(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 05 706 821 T1** 2008.02.07

(12) # Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 730 108**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK2005/000161**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 706 821.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/087719**
(86) PCT-Anmeldetag: **10.03.2005**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.09.2005**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **13.12.2006**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **07.02.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***C07C 401/00*** (2006.01)
***C07D 333/72*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

| | | |
|---|---|---|
| **553962 P** | **18.03.2004** | **US** |
| **200400454** | **22.03.2004** | **DK** |

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

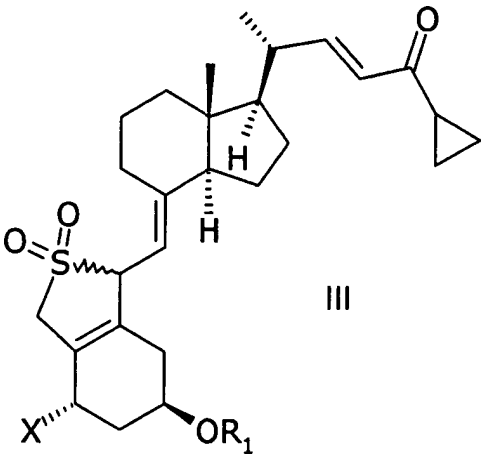
(74) Vertreter:
**derzeit kein Vertreter bestellt**

(72) Erfinder:
**SABROE, Thomas Peter, DK-2830 Virum, DK;**
**CALVERLEY, Marin, John, DK-2730 Herlev, DK**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

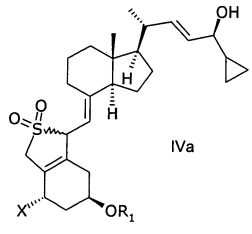
(54) Bezeichnung: **STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON VITAMIN-D-ANALOGA**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Struktur III,

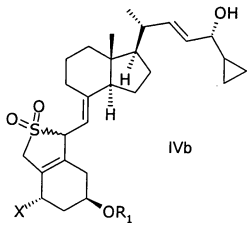


III

worin X entweder für Wasserstoff oder $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
in einem inerten Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel oder mit einem Reduktionsmittel in der Gegenwart eines chiralen Hilfsstoffs,
zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb,



IVa

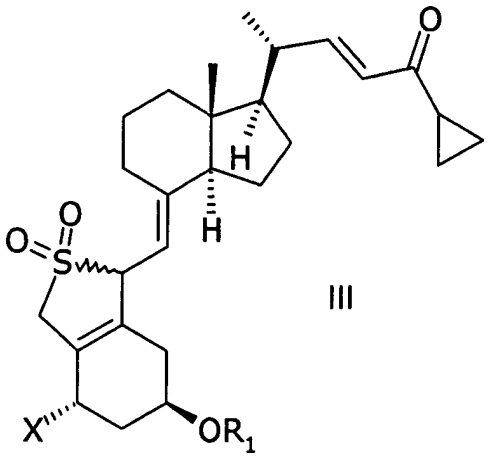


IVb

welches mit IVa angereichert ist, worin X, $R_1$, und $R_2$ wie obenstehend definiert sind.

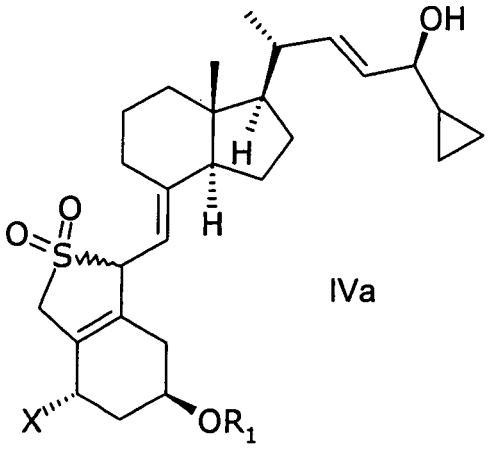
**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Struktur III,

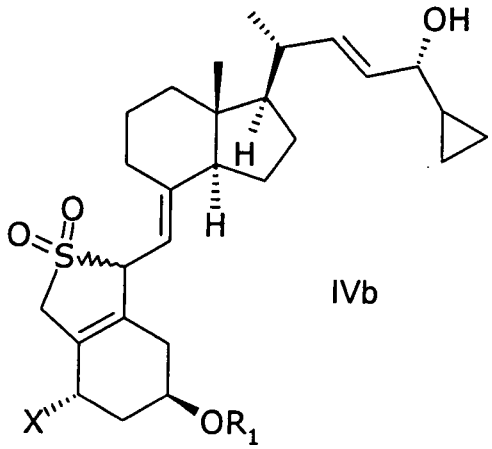


III

worin X entweder für Wasserstoff oder $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
in einem inerten Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel oder mit einem Reduktionsmittel in der Gegenwart eines chiralen Hilfsstoffs,
zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb,



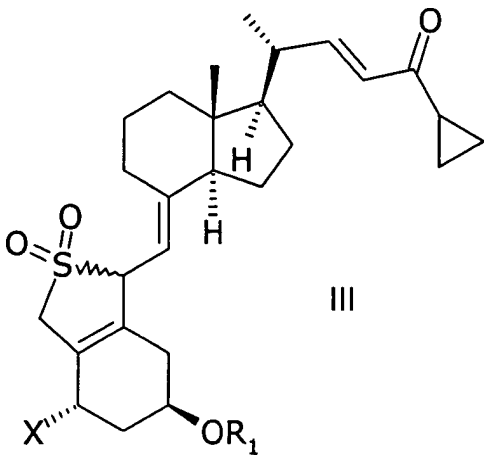
IVa



IVb

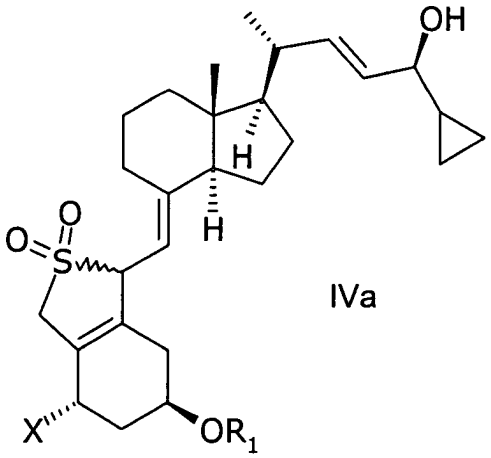
welches mit IVa angereichert ist, worin X, $R_1$, und $R_2$ wie obenstehend definiert sind.

2. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol {(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secocho-la-5,7,10(19),22-tetraen-1α-3β-24-triol} oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
(a) Reduzieren einer Verbindung der allgemeinen Struktur III,

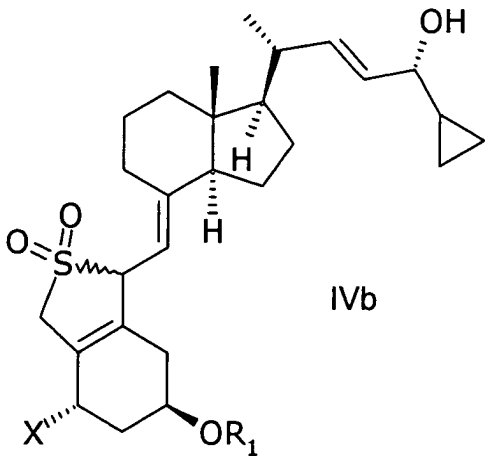


III

worin X für $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
in einem inerten Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel oder mit einem Reduktionsmittel in der Gegenwart eines chiralen Hilfsstoffs,
zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb, welches mit IVa angereichert ist,

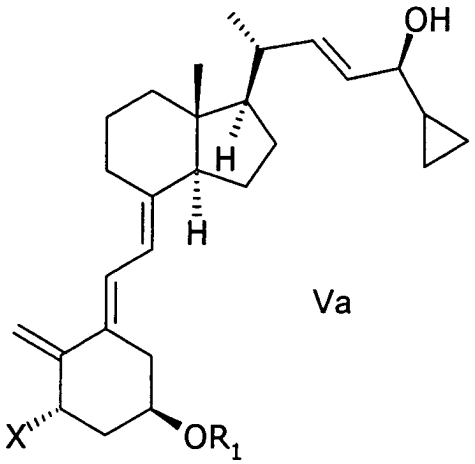


IVa

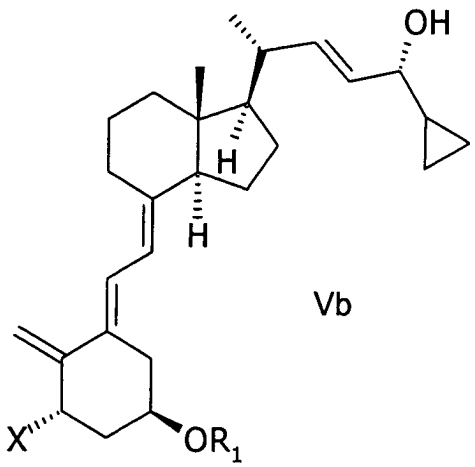


IVb

worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind;
(b) Umsetzen eines Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb, welches mit IVa angereichert ist, in Gegenwart einer Base zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur Va und Vb, welches mit Va angereichert ist,



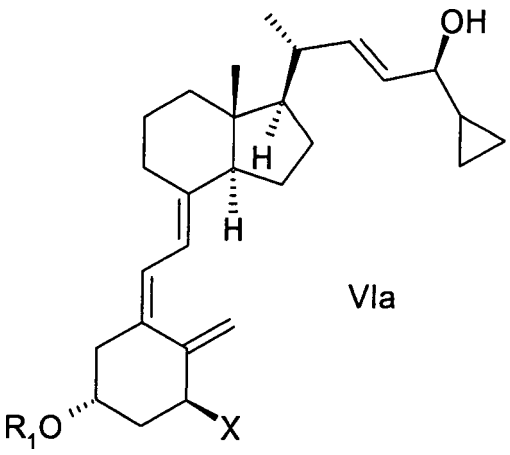
Va



Vb

worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind;
(c) Abtrennen der Verbindung mit der allgemeinen Struktur Va vom Gemisch der Verbindungen der allgemei-

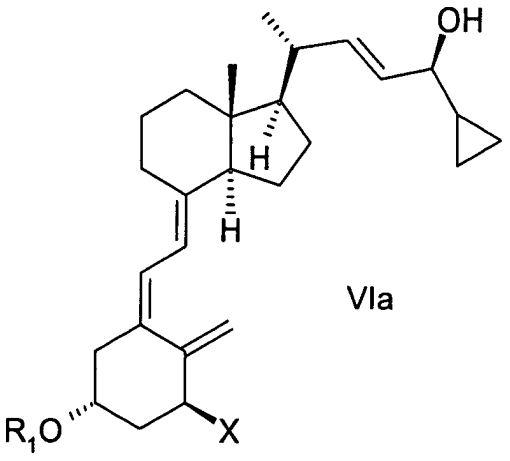
nen Struktur Va und Vb, welches mit Va angereichert ist,
worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind;
(d) Isomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur VIa,



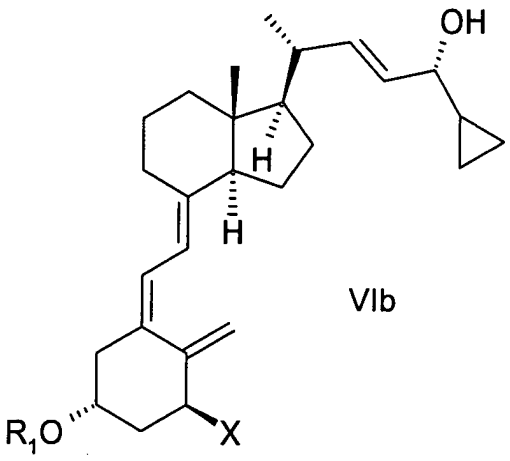

VIa

worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind; und
(e) wenn $R_1$ und/oder $R_2$ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe(n) $R_1$ und/oder $R_2$ der Verbindung der allgemeinen Struktur VIa, um Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat zu bilden.

3. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die Schritte (a)–(b) nach Anspruch 2 und die weiteren folgenden Schritte umfasst:
(f) Isomerisieren des Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Struktur Va und Vb, worin X, $R_1$ und $R_2$ wie in Anspruch 2 definiert sind, welches mit Va angereichert ist, zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur VIa und VIb, welches mit VIa angereichert ist,



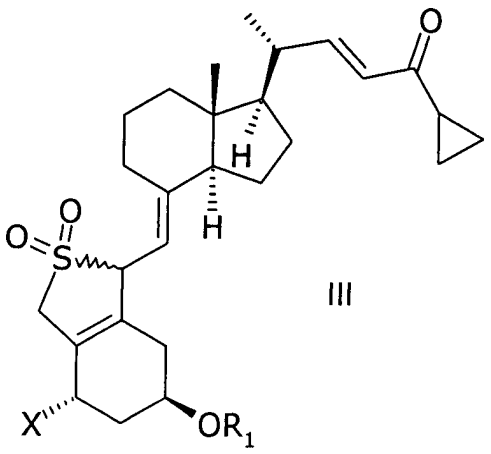

VIa




VIb

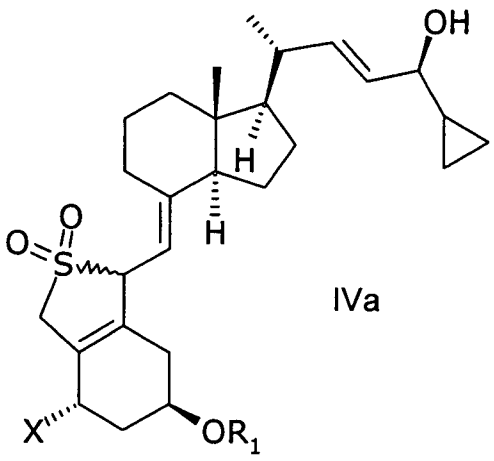
worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind;
(g) Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur VIa vom Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Struktur VIa und VIb, welches mit VIa angereichert ist, worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind;
h) wenn $R_1$ und/oder $R_2$ nicht Wasserstoff sind, Entfernen der Hydroxyschutzgruppen $R_1$ und/oder $R_2$ der Verbindung der allgemeinen Struktur VIa, um Caicipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat zu bilden.

4. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol {(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1α-3β-24-triol} oder Caicipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
(j) Reduzieren einer Verbindung der allgemeinen Struktur III,

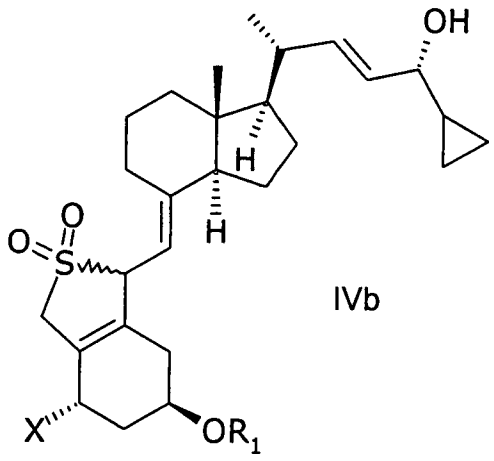


III

worin X für Wasserstoff steht,
und worin $R_1$ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht,
in einem inerten Lösungsmittel mit einem Reduktionsmittel oder mit einem Reduktionsmittel in der Gegenwart eines chiralen Hilfsstoffs zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb, welches mit IVa angereichert ist,

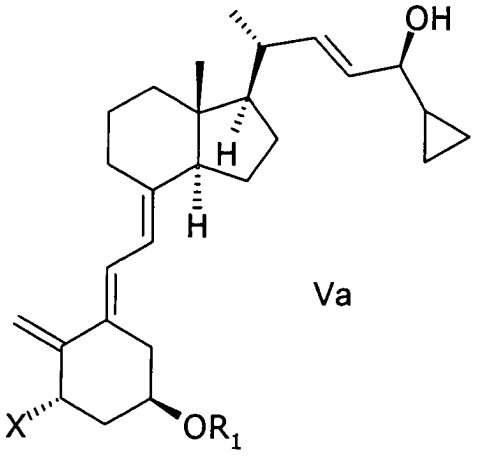


IVa

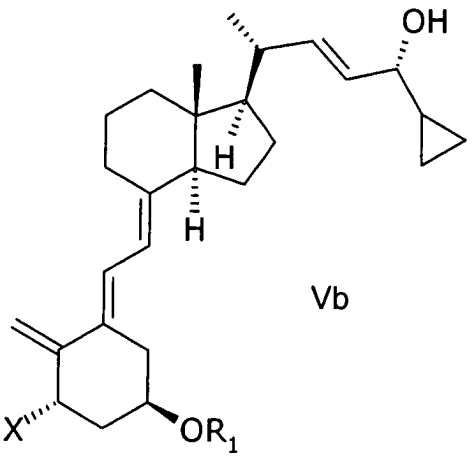


IVb

worin X und $R_1$ wie obenstehend definiert sind;
(k) Umsetzen eines Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb, welches mit IVa angereichert ist, in der Gegenwart einer Base zu einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur Va und Vb, welches mit Va angereichert ist,



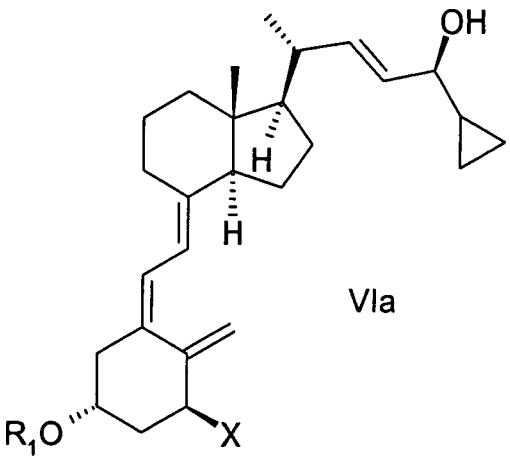
Va



Vb

worin X und $R_1$ wie obenstehend definiert sind;
(l) Abtrennen der Verbindung der allgemeinen Struktur Va von einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur Va und Vb, welches mit Va angereichert ist, worin X und $R_1$ wie obenstehend definiert sind;
(m) Hydroxylieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Hydroxylierungsmittel,

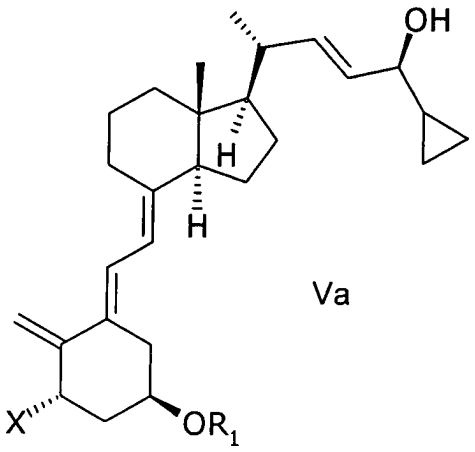
worin X und $R_1$ wie obenstehend definiert sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin X für $OR_2$ und $R_2$ für Wasserstoff steht, und worin $R_1$ wie obenstehend definiert ist;
(o) Isomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur VIa,




VIa

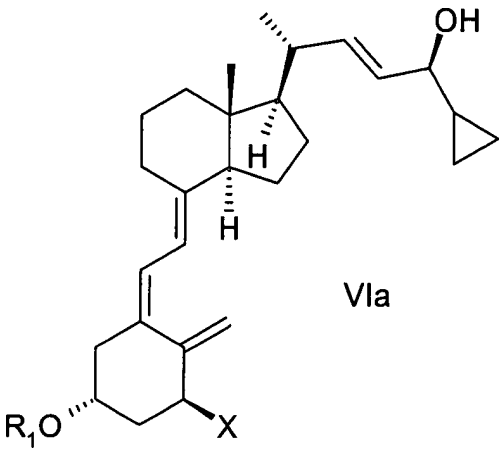
worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind; und
(p) wenn $R_1$ nicht Wasserstoff ist, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe $R_1$ der Verbindung der allgemeinen Struktur VIa, um Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat zu bilden.

5. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren die Schritte (j)–(l) nach Anspruch 4 und die weiteren folgenden Schritte umfasst:
(q) Schützen der C-24-Hydroxygruppe der Verbindung der allgemeinen Struktur Va,




Va

worin X für Wasserstoff und worin $R_1$ für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe steht, mit einer Hydroxyschutzgruppe;
(r) Hydroxylieren der C-24-Hydroxy-geschützten Verbindung der allgemeinen Struktur Va mit einem geeigneten Hydroxylierungsmittel, worin X und $R_1$ wie obenstehend definiert sind, zu einer C-24-Hydroxy-geschützten Verbindung der allgemeinen Struktur Va, worin X für $OR_2$ und $R_2$ Wasserstoff steht, und worin $R_1$ wie obenstehend definiert ist;
(s) Entfernen der C-24-Hydroxyschutzgruppe der Verbindung der allgemeinen Struktur Va;
(t) Isomerisieren der Verbindung der allgemeinen Struktur Va zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur VIa,




VIa

worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind; und
(u) wenn $R_1$ nicht Wasserstoff ist, Entfernen der Hydroxyschutzgruppe $R_1$ der Verbindung der allgemeinen Struktur VIa, um Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat zu bilden.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5, wobei der Reduzierungsschritt mit einem Reduktionsmittel in der Gegenwart eines chiralen Hilfstoffs durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, wobei das Reduktionsmittel ein Boranderivat ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Reduktionsmittel N,N-Diethylanilinboran, Borantetrahydrofuran oder Borandimethylsulfid ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, wobei der chirale Hilfsstoff ein chiraler 1,2-Aminoalkohol ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, wobei der chirale Hilfsstoff ein chirales cis-1-Amino-2-indanol-Derivat ist.

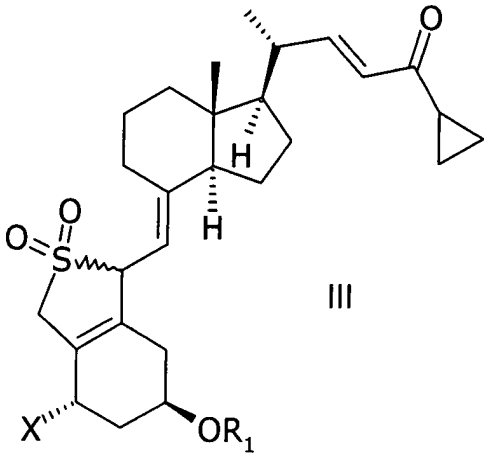
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, wobei der chirale Hilfsstoff (1S,2R)-(–)-cis-1-Amino-2-indanol ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, wobei das inerte Lösungsmittel Toluol, tert-Butylmethylether, Tetrahydrofuran oder ein Gemisch davon ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–12, wobei das Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb, welche man durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Struktur III erhält, ein molares Verhältnis von IVa : IVb von mindestens 56 : 44 hat.

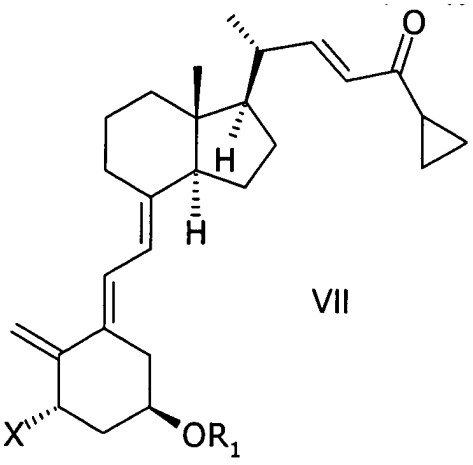
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–13, wobei der Reduktionsschritt bei einer Temperatur zwischen 10–20°C ausgeführt wird.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur III,

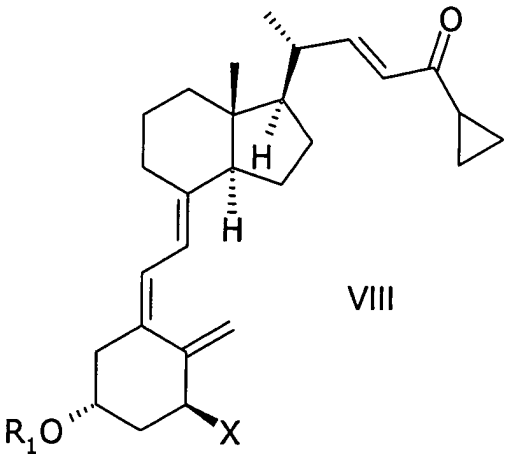



III

worin X entweder für Wasserstoff oder $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Struktur VII oder VIII,



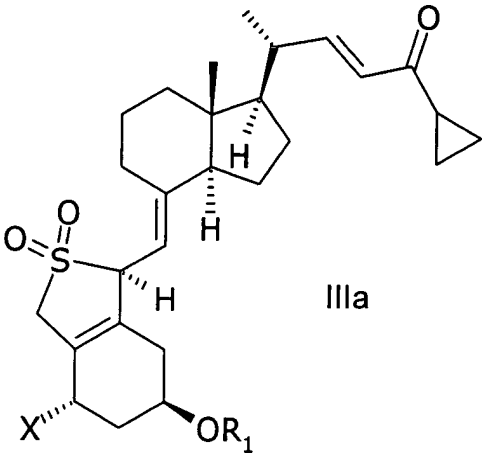
VII



VIII

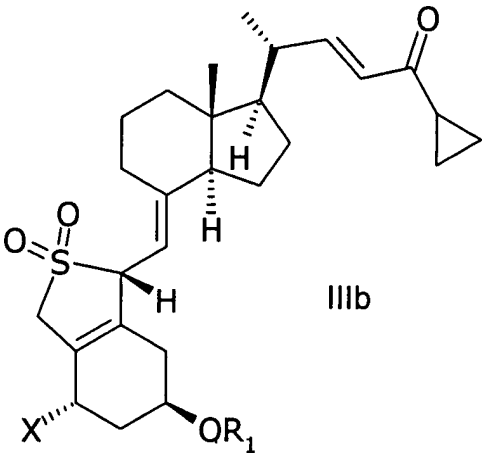
worin $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind,
mit Schwefeldioxid.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–15, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur III ein Epimer der allgemeinen Struktur IIIa ist.



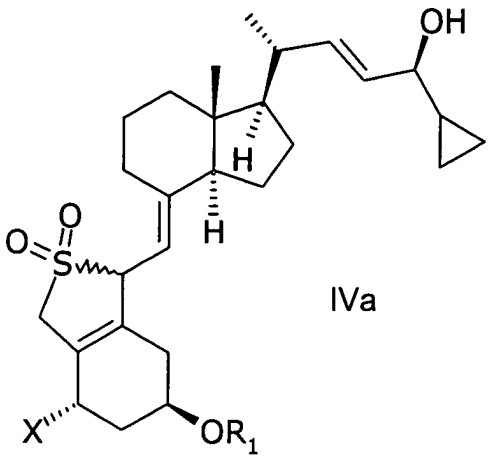
IIIa

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–15, wobei die Verbindung der allgemeinen Struktur III ein Epimer der allgemeinen Struktur IIIb ist.

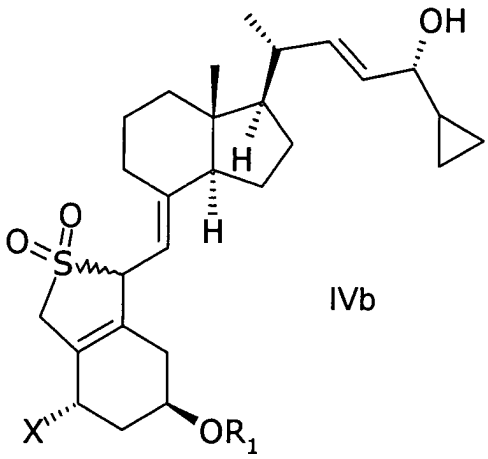


IIIb

18. Verfahren zur Umsetzung des Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Struktur IVa und IVb,

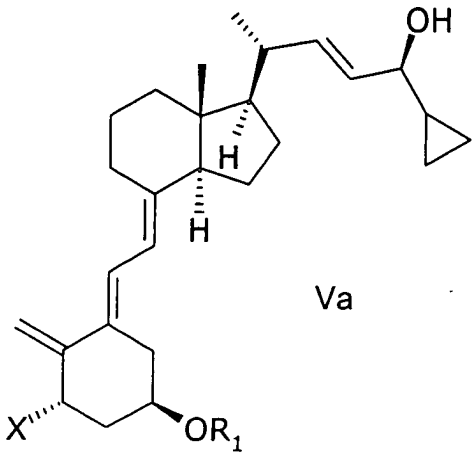



IVa

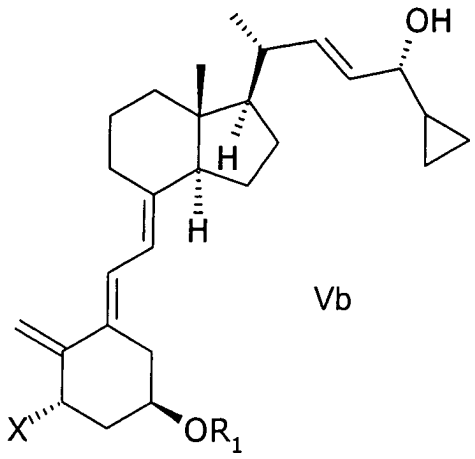



IVb

worin X entweder für Wasserstoff oder für $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen,
welches mit IVa angereichert ist, in der Gegenwart einer Base zu einem Gemisch von Verbindungen oder allgemeinen Struktur Va und Vb, welches mit Va angereichert ist,




Va




Vb

worin X, $R_1$ und $R_2$ wie obenstehend definiert sind.

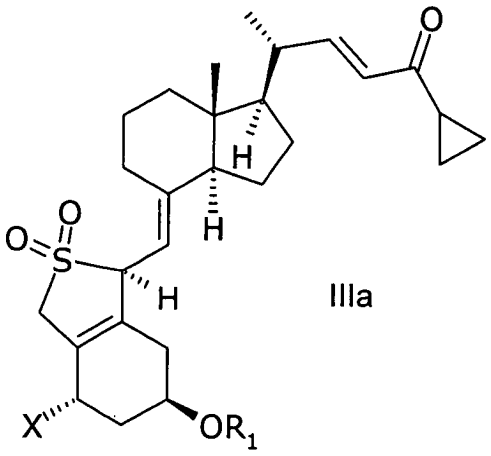
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–3, 15 oder 18, worin X für $OR_2$ steht.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–19, worin $R_1$ und/oder $R_2$ für Alkylsilyl stehen.

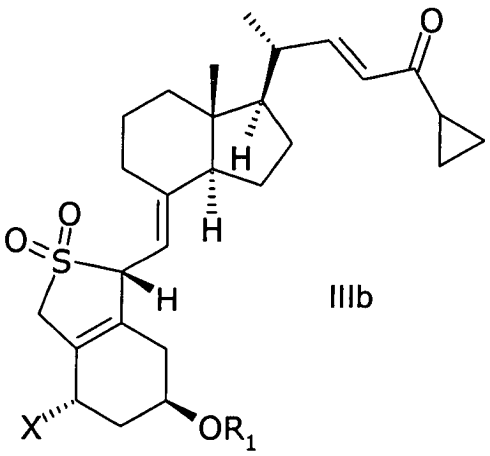
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–20, worin $R_1$ und/oder $R_2$ für tert-Butyldimethylsilyl stehen.

22. Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol {(5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1α-3β-24-triol} oder Calcipotriol-Monohydrat, wobei das Verfahren ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1–21 umfasst.

23. Verbindung der allgemeinen Struktur IIIa oder IIIb oder Gemische hiervon,



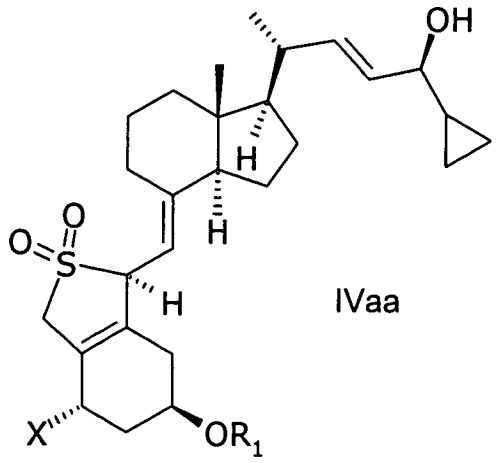
IIIa



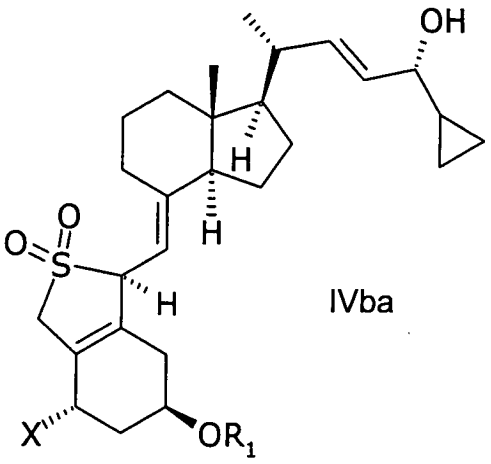
IIIb

worin X entweder für Wasserstoff oder $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen.

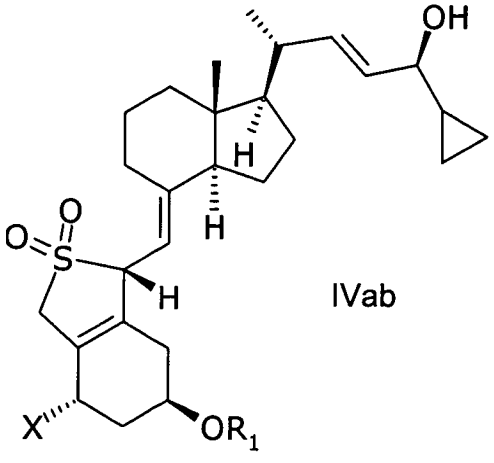
24. Verbindung der allgemeinen Struktur IVaa, IVab, IVba, IVbb, IVb oder Gemische davon,



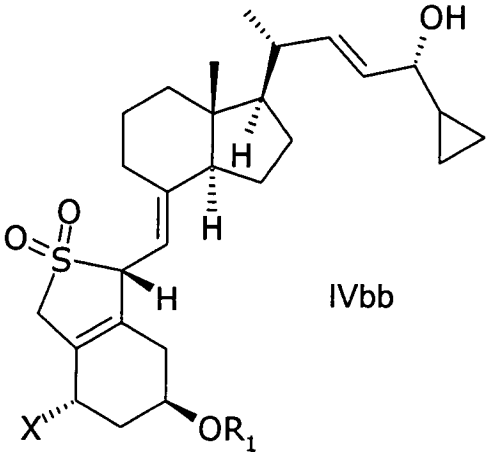
IVaa



IVba



IVab



IVbb

worin X entweder für Wasserstoff oder $OR_2$ steht,
und worin $R_1$ und $R_2$ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe stehen.

25. Verbindung nach Anspruch 23 oder 24, worin X für $OR_2$ steht.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 23–25, worin $R_1$ und $R_2$ für Alkylsilyl stehen.

27. Verbindung nach Anspruch 26, worin $R_1$ und $R_2$ für tert-Butyldimethylsilyl stehen.

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 23–25, worin $R_1$ und $R_2$ für Wasserstoff stehen.

29. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 23–28 als Zwischenprodukt in der Herstellung von Calcipotriol oder Calcipotriol-Monohydrat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen