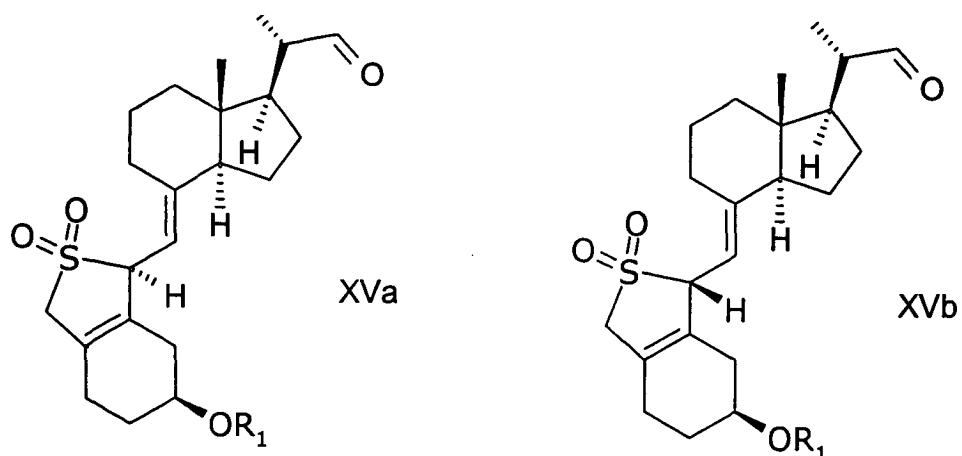
worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe steht, tert-Butyldimethylsilyl ausgenommen.

35. Verbindung der allgemeinen Struktur XIIIb,



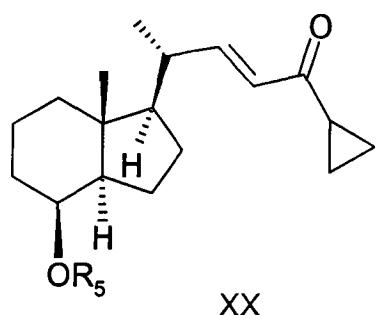
worin R₁ für eine Hydroxyschutzgruppe steht, tert-Butyldimethylsilyl ausgenommen.

36. Verbindung der allgemeinen Struktur XVa oder XVb,



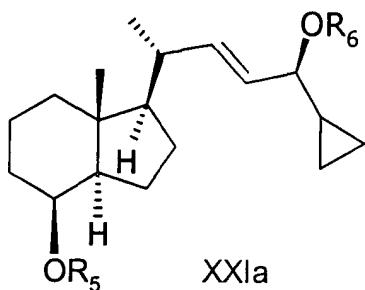
worin R₁ für eine Hydroxyschutzgruppe steht, terf-Butyldimethylsilyl, Triisopropylsilyl, Acetyl oder Triethylsilyl ausgenommen.

37. Verbindung der allgemeinen Struktur XX,



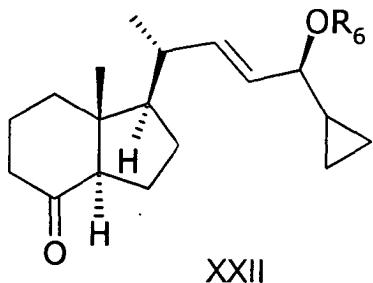
worin R₅ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht.

38. Verbindung der allgemeinen Struktur XXIa,



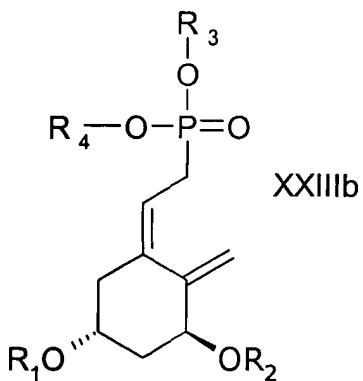
worin R_5 und R_6 gleich und verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, mit den Maßgaben, dass R_6 nicht tert-Butyldimethylsilyl ist, falls R_5 Wasserstoff ist, und R_6 nicht tert-Butyldimethylsilyl oder Wasserstoff ist, falls R_5 Benzoat ist.

39. Verbindung der allgemeinen Struktur XXII,



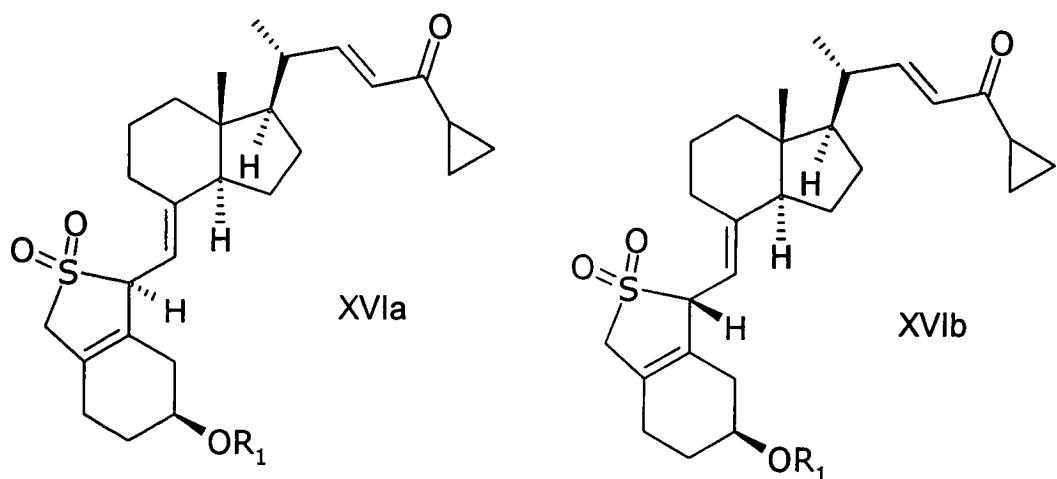
worin R_6 für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht, tert-Butyldimethylsilyl ausgenommen.

40. Verbindung der allgemeinen Struktur XXIIIb,



worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen, und worin R_3 und R_4 gleich und verschieden sind und für Alkyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl oder Aryl stehen, wobei jeder Rest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Haloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Aryl, Oxo, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Halogen, Alkoxy, Carboxy, Sulfo oder Hydroxy.

41. Verbindung der allgemeinen Struktur XVIa oder XVIb,



worin R₁ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht.

42. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 26 bis 41 als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat.

43. Verwendung von (2-Cyclopropyl-2-oxoethyl)posphonsäurediethylester bei der Herstellung von Calcipotriol.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen