



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 J 9/00

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



12 PATENTSCHRIFT A5

11

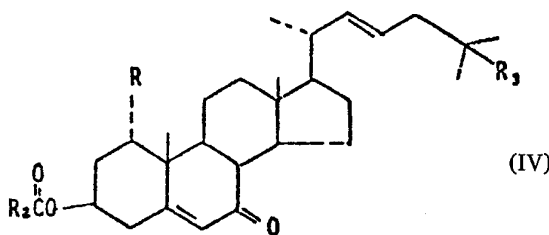
628 646

<p>21 Gesuchsnummer: 4589/81</p> <p>62 Teilgesuch von: 8618/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 12.07.1977</p> <p>30 Priorität(en): 26.07.1976 US 708823</p> <p>24 Patent erteilt: 15.03.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1982</p>	<p>73 Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>72 Erfinder: William Glover Salmond, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
--	---

54 Verfahren zur Herstellung von 3 beta,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on-Derivaten.

57 Es werden 3,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on-Derivate der Formel

Die erhaltenen Verbindungen können als Zwischenprodukte zur Herstellung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Metaboliten verwendet werden.



worin

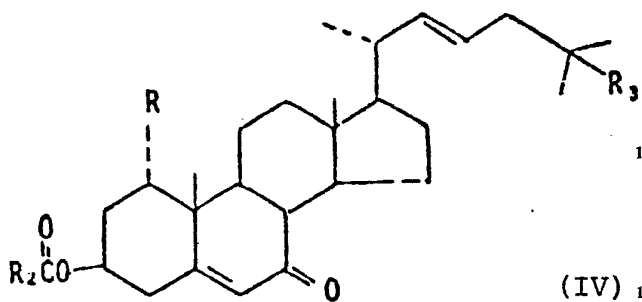
R Wasserstoff, Hydroxyl oder einen Rest der Formel

$\text{R}_1 \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{matrix} \text{-O-};$
R₁ und R₂ jeweils Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl und

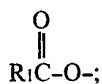
R₃ O^θ oder einen Rest der Formel $\text{R}_4 \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{matrix} \text{-O-}$, worin R₄ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man entsprechend substituiertes 20S-20-Formylpregna-5-en-7-on-Derivat mit einem Ylid umsetzt.

PATENTANSPRÜCHE

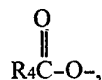
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



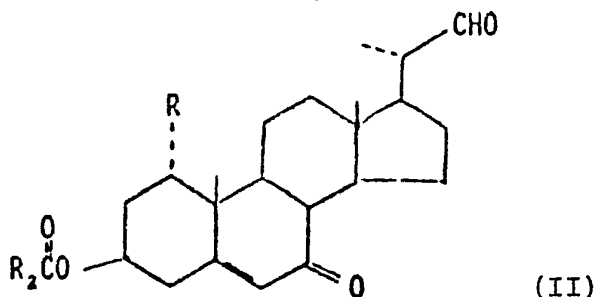
worin bedeuten:
R ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



R₁ und R₂ jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest und R₃ O[⊖] oder einen Rest der Formel



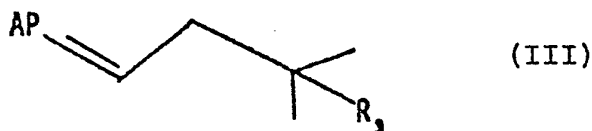
worin R₄ einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Aldehyd der Formel:



worin R für ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht und R₁ und R₂ Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste darstellen, mit einem Ylid der Formel:



worin A für den Teil eines Wittig-Reagens der Art AP=CH₂ steht und gegenüber dem Reaktionsmedium inert ist und R₃ O[⊖] oder einen Rest der Formel



worin R₄ einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt, bedeutet, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



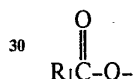
steht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R₂ für einen Phenylrest steht.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ylid der angegebenen Formel verwendet, in welcher R₃ für O[⊖] steht.

6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R für ein Wasserstoffatom steht.

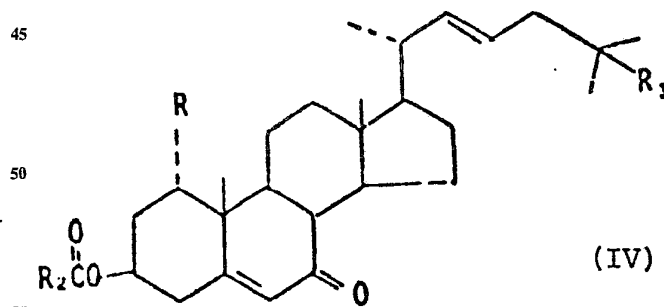
7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht.

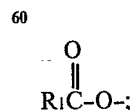
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R für einen Phenylrest steht.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 3β,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on-Derivaten der Formel



worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel

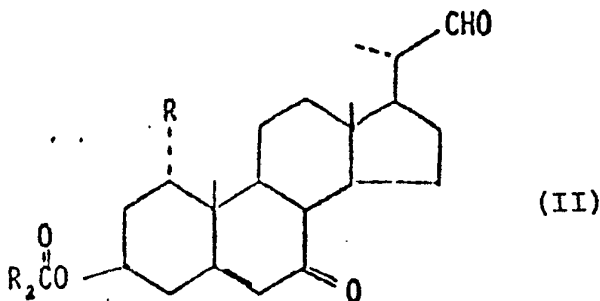


R₁ und R₂ jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einem Phenylrest und R₃ O[⊖] oder einen Rest der Formel



worin R₄ einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt.

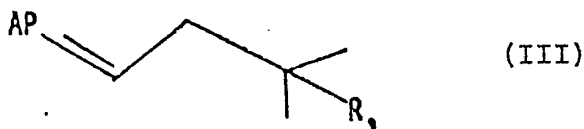
Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man einen Aldehyd der Formel:



worin R für ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



steht und R₁ und R₂ Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste darstellen, mit einem Ylid der Formel:



worin A für den Teil eines Wittig-Reagens der Art AP=CH₂ steht und gegenüber dem Reaktionsmedium inert ist und R₃ O[⊖] oder einen Rest der Formel

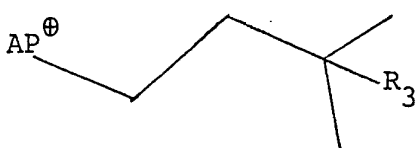


worin R₄ einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt, bedeutet, umsetzt.

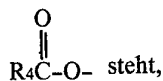
Die genannten Steroide stellen Zwischenprodukte bei der Herstellung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Metaboliten und deren Analogen dar. Letztere Verbindungen eignen sich zur Behandlung der verschiedensten Calciumstoffwechselstörungen. Unter dem Ausdruck «Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen» sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder deren Isomere zu verstehen.

Beispiele für Isomere sind Isopropyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl-, und 2,3-Dimethylbutylreste. Bei Angabe einer geringeren Kohlenstoffzahl sind dann die dieser geringeren Kohlenstoffzahl entsprechenden Reste zu verstehen.

Das Ylid der Formel III erhält man gewöhnlich durch Umsetzen von Betainen der Formel:



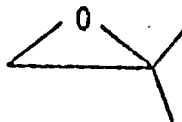
worin R₃ für O[⊖] oder einen Rest der Formel



5 mit üblichen Reagentien unter üblichen Bedingungen, beispielsweise durch Inberührungbringen mit einer starken Base. Beispiele für zur Umwandlung der Betaine zu Yliden verwendbare Reagentien sind organische Lithiumverbindungen, z.B. die Alkylolithiumreagentien mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Natriumamid, Natriumhydrid, Lithiumamide und dergleichen. Bei der Umsetzung werden übliche dem Fachmann bekannte Bedingungen eingehalten. Das bevorzugte Reagens ist n-Butyllithium.

Das jeweilige Ylid der Formel III wird schliesslich zur Bildung einer Verbindung der Formel IV mit einem Aldehyd der Formel II in Berührung gebracht. Die Temperatur, bei der diese Umsetzung erfolgt, ist nicht besonders kritisch, zweckmässigerweise arbeitet man bei einer Temperatur von etwa 0° bis etwa 40°C, vorzugsweise von etwa 15° bis etwa 25°C. Es sei darauf hingewiesen, dass es das Kation aus dem Metallteil der verwendeten Base ist, welches das Betain in das Ylid überführt.

Die Betaine, aus denen sich die Ylide synthetisieren lassen, erhält man vorzugsweise durch Umsetzung von Methylphosphoranen der Formel AP = CH₂ mit Epoxiden der Formel



Der Rest A der Phosphorane besteht aus einer üblicherweise in einem Wittig-Reagens enthaltenen Gruppe (vgl. beispielsweise Tripett «Quart. Rev.», XVII, Nr. 4, Seite 406 (1963) und House «Modern Synthetic Reactions», 2. Ausgabe, Seiten 682 bis 709). Darüber hinaus sollte die Gruppe gegenüber dem Reaktionsmedium im wesentlichen inert sein. Beispiele für solche Gruppen sind Triphenylgruppen, mit einem bis drei Alkylrest(en), die gleich oder verschieden sein und jeweils 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome enthalten können, pro Phenylgruppe substituierte Triphenylgruppen und dergleichen. Darüber hinaus kann der Rest A auch aus einem monosubstituierten Phenylrest und zwei unsubstituierten Phenylresten, z.B. einer (Phenyl)₂,p-Carboxyphenylgruppe bestehen. Ein anderes verwendbares Phosphoran ist beispielsweise Trisdimethylaminomethylenphosphoran der Formel (Me₂N)₃P=CH₂.

Das Phosphoran und das Epoxid werden gewöhnlich, obwohl auch bei höheren oder niedrigeren Temperaturen gearbeitet werden kann, bei Raumtemperatur oder einer beliebigen Temperatur zwischen etwa 0° und etwa 40°C miteinander umgesetzt. Hierbei wird vorzugsweise ein inertes organisches Lösungsmittel mitverwendet. Bezüglich geeigneter Lösungsmittel vgl. die genannten Literaturstellen von Tripett und House. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Hexan, Pentan, Benzol, Heptan, Octan, Toluol und Dioxan.

Das Oxyanionbetain lässt sich in das Salz mit R₃ gleich einem Rest der Formel



durch Acylieren mit dem den gewünschten Rest R₄ enthaltenden Acylierungsmittel überführen. Beispielsweise kann man zu diesem Zweck unter üblichen Reaktionsbedingungen ohne weiteres ein R₄-Säureanhydrid oder ein R₄-Säurehalogenid, vorzugsweise -chlorid, zum Einsatz bringen.

65

Das folgende Beispiel soll die Erfindung näher veranschaulichen. Die R_f-Werte wurden durch Dünnschichtchromatographie auf einer Silikagelplatte bestimmt.

Beispiel

Eine gerührte Suspension von 9,33 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 110 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von 0°C mit 16,8 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 40 min lang gerührt und dann mit 8,5 ml Isobutylenoxid versetzt wird. Nach 90-minütigem Weiterrühren werden 50 ml trockenen Tetrahydrofurans zugesetzt. Nun wird das Reaktionsgemisch erhitzt, worauf 35 ml Flüssigkeit abdestilliert werden. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von 0°C werden weitere 16,8 ml n-Butyllithiumlösung zugesetzt. Hierauf wird das

Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 40 min lang gerührt und dann mit 7,99 g 20S-20-Formyl-3β-hydroxypregna-5-en-7-on-3-benzoat versetzt. Nach 5-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 60 ml 1n-Salzsäure abgeschreckt.

5 Nach üblichem Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Methanol erhält man das gewünschte Produkt 3β,25-Dihydroxycholesta-5,22-dien-7-on, 3-Benzoat. Nun wird das Reaktionsprodukt aus Cyclohexan durch Verdrängung von Methylenchlorid kristallisiert. Es besitzt einen Fp von 187° bis 189°C. R_f-Wert (30% Essigsäureäthylester/Hexan): 0,4

Kernresonanzspektrum (CDCl₃):

δ 0,71s (3H); 1,05 d (J=6)(3H);

1,17s (6H); 1,25s(3H); 4,97m

15 (1H); 5,42m(2H); 5,75s(1H);

7,5m(3H); 8,08m(2H).