

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C401/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94103147.0

[45]授权公告日 1998 年 10 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1040430C

[22]申请日 94.3.17 [24]颁证日 98.6.13

[21]申请号 94103147.0

[30]优先权

[32]93.3.18 [33]US[31]032,905

[73]专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 M·冈部

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成 田舍人

[56]参考文献

EPA0154185

C07C401/00

审查员 00 00

权利要求书 4 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

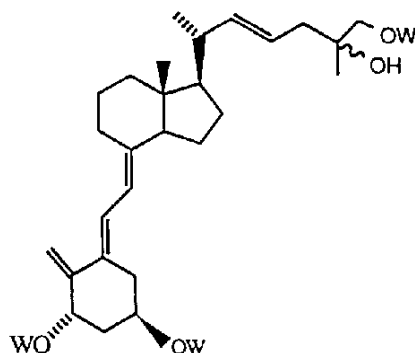
[54]发明名称 维生素D₃衍生物的制备方法

[57]摘要

由相应的 5E, 7E-异构体制备 1 α , 25 (R), 26-三羟基-22E-烯-维生素 D₃ 和 1 α , 25 (S), 26-三羟基-22E-烯-维生素 D₃ 的方法。

权 利 要 求 书

1. 下式化合物:



式中 W 是氢, 或者是相同或不同的氧保护基团。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 W 是叔丁基二甲基甲硅烷基或叔己基二甲基甲硅烷基。

3. 下列一组权利要求 1 的化合物:

(1 α , 3 β , 5E, 7E, 22E, 25R)-9, 10-断链胆甾

-5, 7, 10(19), 22-四烯-1, 3, 25, 26 - 四醇,

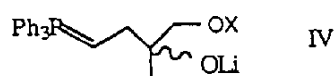
(1 α , 3 β , 5E, 7E, 22E, 25S)-9, 10-断链胆甾-5, 7,

10(19), 22-四烯-1, 3, 25, 26-四醇,

(1 α , 3 β , 5E, 7E, 22E, 25R)-1, 3-双{[(1, 1-二甲基)二甲基甲硅烷基]氧基}-26-{[二甲基(1, 1, 2-三甲基丙基)甲硅烷基]氧基}-9, 10-断链胆甾-5, 7, 10(19), 22-四烯-25-醇, 和

(1 α , 3 β , 5E, 7E, 22E, 25S)-1, 3-双{[(1, 1-二甲基)二甲基甲硅烷基]氧基}-26-{[二甲基(1, 1, 2-三甲基丙基)甲硅烷基]氧基}-9, 10-断链胆甾-5, 7, 10(19), 22-四烯-25-醇。

4. 式 IV 化合物:

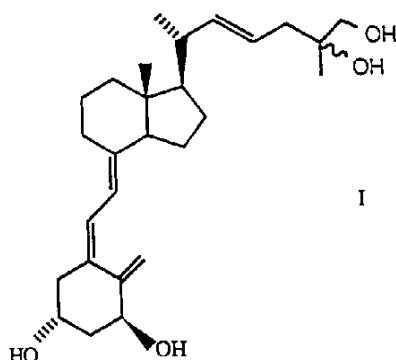


式中 X 是氧保护基团。

5.按照权利要求 4 的化合物, 其中 X 是 $-\text{Si}(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3)$, 并且 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基或苯基。

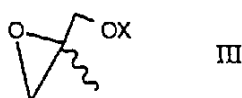
6.按照权利要求 5 的化合物, 其中 X 是叔己基二甲基甲硅烷基。

7.下式 I 特定差向异构体的制备方法:

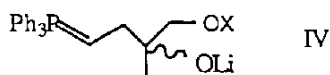


所述方法包括:

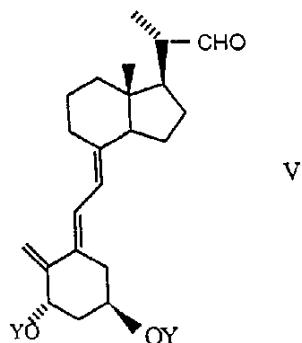
a)使式 $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CHLi}$ 化合物与式 III 特定差向异构体反应, 生成相应的式 IV 特定差向异构体, 所述式 III 和式 IV 如下:



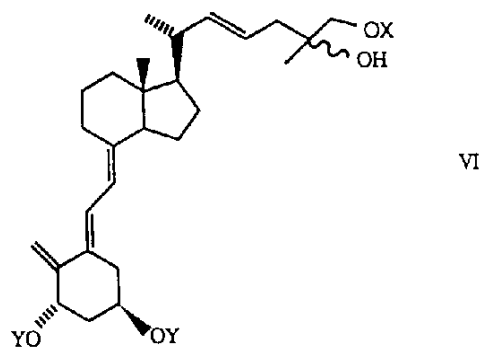
式中 X 是氧保护基团,



b)使式 IV 特定差向异构体与式 V 化合物反应,生成相应的式 VI 特定差向异构体,所述式 V 和式 VI 如下:

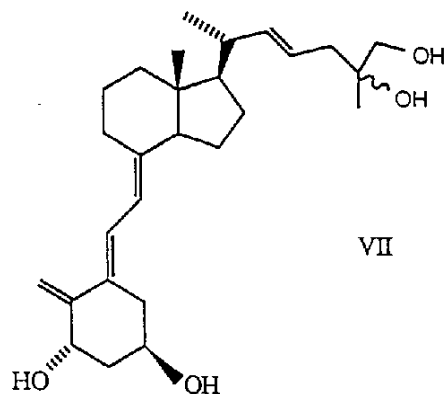


式中 Y 是氧保护基团,



式中 X 和 Y 的定义同上,

c)将式 VI 特定差向异构体转化成相应的下式 VII 特定差向异构体:



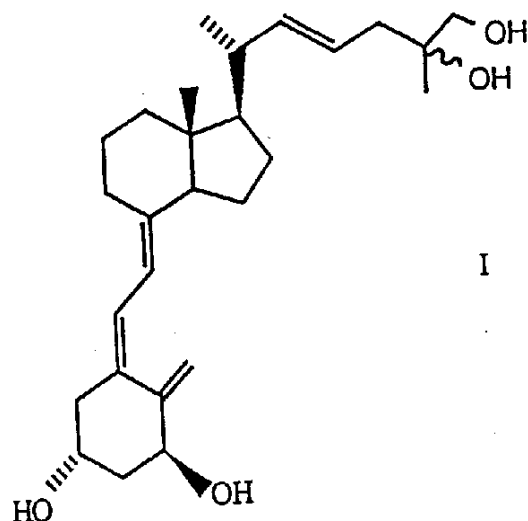
d)将式 VII 特定差向异构体异构化成相应的式 I 特定差向异构体。

8.权利要求 7 的方法，其中 X 是四氢吡喃基或-Si(R³, R⁴, R⁵),式中 R³, R⁴, R⁵各自为烷基或苯基。

说明书

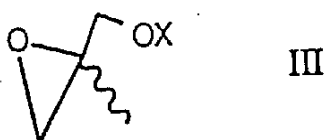
维生素D₃衍生物的制备方法

本发明涉及下式I所示的化合物 $1\alpha, 25(R), 26$ -三羟基-22-烯-维生素D₃和 $1\alpha, 25(S), 26$ -三羟基-22-烯-维生素D₃的制备方法:

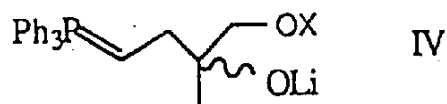


所述方法包括:

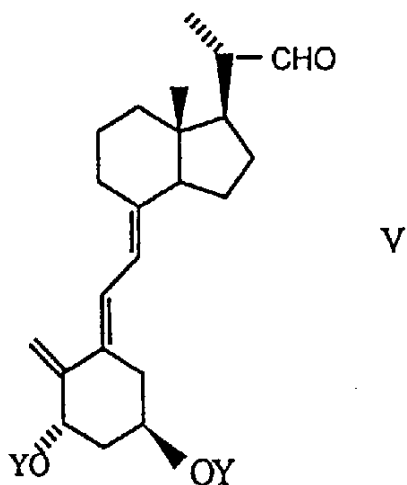
- a) 使式 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHLi}$ 化合物与式III特定差向异构体反应, 生成相应的式IV特定差向异构体, 所述式III和式IV如下:



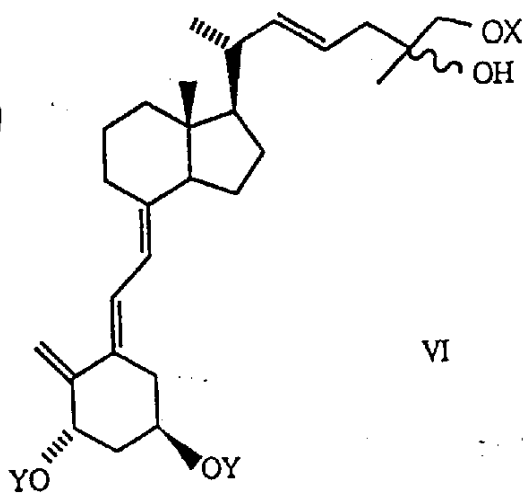
式中X是氧保护基团,



- b) 使式IV特定差向异构体与式V化合物反应，生成相应的式VI特定差向异构体，所述式V和式VI如下：

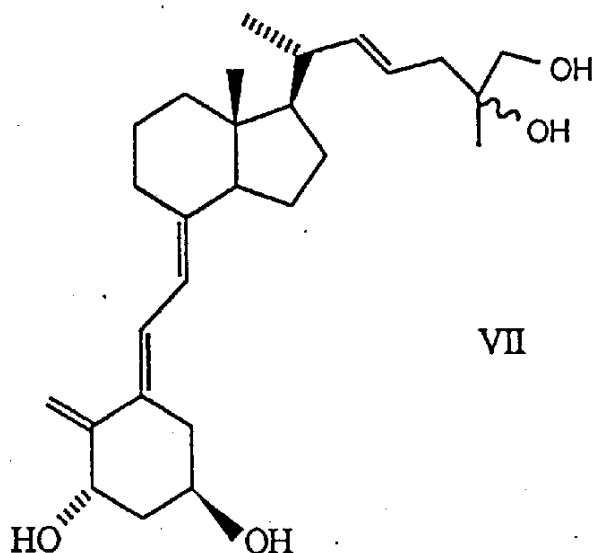


式中Y是氧保护基团，



式中X和Y的定义同上，

- c) 将式VI特定差向异构体转化成相应的下式VII特定差向异构体：



d) 将式VII特定差向异构体异构化成相应的式I特定差向异构体。

本发明优选的实施方案是使式IV化合物与式V化合物反应，生成式VI化合物，式中X和Y是含甲硅烷基的氧保护基团。

应当知道，尽管本发明逐一制备并讨论了C-25差向异构体，但C-25差向异构体的混合物亦在本发明的范围之内。本文所用的术语“氧保护基团”是指醚或甲硅烷基醚基团，例如四氢吡喃基或 $-\text{Si}(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3)$ ，式中 R^1 ， R^2 ，和 R^3 独立地代表烷基或苯基，优选三烷基甲硅烷基基团。“烷基”一词是指含有1至10个、优选1至6个碳原子的直链或支链烷基基团。

按照本发明，将式 $[\text{Ph}_3\text{P}-\text{CH}_3]^+\text{Z}^-$ 化合物(式中Z是除氟以外的卤素)在质子惰性有机溶剂、优选醚中用仲丁基锂或叔丁基锂处理，生成已知的式 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHLi}$ 化合物，使其与式III特定差向异构体反应生成相应的式IV特定差向异构体，所述式III特定差向异构体是已知化合物或可用已知方法制得。该反应在质子惰性有机溶剂如THF或优选在醚中进行。

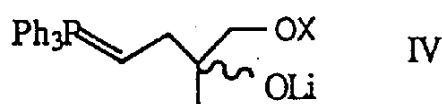
使式IV特定差向异构体与式V化合物反应生成相应的式VI特定差

向异构体, 所述式V化合物是已知化合物或可用已知方法制得。该反应在如上所述的质子惰性有机溶剂中进行, 反应温度优选在 -78°C 至 25°C 范围内。

将式VI特定差向异构体在THF中用氟化物盐如氟化四丁基铵处理, 生成相应的式VII特定差向异构体。

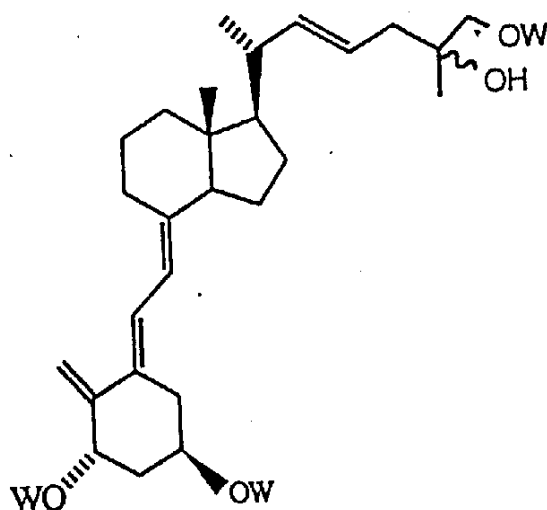
在甲醇和叔丁基甲基醚中, 优选使用9-乙酰基蒽作催化剂, 使式VII特定差向异构体光致异构化, 生成相应的式I化合物。

下面所述的化合物是新化合物, 且构成了本发明的另一方面:
式IV化合物:



式中X是氧保护基团, 特别是 $-\text{Si}(\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3,)$, $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 是 C_1-C_6 烷基或苯基, 尤其是叔己基(terhexyl)二甲基甲硅烷基;

下式化合物:



式中W是氢，或者是相同或不同的氧保护基，特别是叔丁基二甲基甲硅烷基或叔己基二甲基甲硅烷基，尤其是下列一组化合物：

(1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25R) - 9,10-断链胆甾(secocholesta)
-5,7,10(19) , 22- 四烯-1,3,25,26- 四醇,

(1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25S) - 9,10-断链胆甾-5,7,10(19) ,
22- 四烯-1,3,25,26-四醇,

(1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25R) - 1,3-双{ [(1,1-二甲基) 二甲基
甲硅烷基] 氧基} - 26-{ [二甲基(1,1,2-三甲基丙基) 甲硅
烷基] 氧基}-9,10-断链胆甾-5,7,10(19) , 22 - 四烯-25-
醇, 和

(1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25S) - 1,3-双{ [(1,1-二甲基)
二甲基甲硅烷基] 氧基} -26-{ [二甲基(1,1,2-三甲基丙基) 甲
硅烷基] 氧基} - 9,10-断链胆甾-5,7,10(19) , 22- 四烯-25-醇。

下列实施例进一步举例说明本发明。

实施例1

将6.48g 溴化甲基三苯磷和65ml 无水乙醚的混悬液在氩气下冷却至-30℃，然后滴加30.9ml 的1.3M叔丁基锂环己烷液。然后将混合物于室温搅拌4小时。将生成的橙色混悬液冷却至5℃后，加入7.11g(R) - 二甲基[(2-甲基环氧乙基) 甲氧基] (1,1,2-三甲基丙基) 硅烷。20分钟后，将混合物于室温搅拌过夜。然后将黄色的悬浮液冷却至-70℃，加入7.43g(1α , 3β , 5E, 7E, 20S) - 1,3-双{ [(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧基} - 9,10-断链孕甾-5,7,10(19) - 三烯-20-醛(carboxaldehyde) 。将混合物于-70℃搅拌1小时，然后将其缓慢升至室温，将反应混合物再冷却至5℃，并

通过加入1.48 ml 乙酸随后加水来终止反应。混合物用乙醚提取。将合并的有机层干燥并浓缩。使残留物在己烷和95%甲醇间进行分配。己烷层用95%甲醇洗涤。甲醇层用己烷提取。将己烷层干燥并浓缩。将残留物悬浮于甲醇中，并将混合物冷却以使产物固化。将得到的悬浮液用95%甲醇稀释并于0℃搅拌，然后过滤，将固体用95%甲醇洗涤并干燥。将产物悬浮于甲醇中，并于室温搅拌该混合物。用95%甲醇稀释后，于0℃搅拌该混合物。将沉淀滤出，和95%甲醇洗涤并干燥，得到7.38 g (71.0%) (1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25R) - 1, 3-双{ [(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧基} - 26- { [二甲基 (1,1,2-三甲基丙基) 甲硅烷基] 氧基} - 9,10-断链胆甾-5,7,10 (19), 22-四烯-25-醇，为白色固体: mp 82-86℃。

计算值: $C_{47}H_{88}O_4Si_3$: C, 70.44; H, 11.07; Si, 10.51.

实测值: C, 70.08; H, 11.05; Si, 10.24.

实施例2

将7.38 g 实施例1的产物和92 ml 1M氟化四丁基铵在THF中的溶液于30℃在氩气下搅拌24小时，然后倒入搅拌着的300 ml 水和100 ml 己烷的混合物中，将得到的悬浮液于室温搅拌。滤出沉淀并依次用水和己烷洗涤。干燥后，将固体溶于甲醇，然后用水稀释，升温后，将混合物放置冰箱中，滤出沉淀并用50%甲醇洗涤，干燥后，得到3.23 g (81.5%) (1α , 3β , 5E, 7E, 22E, 25R) - 9,10-断链胆甾-5,7,10 (19), 22-四烯-1,3,25,26-四醇，为白色固体: mp 163

-166℃。

$C_{27}H_{42}O_4$ 计算值: C, 75.31; H, 9.83;

实测值: C, 75.06; H, 9.73。

实施例3

将3.20g 实施例2的产物、64mg 9-乙酰基蒽、1.2L 甲醇和0.5L 叔丁基甲基醚的溶液在氩气下冷却至-20℃, 并用450W中压汞灯通过铈玻璃过滤器照射3小时。将溶液于室温浓缩, 得白色固体, 并将其悬浮于乙酸乙酯中。室温搅拌后, 将悬浮液用己烷稀释并放置于冰箱中。滤出固体并用乙酸乙酯-己烷(3:1)洗涤。将得到的3.11g粗产物溶于回流着的甲醇中。冷却后, 将溶液用水稀释, 室温搅拌后过滤。固体用50%甲醇洗涤并干燥, 得2.85g(89.1%) 1α , 25R, 26-三羟基-22E-烯-维生素D₃, 为白色固体: mp 176-178℃。

$C_{27}H_{42}O_2$ 计算值: C, 75.31; H, 9.83; 实测值: C, 75.06; H, 9.90.