CH 662572 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 662572 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 J 9/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 4413/86

(62) Teilgesuch von: 341/84

(22) Anmeldungsdatum: 18.04.1983

(30) Priorität(en): 26.05.1982 US 382055

(24) Patent erteilt: 15.10.1987

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1987

(73) Inhaber:
Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison/WI (US)

(72) Erfinder:
DeLuca, Hector F., Madison/WI (US)
Tanaka, Yoko, Madison/WI (US)
Ikekawa, Nobuo, Musashinoshi/Tokyo (JP)
Kobayashi, Yoshiro, Tokyo (JP)

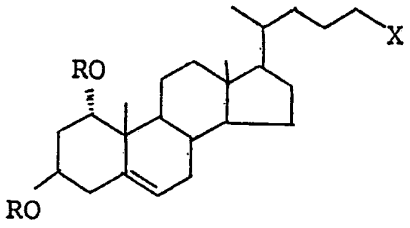
(74) Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

(54) Zur Herstellung von 26,26,26,27,27,27-Hexafluor-1alpha, 25-dihydroxycholesterin geeignete Steroide.

(57) Die Verbindungen, die in den Ansprüchen 1 bis 3 beschrieben werden, eignen sich als Zwischenprodukte zur Herstellung von 26,26,26,27,27,27-Hexafluor-1α,25-dihydroxycholesterin.

PATENTANSPRÜCHE

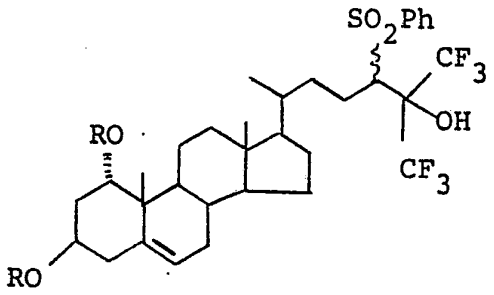
1. Verbindungen der Formel



worin R ein Wasserstoffatom, einen Acyl- oder Alkylsilylrest darstellt und X ausgewählt ist aus der Gruppe von Hydroxy, O-Acyl, O-Trityl, p-Touyl-sulfonyloxy, Halogen oder Phenylsulfonyl.

2. 25, 26, 27-Trinor-1α, 2β-epoxy-cholesta-4,6-dien-3-on-24-säuremethylester.

3. Verbindungen der Formel



worin R ein Wasserstoffatom, einen Acyl- oder Alkylsilylrest bedeutet.

Die Erfindung betrifft Verbindungen, gemäss Anspruch 1, 2 und 3, die leicht in eine Verbindung mit einer dem Vitamin D ähnlichen Aktivität überführt werden können.

Vitamin D_3 ist ein gut bekanntes Mittel zur Kontrolle der Calcium- und Phosphor-Homeostase. Im normalen Tier oder beim Menschen stimuliert diese Verbindung bekanntlich den intestinalen Calciumtransport.

Es ist nun ebenfalls gut bekannt, dass Vitamin D_3 in seine hydroxylierte Formen überführt werden muss, um wirksam zu sein. Beispielsweise wird das Vitamin zuerst in der Leber hydroxyliert, um das 25-Hydroxyvitamin D_3 zu bilden und wird weiter in der Niere hydroxyliert, um das 1α, 25-Dihydroxyvitamin D_3 oder das 24, 25-Dihydroxyvitamin D_3 zu erzeugen. Die 1α-hydroxylierte Form des Vitamins wird allgemein als die physiologisch aktive Form oder hormonale Form des Vitamins angesehen und als verantwortlich betrachtet für die sogenannten Vitamin D-ähnlichen Aktivitäten, wie Anstieg der intestinalen Absorption von Calcium und Phosphat, Mobilisierung von Knochenmineral und Rückhaltung von Calcium in den Nieren.

Seit der Entdeckung biologisch aktiver Metaboliten von Vitamin D bestand grosses Interesse an der Herstellung von strukturellen Analogen dieser Metaboliten, da diese Verbindungen wertvolle therapeutische Mittel zur Behandlung von Erkrankungen darstellen können, die sich aus Unregelmässigkeiten des Calcium-Metabolismus ergeben. Eine Vielzahl von dem Vitamin D ähnlichen Verbindungen ist hergestellt worden. Vgl. beispielsweise US-PS 3 741 996, betreffend 1α-Hydroxycholecalciferol; US-PS 3 907 843, betreffend 1α-Hydroxyergocalciferol; US-PS 3 786 062, betreffend 22-Dehydro-25-hydroxycholecalciferol; US-PS 3 906 014 betreffend 3-Deoxy-1α-hydroxycholecalciferol und US-PS 4 069 321, betreffend die Herstellung von zahlreichen in der Seitenkette fluorierten Vitamin D_3-Derivaten und in der Seitenkette fluorierten Dihydrotachysterolanalogen.

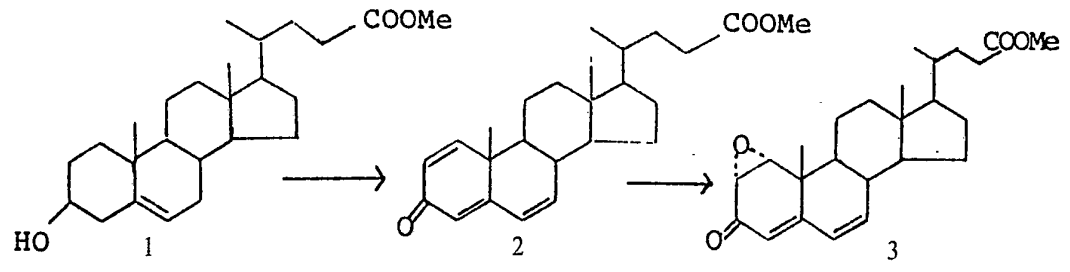
Ein Fluorderivat der akzeptierten hormonalen Form des Vitamins, 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-$(OH)_2D_3$), von besonderem Interesse ist 24, 24-Difluor-1,25-$(OH)_2D_3$, weil es zumindest durch eine gleich grosse, wenn nicht grössere Aktivität als 1,25-$(OH)_2D_3$ ausgezeichnet ist. (Vgl. US-Patenturkunde 4 201 881).

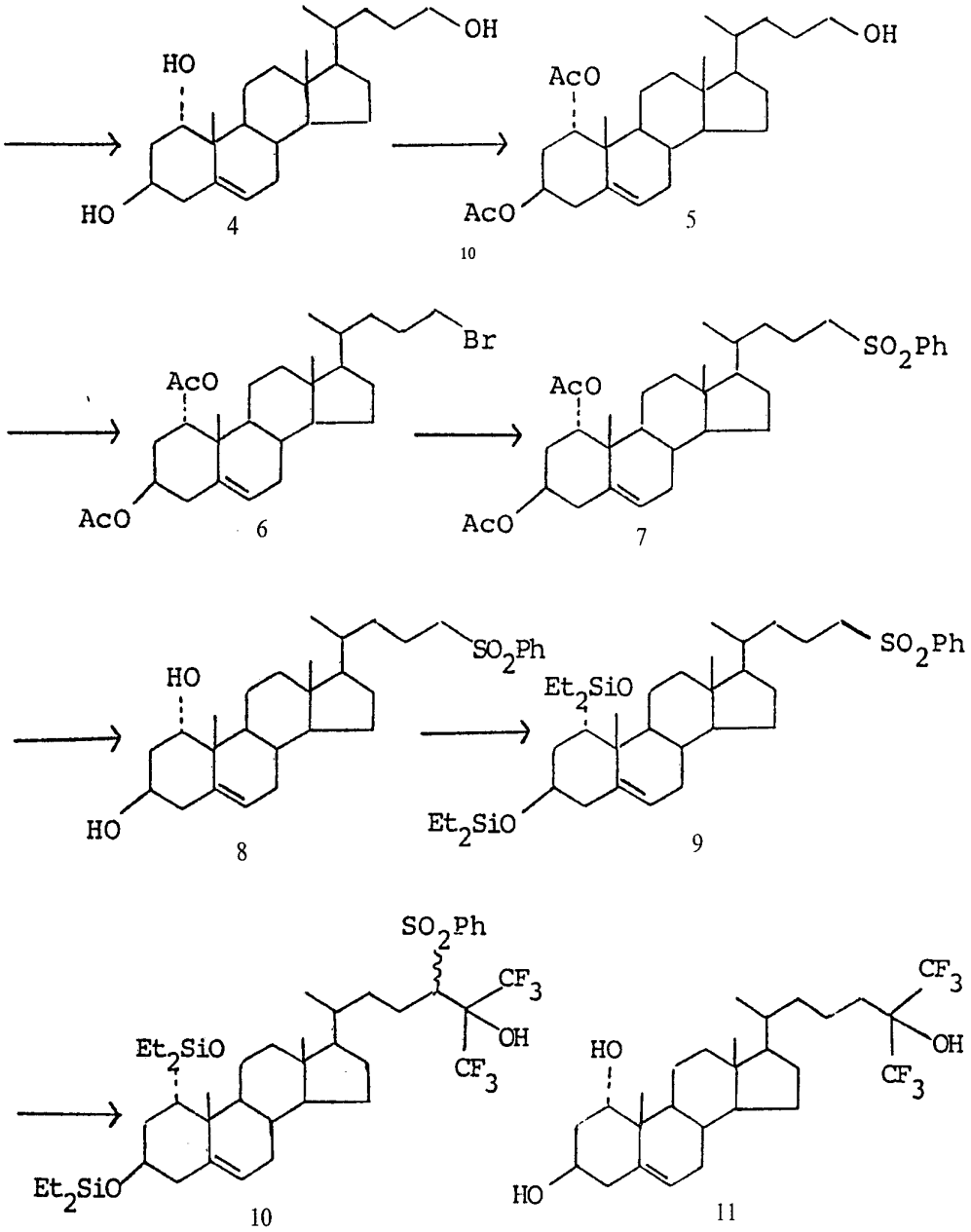
Ebenfalls von Interesse ist das 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluorderivat von 25-Hydroxycholecalciferol (vgl. US-PS 4 248 791) und das 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluorderivat von 1α, 25-Dihydroxycholecalciferol (US-Patentanmeldung, Aktenzeichen 286 790, eingereicht am 27. Juli 1981), welches durch eine wesentliche grössere Vitamin D-ähnliche Aktivität als die hormonale Form des Vitamins, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, charakterisiert ist, in ihrer Fähigkeit, den Calciumtransport im Darm zu stimulieren, das Calcium aus Knochen zu mobilisieren und in ihrer antirachitischen Aktivität nach dem Rattenlinientest (rat line test).

Ein neues Verfahren zur Herstellung von 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluor-1α, 25-dihydroxycholesterin ist nun ersonnen worden. Diese Verbindung gewährt eine leichte Überführung in das hochaktive 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluor-1α, 25-dihydroxycholecalciferol.

Nach diesem Verfahren, welches anschliessend schematisch dargestellt ist, wurde im Handel erhältliche Cholensäure in den Ester (1) überführt, der mit Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) oxidiert wurde, um das Trienon (2) zu ergeben. Die Behandlung des Trienons (2) mit alkalischem Wasserstoffperoxid lieferte das 1,2-Epoxid (3), welches mit Lithiummetall und Ammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak-Tetrahydrofuran reduziert wurde und das Triol (4) in 65%iger Ausbeute lieferte. Nach der Tritylierung und anschliessender Acetylierung und Hydrolyse wurde das 1,3-Diacetat (5) in 72%iger Ausbeute erhalten. Das 24-ol (5) wurde in das Bromid über das 24-Tosylat überführt und dann in das Phenylsulfon (7). Nach der Überführung in das 1,3-Ditriethylsilylderivat (9) wurde das Sulfon mit Hexafluoraceton behandelt, um das Hexafluorphenylsulfon (10) zu ergeben. Die Hydrolyse mit HCl zu dem entsprechenden Triol und dann die Reduktion mit Natriumamalgam lieferte das Hexafluor-1,25-Dihydroxycholesterin (11) in 72%iger Ausbeute.

Im Zusammenhang mit dem Epoxid (3) kann auf die US-PS 4 305 881 verwiesen werden, in der allgemein Epoxide mit derselben Steroidstruktur und Kernsubstituenten mit der a Cholesterinseitenkette beschrieben werden, in der die Seitenkette der Verbindung (3) jedoch nicht angegeben wird.





Die nachstehende detaillierte Beschreibung des Verfahrens sollte im Zusammenhang mit dem vorstehenden Schema betrachtet werden.

Die Umwandlung der Cholensäure zum Ester (1) kann nach bekannten Methoden leicht durchgeführt werden, wie dem Fachmann klar ist.

25, 26, 27-Trinorcholesta-1,4,6-trien-3-on-24-säuremethylester (2)

Eine Lösung des Esters (1) (110 g, 0,28 Mol) und Dichlordicyanobenzochinons (212 g, 3,3 äq.) in Dioxan (850 ml) wurde 14 Stunden unter Stickstoff als Schutzgas und unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der angefallene Niederschlag abfiltriert und mit einigen Portionen CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde über Aluminiumoxid (2 kg) chromatographiert. Die Eluation mit Benzol-AcOEt (50:1) ergab das Trienon (2) (60 g, 55%). Schmelzpunkt 134–136° (aus Methanol); $[\alpha]_D^{30} = -42{,}5°$ (C=1, $CHCl_3$); UV (EtOH), λmax 299 (ε 13 000), 258 (ε 9200); 223 nm (ε 12 000); IR ($CHCl_3$), 1730, 1655 cm^{-1}; ^1H-NMR, δ 0,80 (3H, s, 18–H_3), 0,93 (3H, d, J=6 Hz, 21–H_3), 1,2 (3H, s, 19–H_3), 3,68 (3H, s, –CO_2Me), 5,90–6,30 (4H, m, 2-, 4-, 6- und 7-H), 7,05 (1H, d, J=10 Hz, 1-H), (Gefunden; M^+, 382,2494, $CH_{25}H_{34}O_3$ erfordert M, 382,2505).

25, 26, 27-Trinor-1α, 2β-epoxycholesta-4,6-dien-3-on-24-säuremethylester (3)

Eine Lösung des Trienons (2) (30 g, 0,0785 Mol) in Methanol (550 ml) wurde einem Gemisch 5%iger NaOH-MeOH (15 ml) und 30%iger H_2O_2 (42 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden stehen gelassen, mit AcOEt extrahiert und der Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die Chromatographie über Silicagel (400 g), Elution mit Benzol-AcOEt (100:1), ergab das Epoxid (3) (24,8 g, 80%). Schmelzpunkt 166–168 (aus Methanol), $[\alpha]_D^{27} = +187{,}3°$ (C=1, $CHCl_3$), UV (EtOH), λmax 290 nm (ε 22 000); IR ($CHCl_3$), 1730, 1660 cm^{-1}; ^1H-NMR, δ 0,78 (3H, s, 18–H), 0,95 (3H, d, J=6 Hz, 21–H_3), 1,18 (3H, s, 19–H_3), 3,42 (1H, dd, J–4 und 1,5 Hz, 1–H), 3,58 (1H, d, J=4 Hz; 2β–H), 3,67 (3H, s, –CO_2Me); 5,61 (1H, d, J=1,5 Hz, 4–H), 6,04 (2H, brs, 6– und 7–H), (Ge-

funden; C 75,27, H 8,61, $CH_{25}H_{34}O_4$ erfordert C 75,34; H 8,60).

25, 26, 27-Trinorcholest-5-en-1α, 3β, 24-triol (4)

Ein Vierhalskolben wurde mit einem abgedichteten mechanischen Rührer, einem Tropftrichter, einem mit Trockeneis gefüllten Kühlfinger und einem mit einer wasserfreien Ammoniakquelle verbundenen Einlass ausgerüstet. Stickstoff wurde durch das System geschickt und anschliessend wurde wasserfreies Ammoniak (1000 ml) in dem Kolben mit einem Kühlbad (Trockeneis-Methanol) gefangen. Lithiumdraht (30,5 g) wurde in kurze Stücke geschnitten und innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Nach 1stündigem Rühren wurde das Epoxid (3) (21,7 g,0,054 Mol) in trockenem THF (1000 ml) während 1,5 Stunden tropfenweise zugegeben. Sodann wurde wasserfreies Na_4Cl (350 g) während 2 Stunden zugegeben, wobei das Gemisch weiss und pastenförmig wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und das meiste Ammoniak wurde in einem Stickstoffstrom entfernt. Wasser wurde vorsichtig zugegeben und das Gemisch wurde mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wurde mit verdünnter HCl, gesättigter $NaHCO_3$ und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Die Chromatographie über Silicagel (350 g) unter Verwendung von Benzol-Aceton (3:1) als Eluationsmittel ergab das Produkt (13,9 g, 65%). Schmelzpunkt 210–211° (aus Methanol-Aceton); $[\alpha]_D^{26}$ = −17,4° (C 1, Methanol); IR (KBr) 3400 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (py–d_5 $CDCl_3$, 1:1) δ 0,67 (3H, s, 18–H_3), 1,02 (3H, s, 21–H_3), 3,69 (2H, m, 24–H_2), 3,95 (1H, m, 1α–H), 4,40 (1H, m, 3–H), 5,50 (1H, m, 6–H), (Gefunden M^+ 376,2956, $CH_{24}H_{30}O_3$ erfordert M 376,2974).

25, 26, 27-Trinorcholest-5-en-1α, 3β, 24-triol-1,3-diacetat (5)

Eine Lösung des Triols (4) (1,0 g) und Tritylchlorids (2,2 g) in Pyridin (10 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Diesem Gemisch wurde Essigsäureanhydrid (2 ml) und eine katalytische Menge von Dimethylaminopyridin zugesetzt und das Gemisch wurde 4 Stunden bei 40 °C gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab 1α, 3β-Diacetoxychol-5-en-24-yl-tritylat. (Durch Verwendung alternativer Acylierungsreagentien, d.h. der entsprechenden Säureanhydride oder Acylchloride (z.B. Benzoylchlorid, Propionsäureanhydrid, etc.) gemäss den in diesem Gebiet bekannten Techniken können 1,3-Diacylverbindungen entsprechend zu (5), wo jedoch die Acylgruppe beispielsweise Benzoyl oder Propionyl ist, leicht erhalten werden.) Der rohe Tritylether wurde mit wässrigem Dioxan (50 ml), welches eine katalytische Menge an p-TsoH enthielt, für 3 Stunden bei 90–100 °C behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung mit AcOEt zur Extraktion wurde das rohe Produkt über Silicagel (50 g) chromatographiert. Die mit Benzol-AcOEt (10:1) eluierte Fraktion ergab das gewünschte Diacetat (5) (880 mg) als ein amorphes Pulver; $[\alpha]_D^{26}$ = −16,4° (C 1,05); NMR, δ 0,68 (3H, s, 13–Me), 0,92 (3H, d, J=6 Hz, 20–Me), 1,10 (3H, s, 10–Me), 2,02 2,06 (6H, jedes s, Acetyl), 3,59 (2H, t, J=6 Hz, 24–H_2), 4,90 (1H, m, 3α–H), 5,04 (1H, m, 1β–H), 5,51 (1H, m, 6H); λmax ($CHCl_3$) 3450, 1730 und 1250 cm^{0-1}; (gefunden: M^+ –2AcOH, 340,2765, $C_{24}H_{36}O$ erfordert M 340,2765).

Behandlung des 1,3-Diacetats (5) mit Essigsäureanhydrid/Pyridin liefert das entsprechende 1,3,25-Triacetoxyderivat. Andere C-24-Acylate (z.B. Propionate, Benzoate, etc.) können leicht durch Behandlung von (5) mit dem entsprechenden Säureanhydrid oder Säurechlorid unter Standardbedingungen, die dem Fachmann bekannt sind, erhalten werden.

25, 26, 27-Trinorcholest-24-brom-5-en-1α, 3β-dioldiacetat (6)

Eine Lösung von (5) (177 mg) in Pyridin (3 ml) wurde bei 0 °C mit Tosylchlorid (96,8 mg) versetzt und das Gemisch wurde über Nacht bei 0 °C gerührt. Einige Eisteile wurden zugegeben und das ganze wurde 1 Stunde gerührt. Die übliche Aufarbeitung mit AcOEt für die Extraktion ergab ein farbloses Öl des Tosylats (149 mg). Einer Lösung des Tosylats (149 mg) in DMF (5 ml) wurde LiBr (42,2 mg) zugesetzt und das Gemisch wurde unter einer Argonatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, Wasser und AcOEt wurden hinzugesetzt und die organische Phase wurde nacheinander mit 2N–HCl, verdünnter $NaHCO_3$ und gesättigter NaCl gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel (4 g) gereinigt. Die Eluation mit Benzol ergab das Bromid (6) (107 mg), Schmelzpunkt 127–129° (aus Hexan); $[\alpha]_D^{26}$ −16,9° (C 1,00).

25, 26, 27-Trinor-1α, 3β-diacetoxycholest-5-en-24-yl-phenylsulfon (7)

Eine Lösung des Bromids (6) (164 mg) in DMF (8 ml) wurde mit $PhSO_2Na$ (260 mg) versetzt, und die Suspension wurde 4 Stunden bei 70–80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2N–HCl, verdünnter $NaHCO_3$ und Salzlösung gewaschen und über$MgSO_4$ getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde über Silicagel (20 g) chromatographiert. Die Eluation mit Benzol ergab das Sulfon (7) (169 mg) als ein amorphes Pulver; $[\alpha]_D^{28}$ −16,9° (C 0,66); NMR, δ 0,64 (3H, s, 13–Me), 0,86 (3H, d, J=6 Hz, 20–Me), 1,08 (3H, s, 10–Me), 2,02, 2,05 (6H, jeweils s, Acetyl), 3,04 (2H, t, J=7 Hz, 24–H_2), 4,91 (1H, m 3α–H), 5,04 (1H, m, 1α–H), 5,50 (1H, m, 6H), 7,50 (5H, Ar-).

25, 26, 27-Trinorcholest-1α, 3β-diol-5-enyl-phenylsulfon (8)

Eine Lösung des Diacetats (7) (42,8 mg) in 5% KOH-MeOH (3 ml) und THF (2 ml) wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel (8 g) gereinigt. Die Eluation mit Hexan-AcOEt (1:1) ergab das gewünschte Diol (8) (31,2 mg), Schmelzpunkt 110–111 °C (CH_2Cl_2-Hexan).

25, 26, 27-Trinor-1α, 3β-bistriethylsiloxycholesteryl-phenylsulfon (9)

Nach Umsetzung von 75 mg (150 Mol) von (8) mit Triethylsilylchlorid (0,3 ml) und Triethylamin (0,5 ml) in Pyridin (3 ml) für 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser geschüttet und mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 0,5 N–HCl und Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Extrakte wurden der Säulenchromatographie (SiO_2) zugeführt, um 61,8 mg (85 Mol, 57%) von (9) als Öl zu ergeben, MS m/e 728, 596 (M^+ –$HOSiEt_3$), 567, 464, 301; NMR, δ ($CDCl_3$) 0,44–0,70 (15H, m, C–18 und $SiCH_2CH_3$), 3,07 (2H, t, J=7 Hz, C–24), 3,83 (1H, m, C–1), 4,00 (1H, m, C–3), 5,50 (1H, m, C–6), 7,50–7,80 (3H, m), 7,95–8,10 (2H, m).

1,25-Dihydroxy-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluorcholesteryl-24-phenylsulfon-1,3-ditriethylsilylether (10)

Eine Lösung von Diisopropylamin (28 l, 200 Mol) in THF (2 ml) wurde bei −78 °C unter Argonatmosphäre mit n-BuLi (190 Mol) versetzt und die erhaltene Lösung wurde 5 Minuten gerührt. Dieser LDA-Lösung wurde (9) (58 mg; 80 Mol) in THF (3 ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 20 Minuten gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wurde erneut auf −78 °C abgekühlt (Trockeneis-Aceton-Bad) und wurde mit einer überschüssigen Menge an Hexafluoracetongas bei derselben Temperatur für 3 Minuten

behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von NH_4Cl-Lösung abgeschreckt und mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und sodann durch Chromatographie mit Silicagel gereinigt. Die mit Benzol eluierte Fraktion betrug 53 mg (74%) des Adduktes (10) als ein stereoisomeres Gemisch; NMR, δ ($CDCl_3$), 3,53 (1H, m, C-24), 3,81 (1H, m, C-1), 3,98 (1H, m, C-3), 5,47 (1H, m, C-6), 6,80 (1H, breit, 25–OH), 7,67–7,87 (3H, m), 8,00–8,13 (2H, m); ^{19}F–NMR ($CDCl_3$) δ +7,8 und +1,08 ppm.

1α, 25-Dihydroxy-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluorcholesterin (11)

Eine Lösung von 45 mg (10) in einem Gemisch von Dimethoxyethan (1 ml), MeOH (1 ml) und 1N–HCl (1 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzlösung verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach der Konzentrierung der organischen Extrakte unter vermindertem Druck wurde der Rückstand über Silicagel chromatographiert (CH_2Cl_2–AcOEt 2:3 v/v) um 34,0 mg (100%) des Triols zu ergeben; NMR, δ ($CDCl_3$), 0,60 (s, C-18), 0,77 (d, J=6 Hz, C-21), 1,00 (s, C-19), 1,70 (1–OH und 3–OH), 3,50 (1H, m, C-24), 3,83 (1H, m, C-1), 4,00 (1H, m, C-3), 5,60 (1H, m, C-6), 6,77 (1H, breit, 25–OH), 7,43–7,87 (3H, m), 8,00–8,10 (2H, m); ^{19}F–NMR ($CDCl_3$) δ +7,7 und +10,8 ppm. (Wenn es gewünscht wird, kann das 1,3-Triol acetyliert werden zu dem 1,3-Di-O-acyl- oder 1,3,25-Tri-O-acyl-, z.B. Acetyl- oder Benzoyl-Produkten mittels Standard-Acylierungsreagentien, wie Säureanhydriden oder Acylchloriden unter Bedingungen, die dem Fachmann bekannt sind.) Ein Gemisch von 31 mg des Triols und 50 mg Na_2HPO_4 in THF (2 ml) und MeOH (2 ml) wurde mit 800 mg 5%iger Na-(Hg) versetzt und das gesamte Gemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wurden ferner 300 mg 5%iger Na-Hg) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzlösung verdünnt und mit AcOEt extrahiert. Die Extrakte wurden über Silicagel (CH_2Cl_2–AcOEt 1:2) chromatographiert, um 17,6 mg (72%) des gewünschten Hexafluorids (11) zu ergeben; Schmelzpunkt 201–202° (aus $CHCl_3$). Die spektralen Daten (NMR und Massenspektrum) von (11) waren mit denen einer authentischen Probe identisch.

Das 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluor-1α, 25-Dihydroxycholesterin kann zum 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluor-1α, 25-dihydroxycholecalciferol umgewandelt werden nach dem Verfahren, welches in der US-Patentschrift mit dem Aktenzeichen 286–790, eingereicht am 27. Juli 1981, beschrieben worden ist.