



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 21 123 T2 2004.01.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 808 832 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 21 123.1

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 107 868.8

(96) Europäischer Anmeldetag: 14.05.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 26.11.1997

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 23.04.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 08.01.2004

(51) Int Cl.⁷: C07C 401/00

A61K 31/59

(30) Unionspriorität:

18219 23.05.1996 US
39901 19.03.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

Manchand, Percy Sarwood, Montclair, US; Nestor
Jr., John Joseph, Louisville, US; Uskokovic, Milan
Radoje, Upper Montclair, US; Vickery, Brian Henry,
Mountain View, US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(54) Bezeichnung: Fluorinierte Vitamin D3 Analoge

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

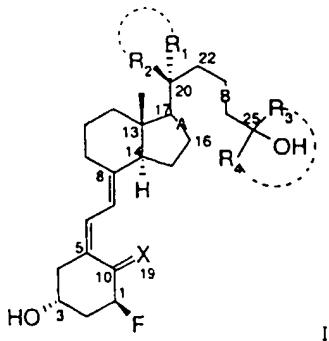
- [0001] Die Erfindung betrifft fluorierte Vitamin-D₃-Analoga sowohl als solche als auch zur Verwendung als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere zum Behandeln von Osteoporose.
- [0002] Osteoporose ist die üblichste Form von metabolischer Knochenerkrankung und kann als die symptomatische Frakturphase von Knochenverlust (Osteopenie) angesehen werden. Obwohl Osteoporose sekundär zu einer Vielzahl zugrundeliegender Erkrankungen auftreten kann, erscheint sie in 90% aller Fälle als idiopathisch. Postmenopausale Frauen tragen ein Risiko für idiopathische Osteoporose (postmenopausale oder Osteoporose Typ-I); eine weitere Gruppe mit besonders hohem Risiko für idiopathische Osteoporose sind die Älteren von jedem Geschlecht (senile oder Osteoporose Typ-II). Osteoporose wurde auch mit der Verwendung von Corticosteroiden, Bewegungsarmut oder längerer Bettlägerigkeit, Alkoholismus, Diabetes, gonadotoxischer Chemotherapie, Hyperprolactinäme, Anorexia nervosa, primäre und sekundäre Amenorrhoe, Transplantatimmunsuppression und Oophorectomie in Bezug gebracht. Für postmenopausale Osteoporose sind Frakturen der Wirbelsäule charakteristisch, während Oberschenkelhalsfrakturen die vorherrschenden Merkmale seniler Osteoporose sind.
- [0003] Verschiedene Ansätze zum Erhöhen der Knochenmasse bei Menschen mit Osteoporose wurden vorgeschlagen, einschließlich Verabreichung von Androgenen, Fluoridsalzen und Parathyroidhormon und modifizierten Versionen von Parathyroidhormon. Es wurde auch vorgeschlagen, dass Bisphosphonate Calcitonin, Calcium, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ und einige von seinen Analogen und/oder Östrogene einzeln oder in Kombination zum Konservieren der vorliegenden Knochenmasse verwendbar sein können.
- [0004] Hefti et al., Clinical Science, 62: 389 (1982), beschreiben Untersuchungen unter Verwendung einer calciumreichen Nahrung, ergänzt mit entweder Parathyroidhormon oder 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ unter Verwendung von normalen und osteoporotischen erwachsenen Ratten. Die Autoren berichten, dass, obwohl diese Untersuchungen eine Erhöhung des Gesamtkörpercalciums und der Skelettmasse zeigten, es keine Wiederherstellung von einzelnen Trabekeln gab, die während der Entwicklung von Osteoporose verloren gingen. Endo et al., Nature, 286: 262 (1980), erörtert die Verwendung von Metaboliten von Vitamin D in Verbindung mit Parathyroidhormon (PTH), um die Knochenbildung in vitro zu stimulieren. Jedoch waren diese Behandlungen mit PTH und 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ nicht wirksamer als PTH allein beim Stimulieren der Recalcifizierung des Knochens.
- [0005] Rader et al., Calcified Tissue International, 29(1): 21 (1979), beschreiben die Behandlung von thyro-parathyreidektomisierten Ratten mit Calciumnahrung und intraperitonealer Injektion eines Parathyroidextraktes. Obwohl diese Behandlung 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃-Produktion stimulierte und eine deutliche Erhöhung der Knochenmineralisierung bewirkte, wurde auch gefunden, dass sie Knochenresorption hervorruft, wie durch das Auftreten von Hohlräumen in dem corticalen Knochen nachgewiesen. Es gab keine Wirkung bei Ratten auf die Knochenbildung oder Knochenmatrixapposition. Wong et al. Surgical Forum, 30: 100 (1979), lehren die tägliche intramuskuläre Verabreichung von Parathyroidextrakt oder oral von 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ gleichzeitig mit einer Thyroideaustauschtherapie an thyroparathyreidektomierte Hunde. Die Wirkung von diesen Behandlungen auf Absorption von Calcium aus der Nahrung wird im Zusammenhang mit Parathyroidismus erörtert, jedoch nicht im Zusammenhang mit Osteoporose.
- [0006] Peacock et al., Vitamin D Proceedings Workshop., E. Norman, Hrsg., S. 411 (1977), offenbaren die Inhibition des resorptiven Effekts von Vitamin-D-Metaboliten und Parathyroidhormon auf Mauscalvariaknochen in Gewebskultur durch Calcitonin und Steroidsexualhormone. Pechet et al., American Journal of Medicine, 45(5): 696 (1967), lehren, dass minimale Spiegel von Parathyroidhormon notwendig sind, damit Vitamin D seine Wirkung auf die Knochenresorption anstatt auf die Knochenbildung ausübt. In Mahgoub et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 62: 901 (1975), führen die Autoren aus, dass aktive Vitamin-D-Metaboliten (25-OH-Vitamin-D₃ und 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃) die Fähigkeit von Parathyroidhormon zur Erhöhung der Spiegel an cyclischem AMP von gezüchteten Fötenknochenzellen von Ratten sehr stark erhöhen.
- [0007] Vitamin D₃ ist ein kritisches Element beim Metabolismus von Calcium, wobei es die intestinale Absorption von Calcium und Phosphor unter Beibehalten von hinreichenden Serumspiegeln von Calcium und Phosphor fördert und den Fluss von Calcium in und aus dem Knochen stimuliert. Die Vitamine D werden in vivo hydroxyliert unter Erzeugung eines 1a,25-Dihydroxymetaboliten, der den wirksamen Stoff darstellt. Tieruntersuchungen mit 1,25-(OH)₂-Vitamin-D lassen anabolische Knochenwirkung vermuten. Aerssens et al. in Calcif Tissue Int, 55: 443-450 (1994) berichten von der Wirkung von 1a-Hydroxy-Vitamin-D₃ auf die Knochenfestigkeit und Zusammensetzung beim Wachsen von Ratten mit und ohne Corticosteroidbehandlung. Die Verwendung beim Menschen ist jedoch aufgrund des schlechten therapeutischen Verhältnisses (Hypercalciurie und Hypercalcämie sowie Nephrotoxizität) auf die Antiresorption beschränkt.
- [0008] Dechant und Goa in „Calcitriol. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and its potential in corticosteroid-induced osteoporosis“, Drugs Aging (NEW ZEALAND) 5(4): 300–17 (1994), berichteten, dass 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (Calcitriol) Wirksamkeit bei der Behandlung von postmenopau-

saler Osteoporose zeigt (und bei Corticosteroid-induzierter Osteoporose vielversprechend ist), basierend auf einem klinischen Versuch bei 622 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Patienten mit milder bis mittlerer Erkrankung (jedoch nicht jene mit schwererer Erkrankung), welche Calcitriol (0,25 µg 2 x täglich) empfingen, hatten nach drei Jahren Behandlung eine signifikant dreifach niedrigere Rate von neuen vertebraalen Frakturen verglichen mit Patienten, die elementares Calcium 1000 mg/Tag empfingen. Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon beginnen, verhinderte Calcitriol 0,5 bis 1,0 µg/Tag plus Calcium 1000 mg/Tag, verabreicht mit oder ohne intranasales Calcitonin 400 IU/Tag, steroidinduzierten Knochenverlust. Insgesamt wurde Calcitriol gut toleriert. Bei empfohlenen Dosierungen war Hypercalcämie nicht häufig und mild unter im Allgemeinen Reagieren auf eine Verminderung in der Calciumaufnahme und/oder Calcitrioldosierung. Das enge therapeutische Fenster von Calcitriol erforderte, dass seine Verwendung hinreichend überwacht wird, wobei Serumcalcium und Kreatininspiegel periodisch zu verfolgen sind. Diese Studie zeigt deutlich die entscheidende Begrenzung der Calcitrioltherapie wegen der engen Annäherung von therapeutischen und toxischen Dosen.

[0009] Baggio et al. offenbart in der europäischen Patentveröffentlichung Nr. 580968 fluorierte Vitamin-D₃-Analoge einschließlich 1a-Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol, das für die Behandlung von hyperproliferativen Störungen der Haut verwendbar ist, für die Behandlung von Krebs und Leukämie und für die Behandlung von Tagdrüsenerkrankungen. US-A-5696103 (veröffentlicht im Dezember 1997) offenbart und beansprucht die Verwendung dieser Verbindung für die Wiederherstellung der Knochensubstanz und/oder -dichte bei Osteoporose.

[0010] Die 1a-Fluor-Analogen von Vitamin-D₃, die hierin offenbart werden, wurden vorher weder beschrieben noch wurde deren Verwendung bei der Behandlung von Osteoporose erkannt.

[0011] Diese Erfindung stellt fluorierte Vitamin-D₃-Analoge der Formel (I) bereit:



worin:

X (H,H) oder =CH₂ darstellt;

R₁ und R₂, zusammen mit C-20, eine Cyclopropan-, Cyclodifluorpropan- oder Cyclotetrafluorpropangruppe bilden;

R₃ und R₄, unabhängig voneinander, ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ und CF₂CF₃;

A eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt; und

B eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung darstellt.

[0012] Diese Erfindung stellt auch Zusammensetzungen bereit, umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und ein fluoriertes Vitamin-D₃-Analoges der Formel (I), wie vorstehend definiert, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Osteoporose.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin X =CH₂ darstellt, einer von R₁ und R₂ Wasserstoff darstellt und der andere eine (C₁-C₄)-Alkylcyclopropan-, Cyclodifluorpropan- oder Cyclotetrafluorpropangruppe darstellt, R₃ und R₄ (C₁-C₉)-Alkyl darstellen, A eine Doppelbindung darstellt und B eine Doppelbindung darstellt, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose. Ein solches Arzneimittel kann in einer Menge, die therapeutisch wirksam ist, um Knochendichte zu einem asymptatischen Spiegel aufzubauen, ohne Hypercalciurie, Hypercalcämie oder Nephrotoxizität einzuleiten, verabreicht werden.

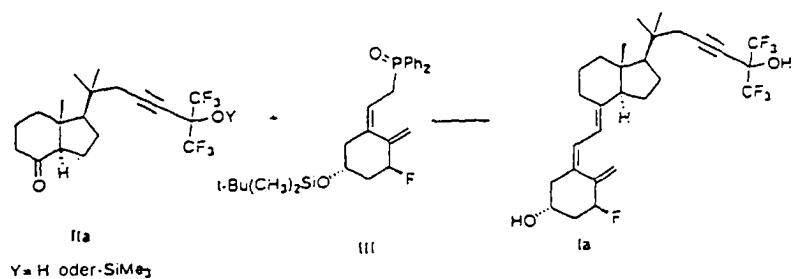
[0014] Die Herstellungen der Verbindungen der Formel (I) und die für deren Synthese erforderlichen Zwischenprodukte werden durch die nachstehenden Figuren erläutert:

[0015] **Fig. 1, 2 & 2a** erläutern die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Ia) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Ia) verwendeter Zwischenprodukte (IIa) und (VIIIa).

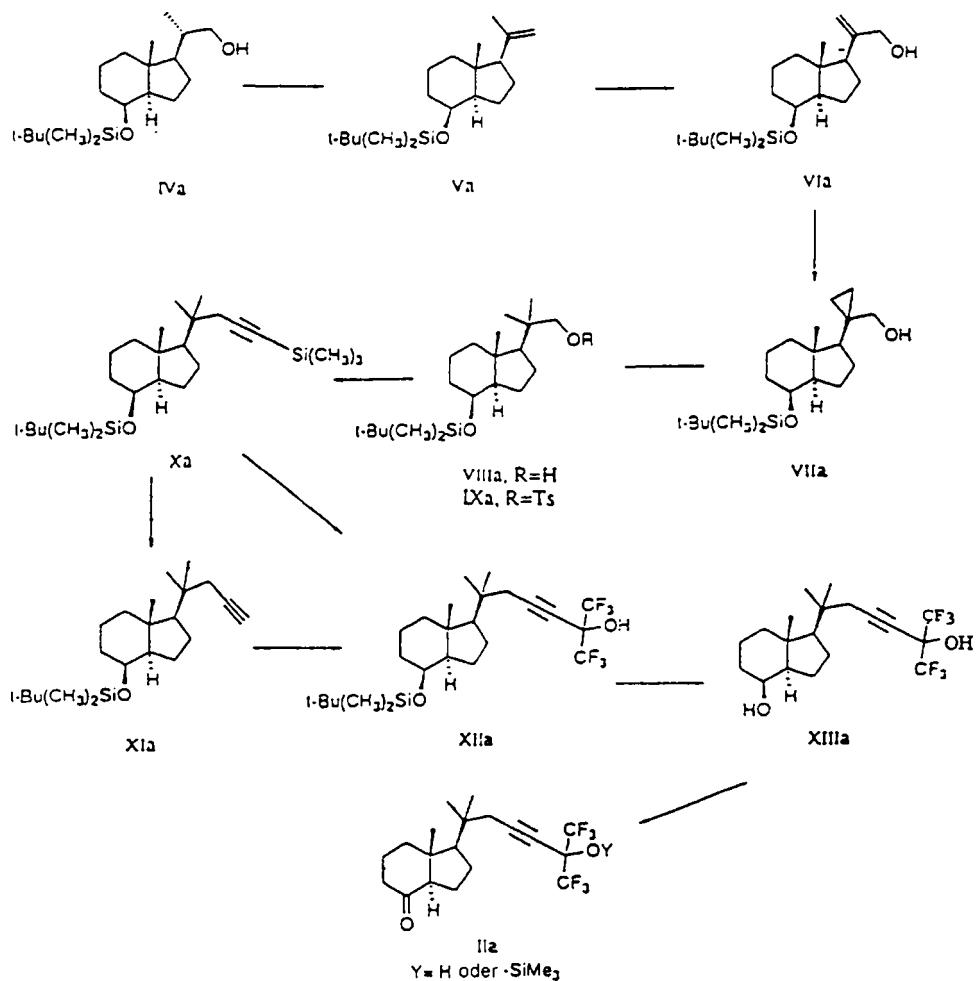
[0016] **Fig. 3, 4 & 4a** erläutern die Synthese des 20-Cyclopropylanologen (Ib) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Ib) verwendeter Zwischenprodukte (IIb) und (Xb).

- [0017] **Fig. 5, 6 & 6a** erläutern die Synthese des 20-En-Analogen (Ic) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Ic) verwendeter Zwischenprodukte (IIc) und (Xlc).
- [0018] **Fig. 7 & 8** erläutern die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluor-Analogen (Id) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23-incholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Id) verwendeter Zwischenprodukte (IId).
- [0019] **Fig. 9 & 10** erläutern die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Ie) von 1a-Fluor-25-hydroxy-I6-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Ie) verwendeter Zwischenprodukte (IIe).
- [0020] **Fig. 11 & 12** erläutern die Synthese des 20-Cyclopropylanalogen (If) von 1a-Fluor-25-hydroxy-I6-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (If) verwendeter Zwischenprodukte (IIIf).
- [0021] **Fig. 13 & 14** erläutern die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluoranalogen (Ig) von 1a-Fluor-25-hydroxy-I6-en-23-incholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Ig) verwendeter Zwischenprodukte (IIlg).
- [0022] **Fig. 15** erläutert die Synthese von Schlüsselzwischenprodukten (IIh), (IIIi), (IIj), (IIk), (IIIi), (IIIm) und (IIIn).
- [0023] **Fig. 16** erläutert die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Ih) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0024] **Fig. 17** erläutert die Synthese des 20-Cyclopropyl-Analogen (ii) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0025] **Fig. 18** erläutert die Synthese des 20-En-Analogen (Ij) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0026] **Fig. 19** erläutert die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluor-Analogen (Ik) aus 1a-Fluor-25-hydroxy-23Z-encholecalciferol.
- [0027] **Fig. 20** erläutert die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Ii) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0028] **Fig. 21** erläutert die Synthese des 20-Cyclopropyl-Analogen (Im) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0029] **Fig. 22** erläutert die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluor-Analogen (In) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-cholecalciferol.
- [0030] **Fig. 23** erläutert die Synthese von Schlüsselzwischenprodukten (Ilo), (IIp), (IIq), (IIr), (IIs), (IIt) und (IIu)
- [0031] **Fig. 24** erläutert die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Io) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0032] **Fig. 25** erläutert die Synthese des 20-Cyclopropyl-Analogen (Ip) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0033] **Fig. 26** erläutert die Synthese des 20-En-Analogen (Iq) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0034] **Fig. 27** erläutert die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluor-Analogen (Ir) von 1a-Fluor-25-hydroxy-23E-encholecalciferol.
- [0035] **Fig. 28** erläutert die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Is) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0036] **Fig. 29** erläutert die Synthese des 20-Cyclopropyl-Analogen (It) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol.
- [0037] **Fig. 30** erläutert die Synthese des 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluor-Analogen (Iu) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23E-diencholecalciferol.
- [0038] **Fig. 31, 32 & 32a** erläutern die Synthese des 20-En-Analogen (Iv) von 1a-Fluor-25-hydroxy-I6-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Iv) verwendeter Zwischenprodukte (IIv) und (XXXIXv).
- [0039] **Fig. 33 & 34** erläutern die Synthese des 20-En-Analogen (Iw) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Iw) verwendeter Zwischenprodukte (IIw).
- [0040] **Fig. 35 & 36** erläutern die Synthese des 20-En-Analogen (Iz) von 1a-Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol bzw. bei der Herstellung von (Iz) verwendeter Zwischenprodukte (IIz).
- [0041] **Fig. 37** erläutert die Synthese der Vorstufe (3R(3a,5β,Z))-2-[2-[3-Fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid (15), die für die Synthese von 1a-Fluor-I9-nor-Vitamin D verwendet wurde.

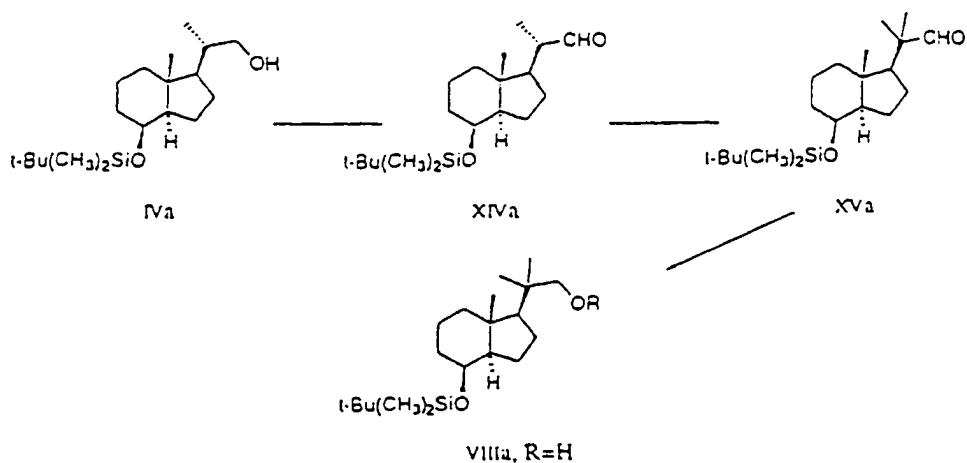
Figur 1 (Vergleich)



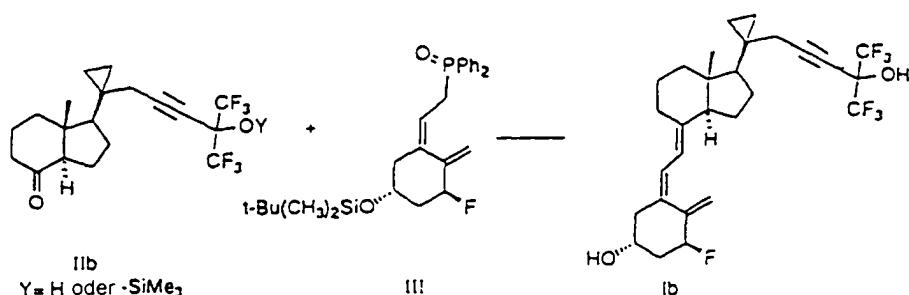
Figur 2 (Vergleich)



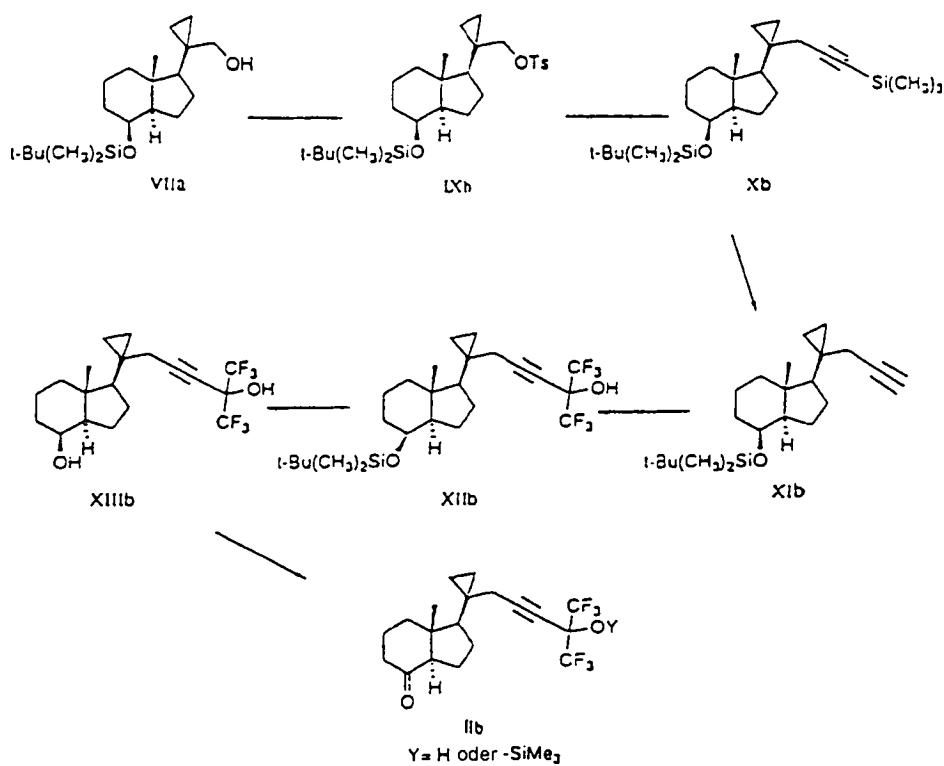
Figur 2a (Vergleich)



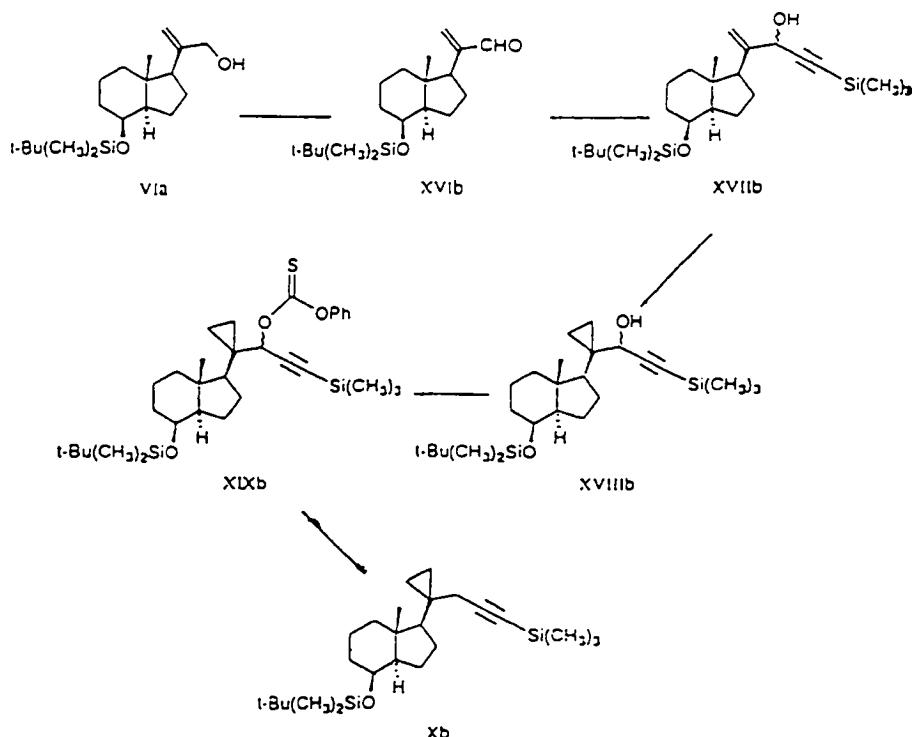
Figur 3



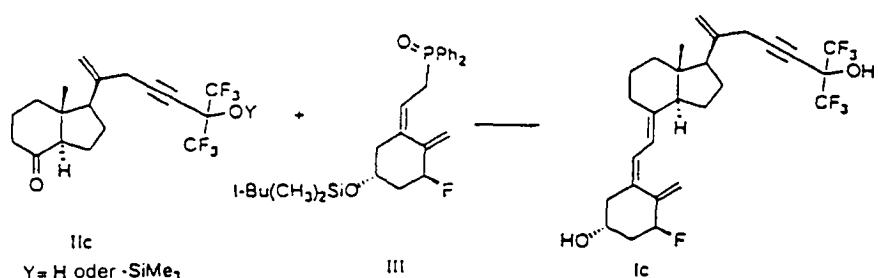
Figur 4



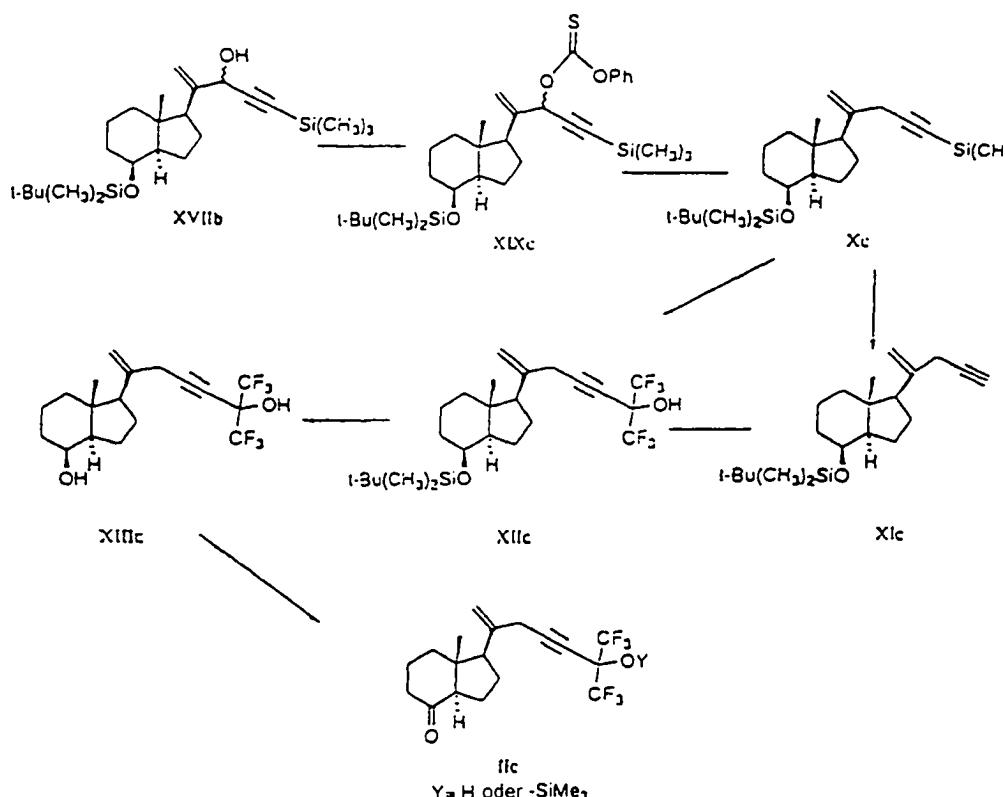
Figur 4a



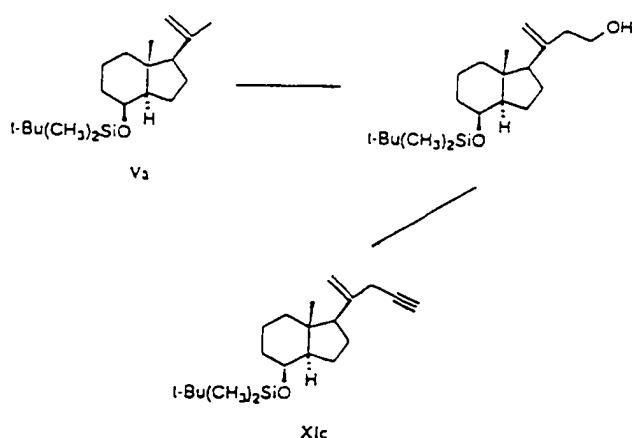
Figur 5 (Vergleich)



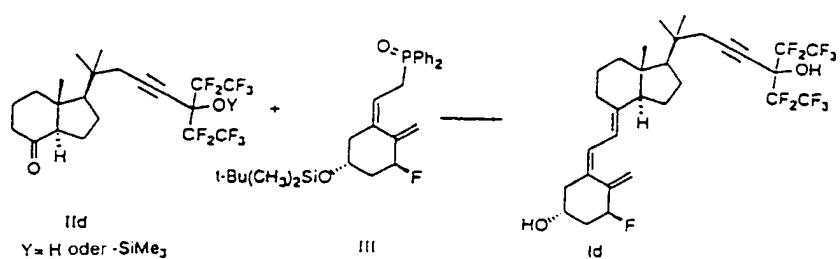
Figur 6 (Vergleich)



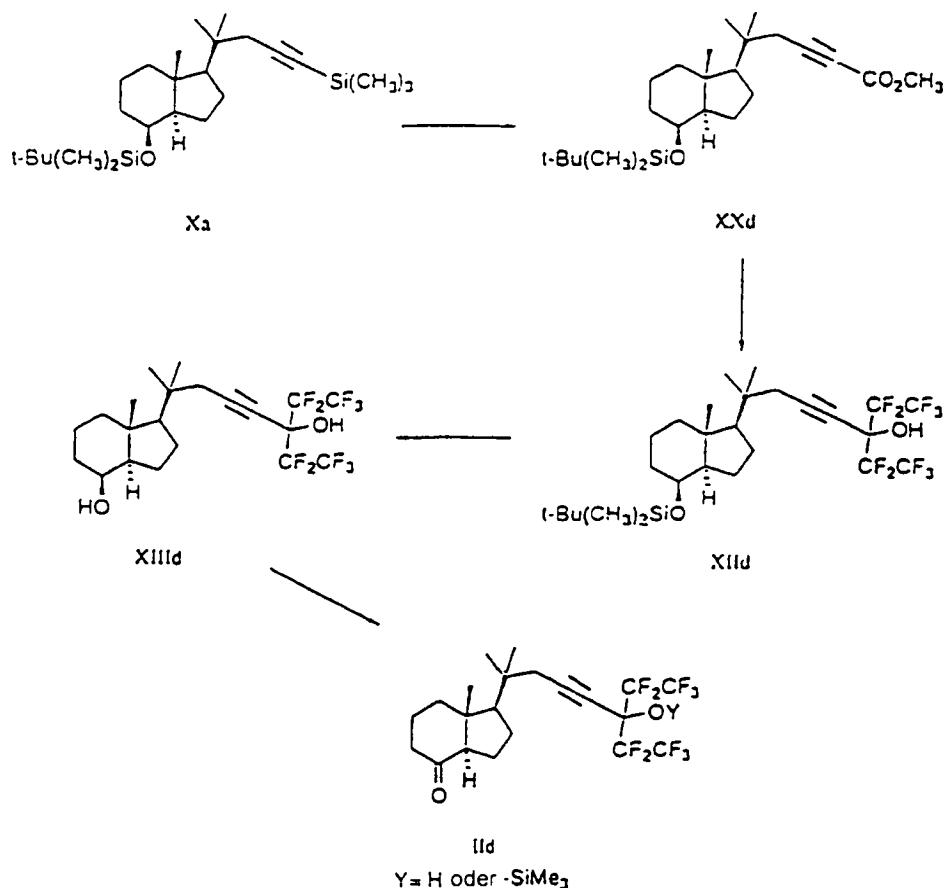
Figur 6a (Vergleich)



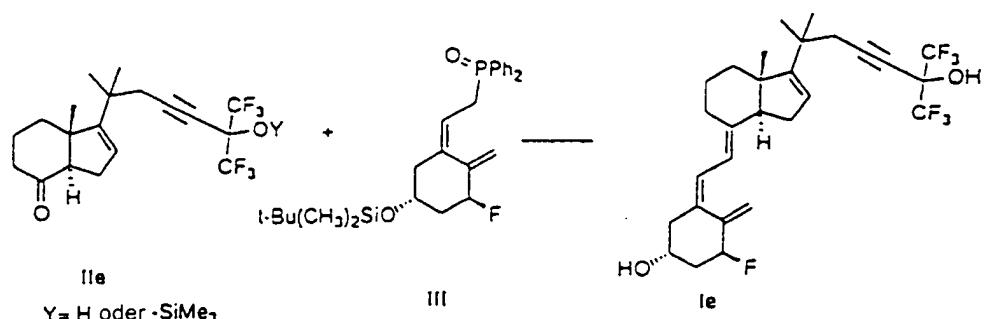
Figur 7 (Vergleich)



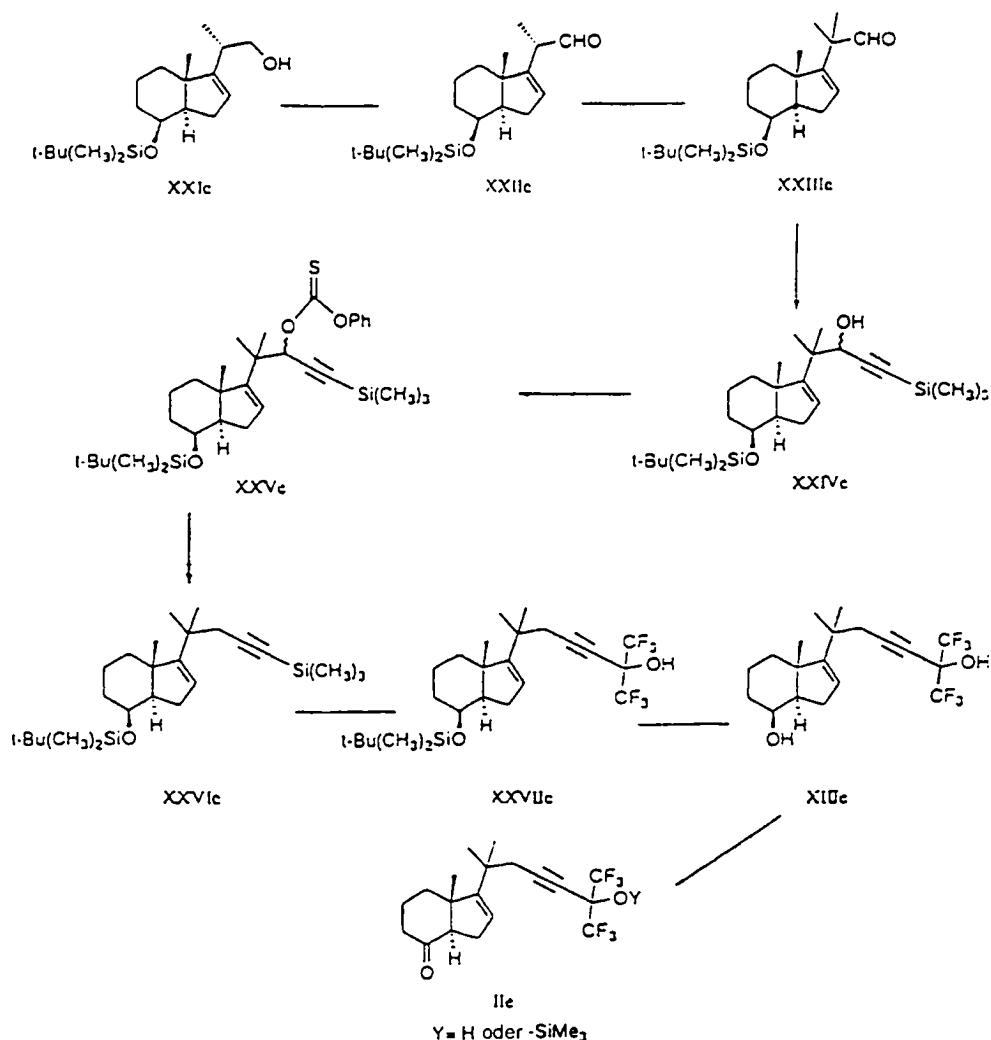
Figur 8 (Vergleich)



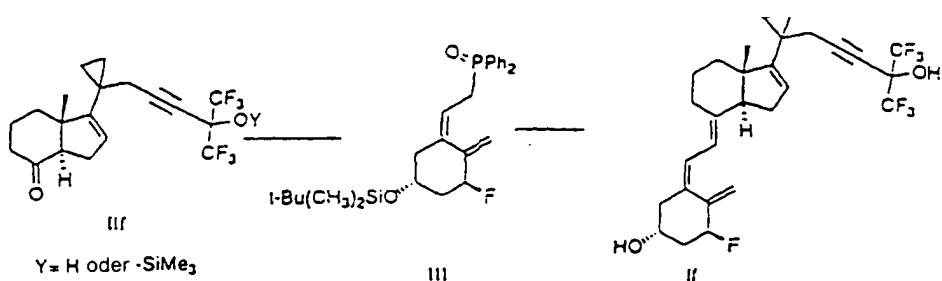
Figur 9 (Vergleich)



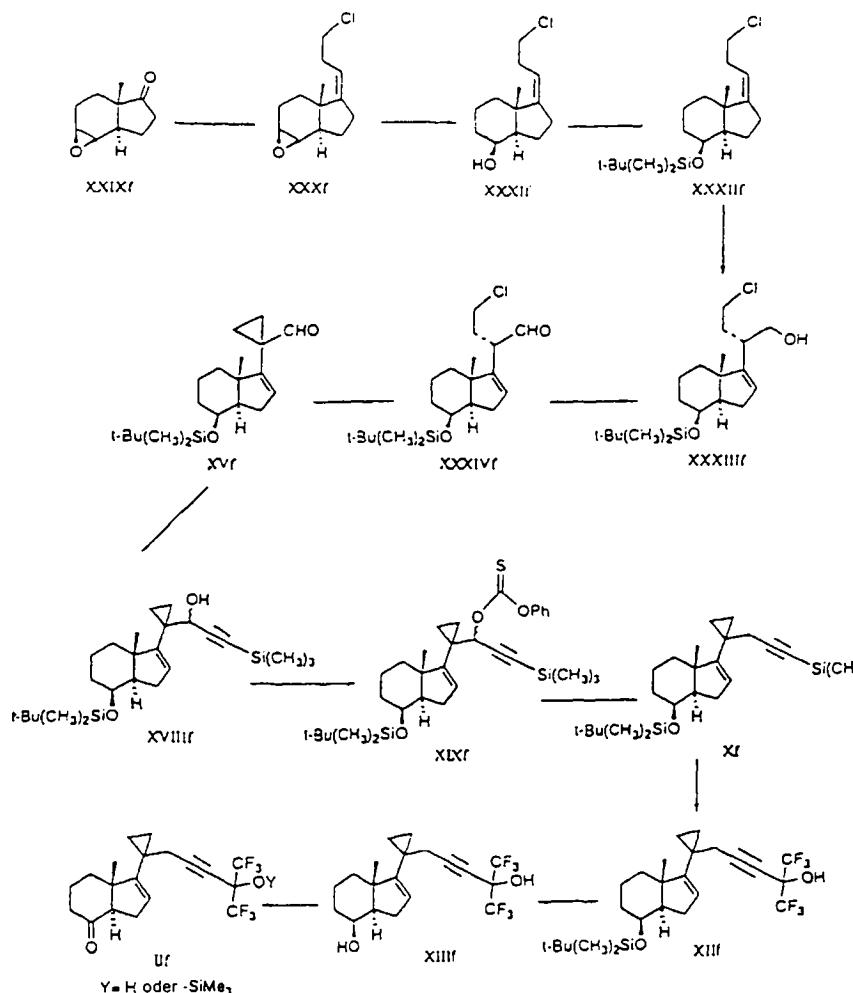
Figur 10 (Vergleich)



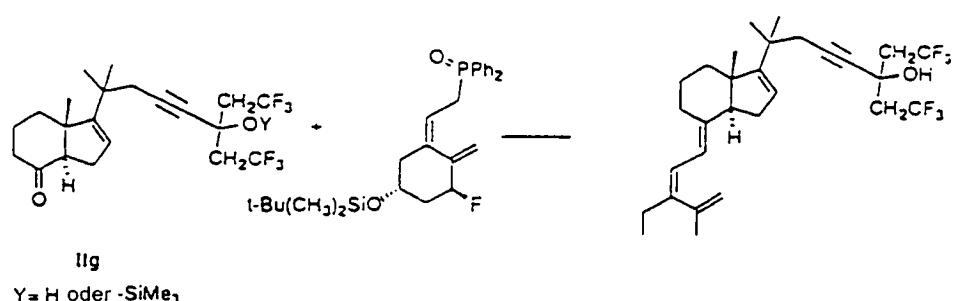
Figur 11



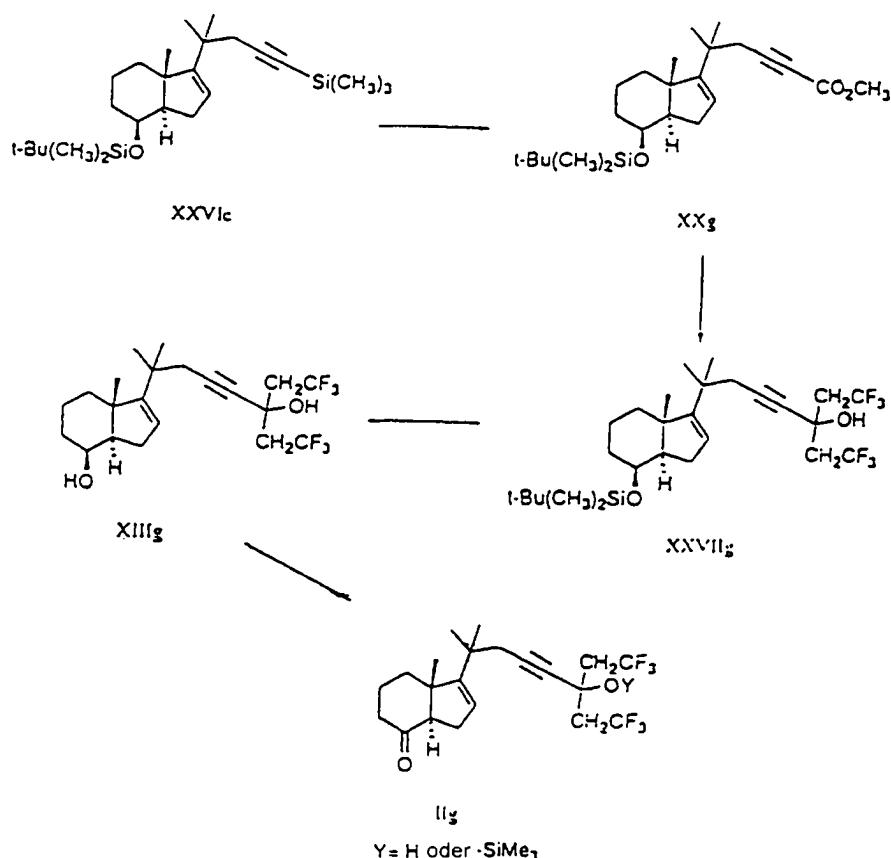
Figur 12



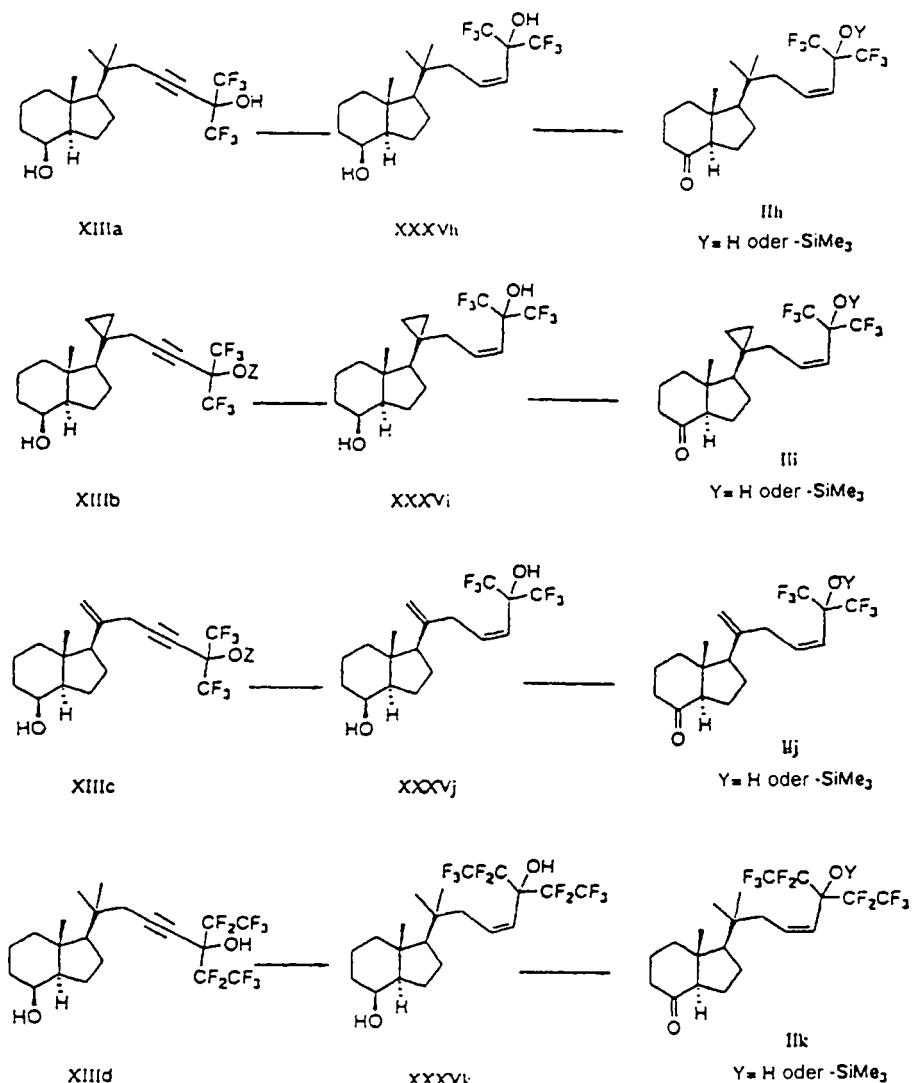
Figur 13 (Vergleich)



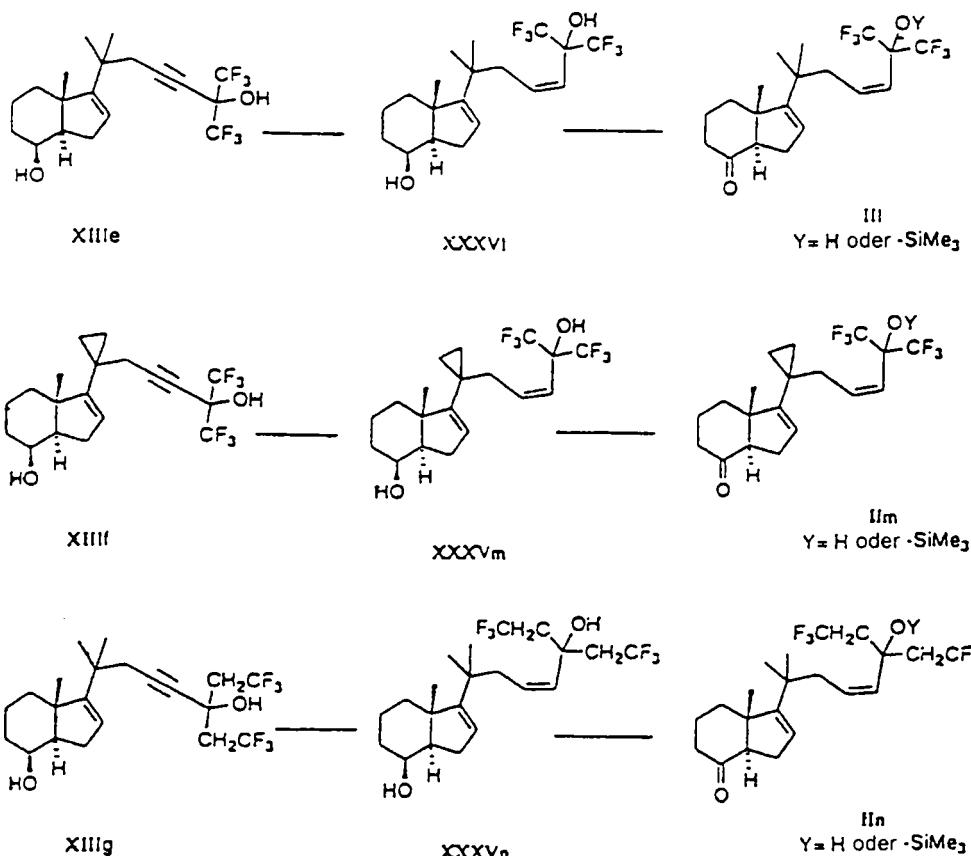
Figur 14 (Vergleich)



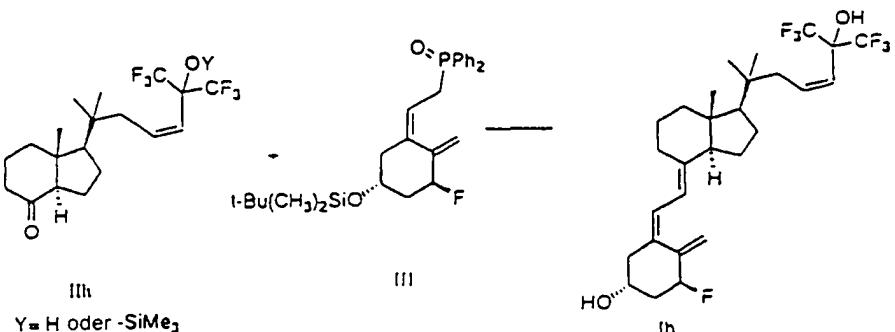
Figur 15



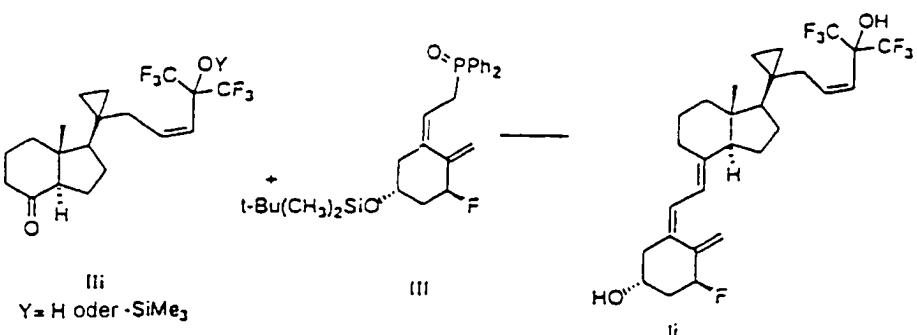
Figur 15 Fortsetzung



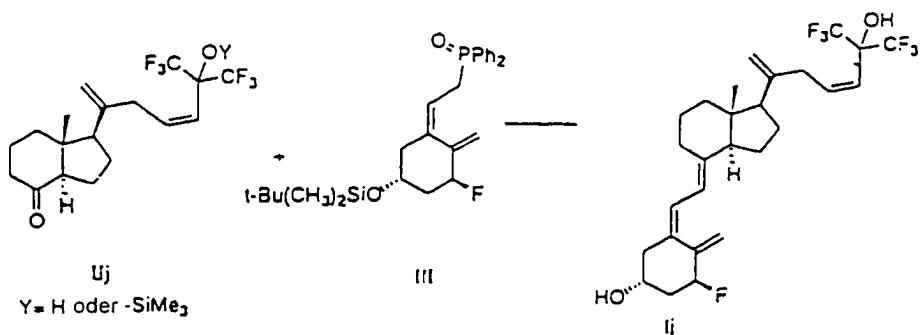
Figur 16 (Vergleich)



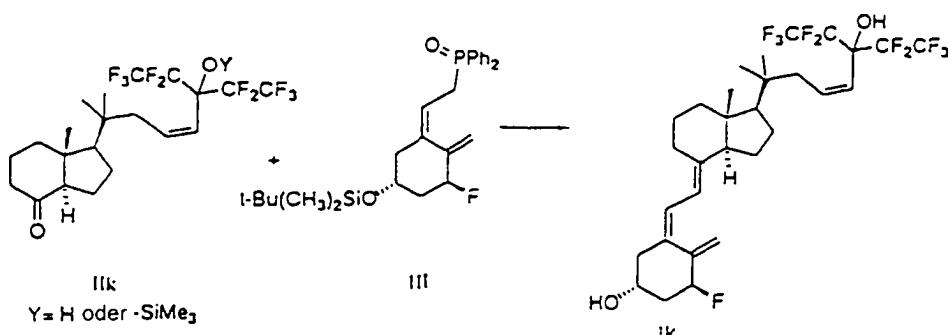
Figur 17



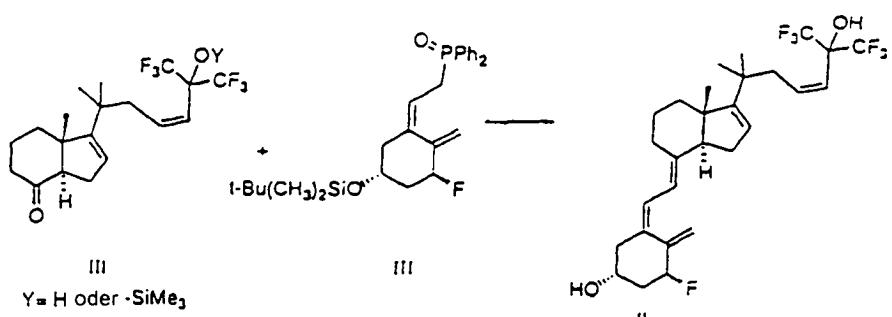
Figur 18 (Vergleich)



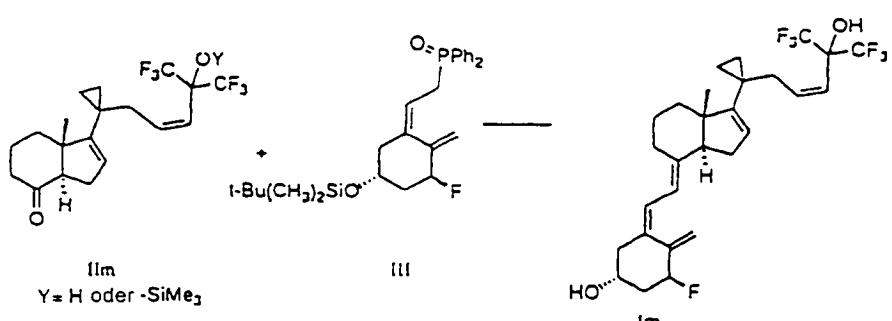
Figur 19 (Vergleich)



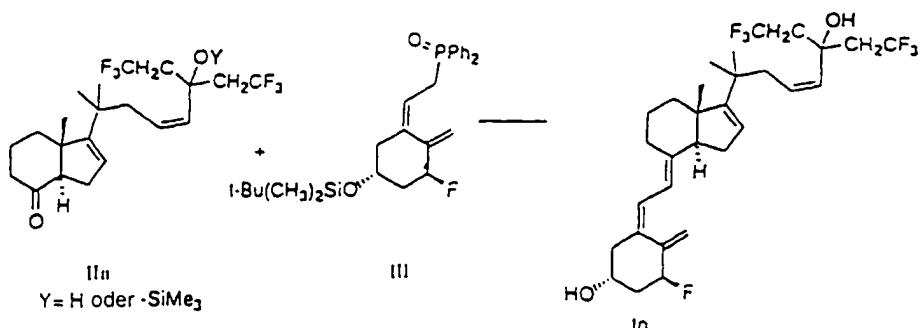
Figur 20(Vergleich)



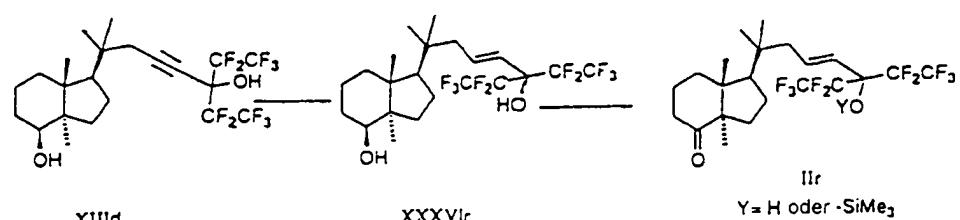
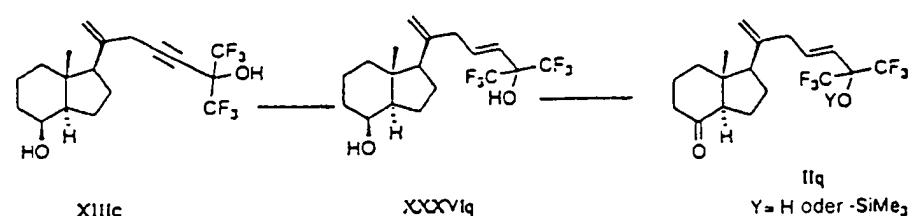
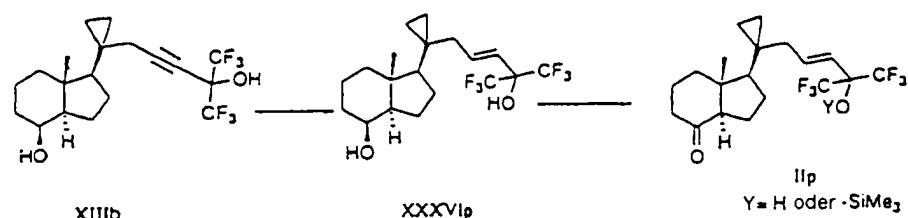
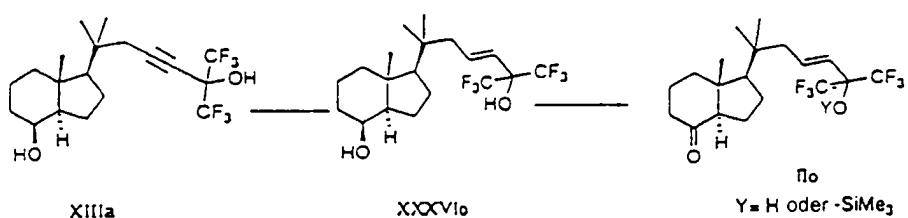
Figur 21



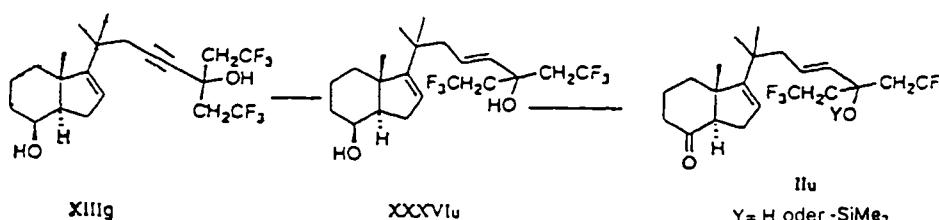
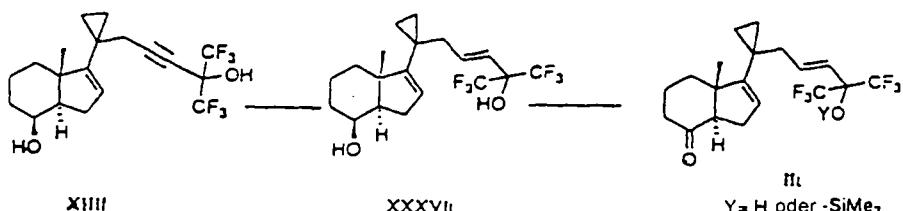
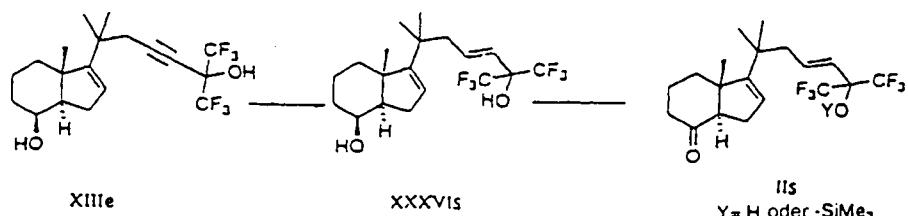
Figur 22 (Vergleich)



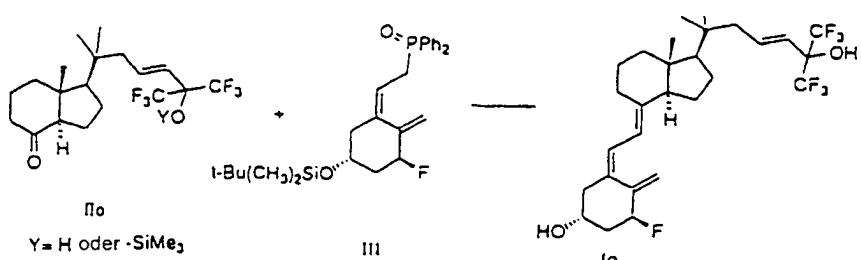
Figur 23



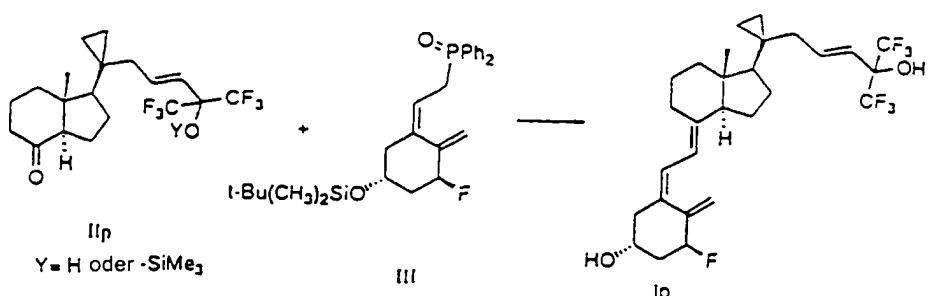
Figur 23 Fortsetzung



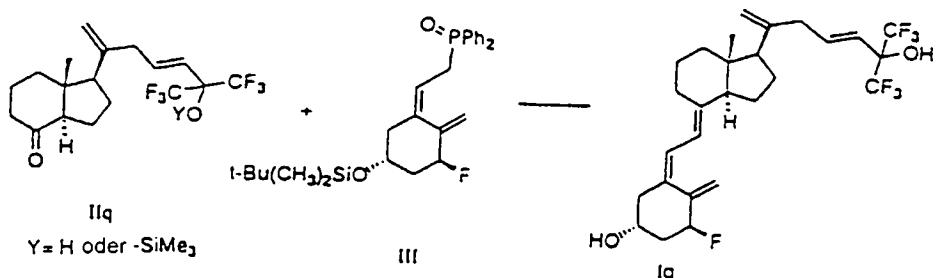
Figur (Vergleich)



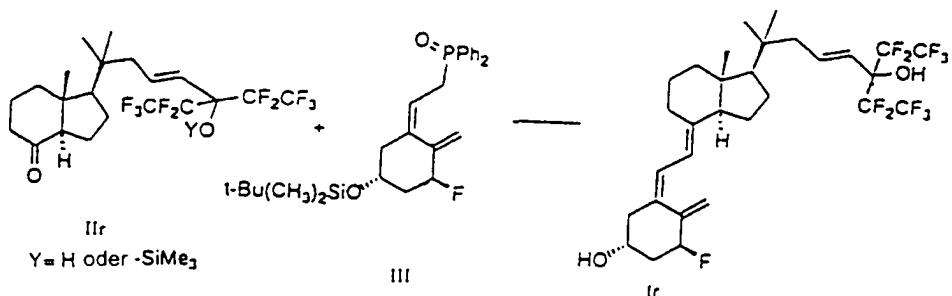
Figur 25



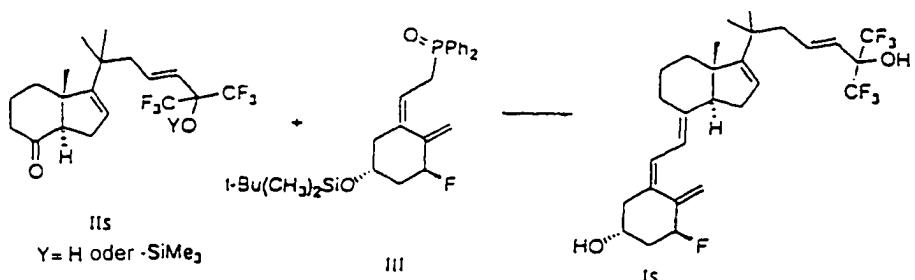
Figur 26 (Vergleich)



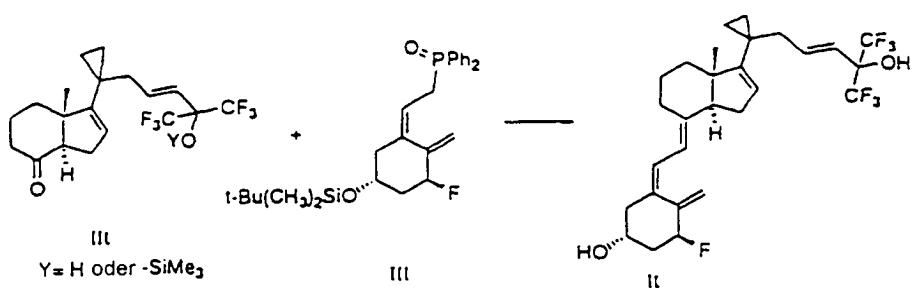
Figur 27 (Vergleich)



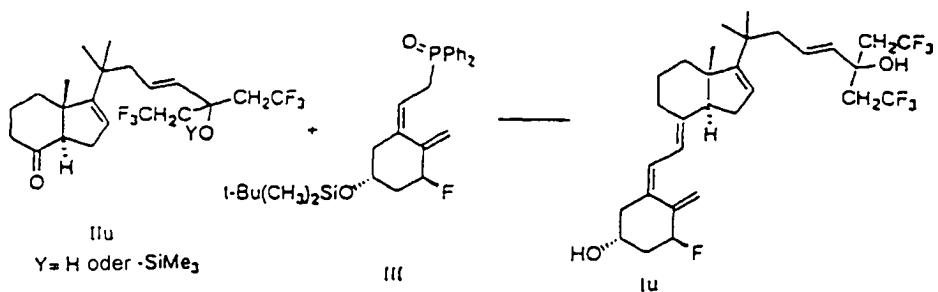
Figur 28 (Vergleich)



Figur 29

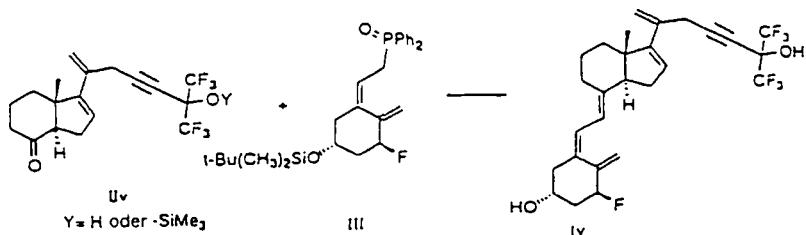


Figur 30 (Vergleich)

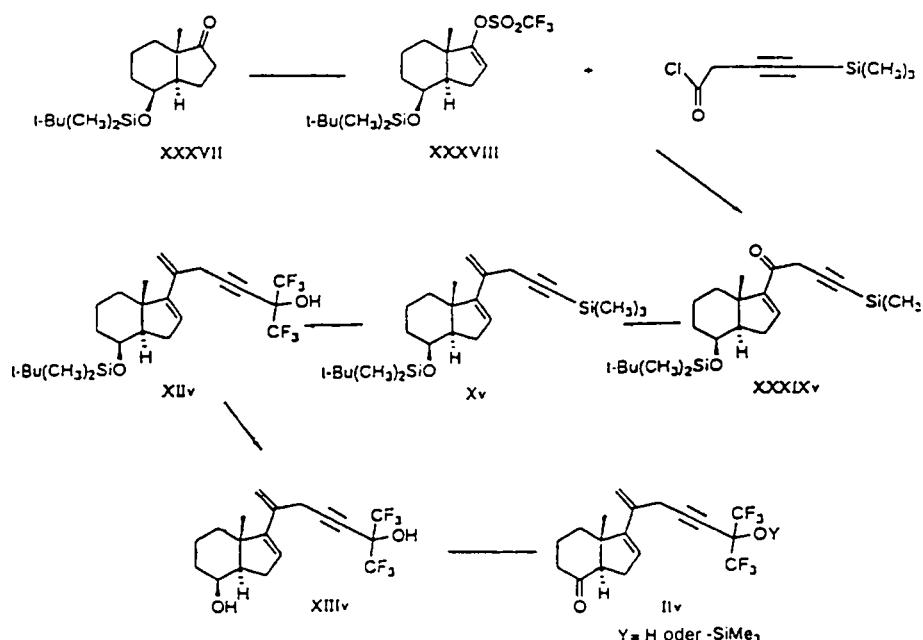


[0042]

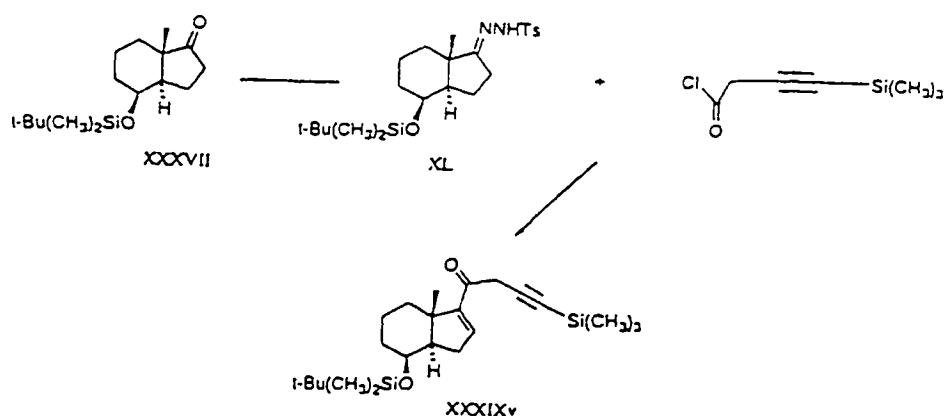
Figur 31 (Vergleich)



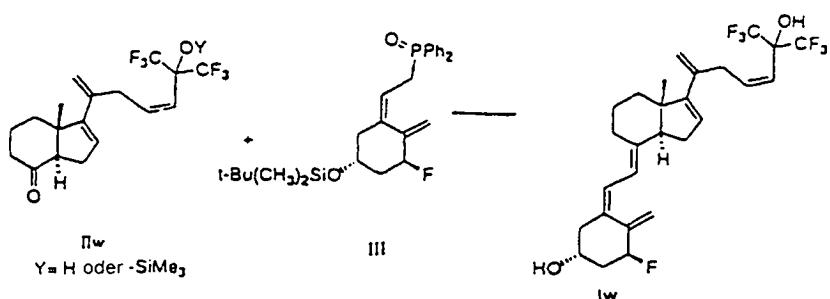
Figur 32 (Vergleich)



Figur 32a (Vergleich)

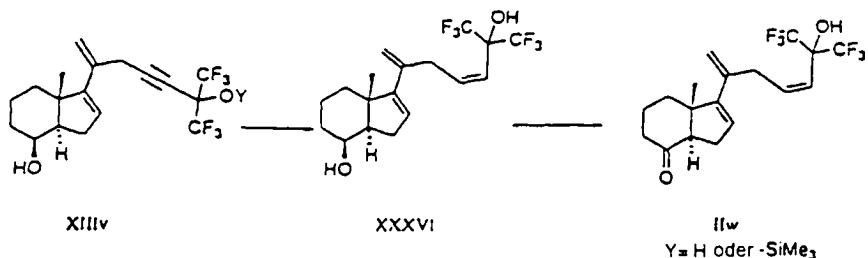


Figur 33(Vergleich)

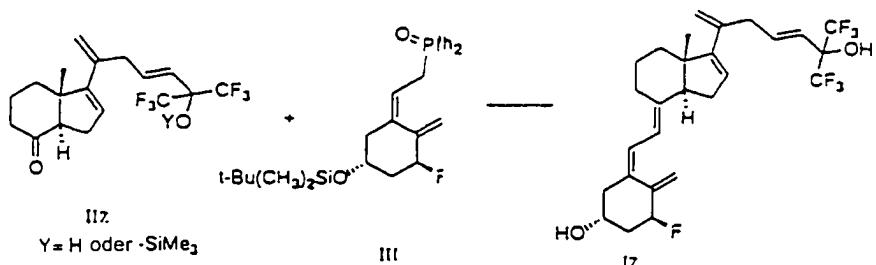


[0043]

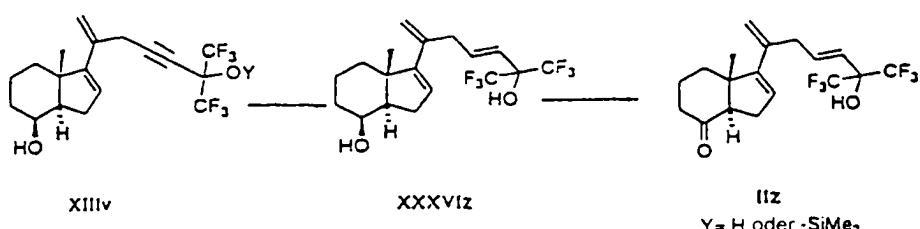
Figur 34 (Vergleich)



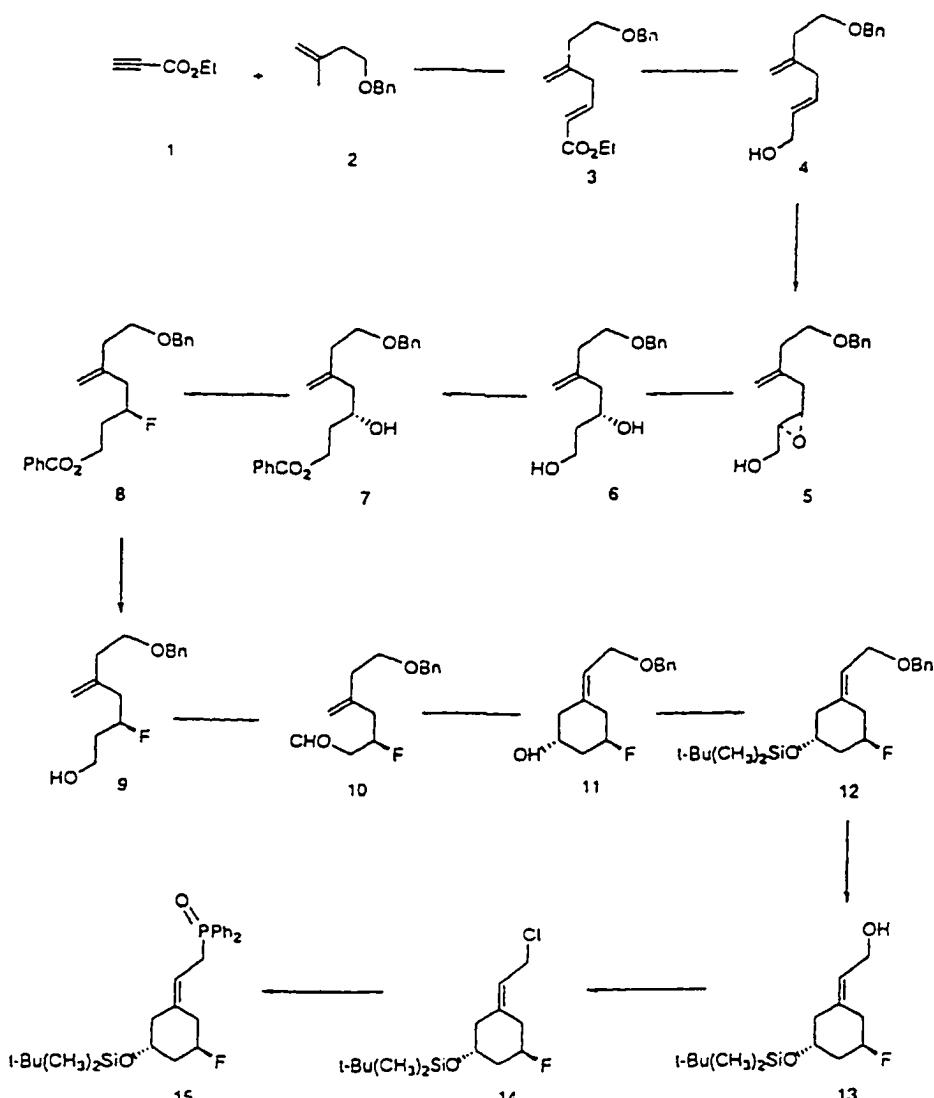
Figur 35 (Vergleich)



Figur 36 (Vergleich)



Figur 37



[0044] Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff (C_1 - C_4)-Alkyl einen vollständig gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein (C_1 - C_4)-Fluoralkyl ist ein Al-kylrest wie vorstehend definiert, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome, die an das Kohlenstoffgerüst gebunden sind, durch ein oder mehrere Fluoratome ersetzt sind. Ein (C_3 - C_6)-Cycloalkyl bedeutet einen cyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein (C_3 - C_6)-Cyclofluoralkyl bedeutet einen Cycloalkylrest wie vorstehend definiert, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome, die an das Kohlenstoffgerüst gebunden sind, gegen eines oder mehrere Fluoratome ersetzt wurden. Ein (C_3 - C_9)-Cycloalkyl ist ein cyclischer gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen; ein (C_3 - C_9)-Cyclofluoralkyl ist ein cyclischer gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome, die an das Kohlenstoffgerüst gebunden sind, mit ein oder mehreren Fluoratomen ersetzt sind.

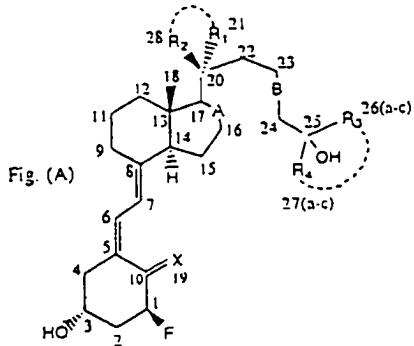
[0045] Wie hierin verwendet, bedeutet ebenso Cyclopropan einen Cyclopropanrest; Cyclodifluorpropan bedeutet einen Cyclopropanrest substituiert mit 2 Fluoratomen; Cyclotetrafluorpropan bedeutet einen Cyclopropanrest substituiert mit 4 Fluoratomen; Cyclopentan bedeutet einen Rest eines vollständig gesättigten Rings mit 5 Kohlenstoffatomen; Cyclodifluorpentan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 5 Kohlenstoffatomen substituiert mit 2 Fluoratomen; Cyclotetrafluorpentan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 5 Kohlenstoffatomen mit 4 Fluoratomen; Cyclohexafluorpentan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 5 Kohlenstoffatomen substituiert mit 6 Fluoratomen; Cyclooctafluorpentan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 5 Kohlenstoffatomen substituiert mit 8 Fluoratomen; Cyclohexan bedeutet einen Rest eines vollständig gesättigten Rings mit 6 Kohlenstoffatomen; Cyclodifluorhexan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 6 Kohlenstoffatomen substituiert mit 2 Fluoratomen; Cyclotetrafluorhexan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 6 Kohlenstoffatomen substituiert mit 4 Fluoratomen; Cyclohexafluorhexan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 6 Kohlenstoffatomen substituiert mit 6 Fluoratomen; Cyclooctafluorhexan bedeutet einen Rest eines gesättigten Rings mit 6 Kohlenstoffatomen substituiert mit 8 Flu-

oratomen.

[0046] Weiter bedeutet, wenn hierin verwendet, eine Doppelbindung eine ungesättigte Bindung zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen, die sich gleichsam 2 Elektronenpaare teilen, und worin jedes Kohlenstoffatom **2** einzeln gebundene Substituenten in entweder einer Z- (zusammen) oder E- (entgegen) Konfiguration über die Doppelbindung trägt.

[0047] Die hierin offenbarten Verbindungen wurden weder vorher beschrieben noch wurde deren Verwendung bei der Behandlung von Osteoporose erkannt.

[0048] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können generisch als 1α -Fluor-Analoge von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) beschrieben werden. Folglich werden die erfindungsgemäßen Verbindungen unter Verwendung des Vitamin-D₃-Nummerierungssystems, wie in Fig. (A) nachstehend erläutert, benannt.



[0049] Beispielsweise eine Verbindung, worin R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ CH₃ darstellt, A eine Doppelbindung darstellt, B eine Dreifachbindung darstellt, R₃ CF₃ darstellt, wird 1α -Fluor-25-(RS)-hydroxy-16-en-23-in-26-trifluor-20-epicholecalciferol genannt.

[0050] Die nachstehende Tabelle stellt einige repräsentative Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit: (Verbindungen, die nicht in den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen, sind mit „*“ markiert).

| Verbindung # | A | B | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X |
|--------------|---|---|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
| 1* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 2* | = | ≡ | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| 3* | = | ≡ | CH ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| 4 | = | ≡ | CH ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 5 | = | ≡ | CF ₂ -CF ₂ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 6 | = | ≡ | CF ₂ -CH ₂ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 7 | = | ≡ | CH ₂ -CF ₂ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 8* | = | ≡ | CF ₃ | CF ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 9* | = | ≡ | H | CF ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 10* | = | ≡ | CF ₃ | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |

| Verbindung # | A | B | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X |
|--------------|---|-------------------|----------------------------------|-----------------|--|---------------------------------|------------------|
| 11* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | =CH ₂ |
| 12* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 13* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CF ₃ | CH ₂ CF ₃ | =CH ₂ |
| 14* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₂ CH ₃ | CF ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 15* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₂ CF ₃ | CF ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 16* | - | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 17 | - | ≡ | CH ₂ -CF ₂ | | CF ₂ CH ₃ | CF ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 18* | - | ≡ | H | CF ₃ | CF ₂ CF ₃ | CF ₂ CF ₃ | =CH ₂ |
| 19* | = | trans-C=C-Bindung | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 20 | - | trans-C=C-Bindung | CH ₂ -CH ₂ | | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 21* | = | cis-C=C-Bindung | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CF ₃ | CH ₂ CF ₃ | =CH ₂ |
| 22 | - | cis-C=C-Bindung | CF ₂ -CH ₂ | | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 23* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| 24* | - | trans-C=C-Bindung | H | CF ₃ | CF ₂ CH ₃ | CF ₂ CH ₃ | H |
| 25* | = | ≡ | CH ₂ | | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | =CH ₂ |
| 26* | - | ≡ | CH ₂ | | CF ₃ | CF ₃ | H |
| 27* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ -CH ₂ | | =CH ₂ |
| 28* | = | ≡ | CF ₃ | H | CF ₂ -CF ₂ | | =CH ₂ |
| 29* | = | ≡ | CF ₂ -CF ₂ | | CF ₂ -CF ₂ | | =CH ₂ |
| 30* | = | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₂ CF ₂ -CF ₂ CF ₂ | | =CH ₂ |
| 31* | = | ≡ | CH ₂ | | CF ₂ CF ₂ -CF ₂ CF ₂ | | =CH ₂ |
| 32* | - | cis-C=C-Bindung | CH ₂ | | CF ₂ CF ₂ -CH ₂ CF ₂ | | H |
| 33* | = | ≡ | CF ₃ | CF ₃ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 34* | = | ≡ | CH ₃ | CF ₃ | CH ₃ | CH ₃ | =CH ₂ |
| 35* | - | ≡ | H | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 36* | - | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 37* | - | cis-C=C-Bindung | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 38* | = | trans-C=C-Bindung | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CF ₃ | CH ₂ CF ₃ | =CH ₂ |
| 39* | - | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | CF ₃ | H |
| 40 | - | ≡ | CH ₂ -CH ₂ | | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 41* | = | ≡ | CH ₂ -CH ₂ | | CH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ | | =CH ₂ |
| 42* | = | ≡ | CH ₂ -CF ₂ | | CF ₂ CF ₂ -CF ₂ CF ₂ | | =CH ₂ |
| 43* | - | trans-C=C-Bindung | CH ₂ | | CH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ | | =CH ₂ |
| 44* | - | cis-C=C-Bindung | CF ₂ -CF ₂ | | CH ₂ -CH ₂ | | H |
| 45* | - | ≡ | CH ₂ | | CH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₂ | | =CH ₂ |
| 46* | = | ≡ | CH ₂ | | CF ₂ -CF ₂ | | =CH ₂ |
| 47* | = | trans-C=C-Bindung | CH ₂ -CH ₂ | | CH ₂ -CH ₂ | | H |
| 48* | = | ≡ | CH ₂ -CF ₂ | | CF ₂ -CF ₂ | | =CH ₂ |
| 49* | - | ≡ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 50* | = | ≡ | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H |
| 51* | = | ≡ | CH ₃ | CF ₃ | CF ₃ | CH ₂ CF ₃ | =CH ₂ |
| 52* | - | ≡ | CF ₃ | CF ₃ | CH ₃ | CF ₂ CF ₃ | H |
| 53 | - | trans-C=C-Bindung | CH ₂ -CH ₂ | | CF ₂ CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 54 | = | cis-C=C-Bindung | CH ₂ -CF ₂ | | CF ₃ | CH ₂ CH ₃ | H |
| 55* | = | ≡ | CH ₂ | | CF ₃ | CH ₃ | H |
| 56* | = | ≡ | H | CH ₃ | CF ₃ | CH ₃ | =CH ₂ |
| 57* | = | trans-C=C-Bindung | H | CH ₃ | CF ₃ | CH ₃ | =CH ₂ |

| Verbindung # | A | B | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X |
|--------------|---|---------------|----------------|-----------------------------------|---|-----------------|------------------|
| 58 | - | ≡ | | CH ₂ - CH ₂ | CH ₃ | CH ₃ | =CH ₂ |
| 59* | = | ≡ | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₂ - CH ₂ CH ₂ | | =CH ₂ |
| 60 | - | trans=Bindung | | CH ₂ - CH ₂ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |
| 61 | - | ≡ | | CH ₂ - CH ₂ | CF ₃ | CF ₃ | =CH ₂ |

[0051] und werden bezeichnet als:

56. 1- α -Fluor-25(RS)-hydroxy-16-en-23-in-26-trifluor-20-epicholecalciferol
57. 1- α -Fluor-25(RS)-hydroxy-16,23E-dien-26-trifluor-20-epicholecalciferol. $[\alpha]_D^{25} = +75,5^\circ$ (c 0,2, EtOH); UV (MeOH): λ_{max} 206 nm (ϵ 17325), 243 (13485), 268 (13189).
58. 1- α -Fluor-25-hydroxy-23-in-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol.
59. 1- α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-25,26,27-cyclopentyl-20-epicholecalciferol. $[\alpha]_D^{25} = +60,5^\circ$ (c 0,2, CHCl₃).
60. 1- α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol.
61. 1- α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol.

Allgemeine Synthese

[0052] Analoge Verbindungen dieser Erfindung können im Allgemeinen durch Reaktion und Kombination von Fragmenten von Vitamin-D₃-Molekülen (siehe beispielsweise Shiuey et al., J. Org. Chem, 55: 243 (1990); Wovkulich, P. M. et al., Tetrahedron, 40, 2283 (1984); Doran et al., US-Patent-Nr. 5428029 und Baggolini et al., US-Patent-Nr. 5451574) hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien, die beim Herstellen dieser Verbindungen verwendet werden, sind entweder von kommerziellen Herstellern, wie Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) oder Sigma (St. Louis, MO), erhältlich, oder sie können durch dem Fachmann bekannte Verfahren gemäß Verfahren, die in der Literatur angegeben werden, wie Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Band 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4. Ausgabe) und Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) hergestellt werden.

[0053] Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und der zu ihrer Herstellung verwendeten Zwischenprodukte wird durch die in den Zeichnungen gezeigten Reaktionsschemata erläutert.

23-In-Analoge

a. Die Synthese des 20-Methyl-Analogen (Ia) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 1** erläutert und nachstehend in Beispiel 1 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIa, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann gemäß der in **Fig. 2** beschriebenen Synthese, ausgehend von der bekannten Verbindung IVa, hergestellt werden. Dehydratation von IVa durch bekannte Verfahren erzeugt das En-Produkt Va, welches selektiv mit dem Selendioxid zu dem Allylalkohol VIa oxidiert werden kann. Cyclopropanierung durch Standardverfahren ergibt den Cyclopropylalkohol VIIa, welcher bei Hydrierungsverfahren das gewünschte Dimethylzwischenprodukt VIIIa ergibt. Die Verlängerung der Seitenkette mit dem Acetylenfragment kann durch ein früher bekanntes Verfahren, das in dem Austausch der Tosyloxygruppe in IXa gegen Lithiumtrimethylsilylacetylid besteht, ausgeführt werden. Die Vervollständigung der Seitenkette kann durch Behandlung mit dem Lithiumacetylid, abgeleitet von Xa oder XIa, mit Hexafluoracetone ausgeführt werden. Das Entfernen der Silylschutzgruppe und Oxidation vervollständigt die Synthese der gewünschten Verbindung IIa, worin Y Wasserstoff darstellt. Verbindung IIa, worin Y Wasserstoff darstellt, kann zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat (Y = -SiMe₃), falls erwünscht, durch Umsetzen desselben mit einem geeigneten Silylierungsmittel, wie 1-Trimethylsilylimidazol, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Methylchlorid, umgewandelt werden. Das Zwischenprodukt VIIIa in der Synthese der Verbindung IIa (**Fig. 2**) kann auch aus dem gleichen Ausgangsmaterial IVa unter Verwendung eines in Figur 2a beschriebenen alternativen Verfahrens erhalten werden. Der Aldehyd XIV wird durch Standardverfahren methyliert und so erhaltener Dimethylaldehyd XVa wird zu VIIIa reduziert.

b. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (Ib) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 3** erläutert und in Beispiel 2 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIb, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann aus dem Cyclopropylalkohol VIIa, bereits in **Fig. 2** beschrieben, erhalten werden. Diese Synthese von IIb wird in **Fig. 4** gezeigt und sie ist gemäß dem in **Fig. 2** für die Synthese von IIa beschriebenen Verfahren. Analysendaten für IIb (Y = Wasserstoff): Fp. 145–146°C; $[\alpha]_D^{25} = -8,52^\circ$ (c 0,704, EtOH); MS m/z 396. Ein alternativer Weg für das Zwischenprodukt Xb in **Fig. 4** ist auch möglich. Er besteht in dem Anwenden von dem Allylalkohol VIa (**Fig. 2**) als ein Ausgangsmaterial und er wird in **Fig. 4a** erläutert. Oxidation durch Standardverfahren ergibt den ungesättigten Aldehyd XVIb, welcher nach Behandlung mit Lithi-

umtrimethylsilylacetylid die epimeren Allylpropargylalkohole XVIIb ergibt. Cyclopropanierung wird selektiv zu den Cyclopropylalkoholen XVIIIb führen, welche bei Barton-Deoxygenierung das gewünschte Xb, Vorstufe von IIb, ergibt.

c. Die Synthese von dem 20-en-Analogen (Ic) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 5** erläutert und in Beispiel 3 beschrieben. In diesem Fall kann das Schlüsselzwischenprodukt IIc, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, aus den epimeren allylischen Propargylalkoholen XVIIb (**Fig. 4a**) gemäß dem in **Fig. 6** ausgewiesenen Verfahren synthetisiert werden. Barton-Deoxygenierung erzeugt in diesem Fall das En-In-Merkmal der gewünschten Seitenkette von Verbindung Xc. Das Lithiumacetylid, abgeleitet von Xc oder XIc, reagiert mit Hexafluoracetone zur Vervollständigung der Seitenkette wie in XIIc. Entfernung der Silylschutzgruppe und Oxidation erzeugt das gewünschte Keton IIc (Y = Wasserstoff), welches zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat (Y = -SiMe₃), falls erwünscht, wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden kann. Das En-In-Zwischenprodukt XIc (**Fig. 6**) davor liegenden auch aus der frühen En-Vorstufe Va (**Fig. 2**), wie in **Fig. 6a** gezeigt, erhalten werden. Eine En-Reaktion mit Formaldehyd erzeugt den C-23-Homoallylalkohol, aus dem das Acetylen XIc in zwei Schritten durch bekannte Verfahren aufgebaut werden kann.

d. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluor-Analogen (Id) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-cholecalciferol wird in **Fig. 7** erläutert und in Beispiel 4 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt Decafluorhydroxyketon IIId, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann gemäß dem in **Fig. 8** erläuterten Verfahren synthetisiert werden. Diese Synthese beginnt mit dem vorstehend zitierten silylierten 20-Methylacetylen Xa (**Fig. 2**), welches zuerst zu dem Carbonsäureester XXd verlängert wird. Die Reaktion mit Pentafluorethyllithium erzeugt die vollständige Seitenkette, den tertiären Alkohol XIId. Entfernung der schützenden Silylgruppe und Oxidation ergibt Verbindung IIId (Y = Wasserstoff), welche zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat (Y = -SiMe₃), falls erwünscht, wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden kann.

16-En-23-in-Analoge

e. Die Synthese von dem 20-Methyl-Analogen (Ie) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 9** erläutert und in Beispiel 5 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIe, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann wie in **Fig. 10** gezeigt synthetisiert werden. Diese Synthese beginnt mit dem bekannten monosilylierten Diol XXIe, welches bei Oxidation den Aldehyd XXIIe erzeugt. Alkylierung dieses Aldehyds bildet das Dimethylanaloge XXIIIe, welches bei Behandlung mit Lithiumtrimethylsilylacetylid die epimeren Propargylalkohole XXIVe erzeugt. Barton-Deoxygenierung ergibt das Trimethylsilylacetylen XXVIe. Von XXVIe in einer Reaktion mit Hexafluoracetone abgeleitetes Lithiumacetylid erzeugt die vollständige Seitenkette XXVIIe. Entfernung der Silylschutzgruppe und Oxidation führt zu dem gewünschten Zwischenprodukt IIe (Y = Wasserstoff), welches zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat (Y = -SiMe₃) wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden kann.

f. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (If) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 11** erläutert, und in Beispiel 6 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIIf, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann aus dem bekannten Epoxyketon XXIXf gemäß dem in **Fig. 12** gezeigten Verfahren synthetisiert werden. Die Bindung der ersten drei Kohlenstoffatome der Seitenkette durch eine Wittig-Reaktion, Reduktion des Epoxids, Schützen der so gebildeten Hydroxygruppe als ein Silylether, Einschub des C-20-Aldehyds über eine En-Reaktionsoxidation und Cyclisierung des Cyclopropylrings ergibt eine Verbindung der Formel XVf. Vervollständigung der IIIf-Synthese erfolgt gemäß dem in **Fig. 4a** und 4 für das gesättigte Analoge IIb beschriebenen Verfahren.

d. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluor-Analogen (Ig) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-cholecalciferol wird in **Fig. 13** erläutert und in Beispiel 7 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIlg, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann aus der vorstehend angeführten Verbindung XXVIe (**Fig. 10**) gemäß dem in **Fig. 14** ausgewiesenen Verfahren hergestellt werden. Die Verlängerung der Seitenkette von XXVIe ergibt den Propargylester XXg, welcher dann zu dem tertiären Alkohol XXVIIg in einer Reaktion mit Trifluorethyllithium umgewandelt wird. Entfernen der Silylschutzgruppe und Oxidation erzeugt das Keton IIlg (Y = Wasserstoff), welches zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat (Y = -SiMe₃) wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden kann.

23Z-En-Analoge

[0054] Für die Synthese von 23Z-En-Vitamin-D-Analogen mit verschiedenen Modifizierungen an C-20 können die vorstehend zitierten 23-In-Zwischenprodukte XIII(a-g) mit Lindlar-Katalysator hydriert werden, um 23Z-En-Kongenere (bzw. Derivate) XXXV(h-m) herzustellen, aus denen die entsprechenden Ketone II(h-m), worin Y Wasserstoff darstellt, durch Oxidation wie in **Fig. 15** gezeigt erhalten werden. Ketone II(h-m), worin Y Wasserstoff darstellt, können zu den entsprechenden Trimethylsilyletherderivaten, falls erwünscht, wie vorste-

hend beschrieben umgewandelt werden.

h. Die Synthese von dem 20-Methyl-Analogen (Ih) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 16** erläutert und in Beispiel 8 beschrieben.

i. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (Ii) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 17** erläutert und in Beispiel 9 beschrieben.

j. Die Synthese von dem 20-En-Analogen (Ij) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 18** erläutert und in Beispiel 10 beschrieben.

k. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluor-Analogen (Ik) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-encholecalciferol wird in **Fig. 19** erläutert und in Beispiel 11 beschrieben.

16,23Z-Dien-Analoge

[0055] 1. Die Synthese von dem 20-Methyl-Analogen (II) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 20** erläutert und in Beispiel 12 beschrieben.

[0056] m. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (Im) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 21** erläutert und in Beispiel 13 beschrieben.

[0057] n. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluor-Analogen (In) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-diencholecalciferol wird in **Fig. 22** erläutert und in Beispiel 14 beschrieben.

23E-En-Analoge

[0058] Für die Synthese der 23E-En-Vitamin-D-Analogen mit verschiedenen Modifizierungen an C-20 werden die vorstehend zitierten 23-In-Zwischenprodukte XIII(a-g) mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart von Natriummethoxid reduziert unter Herstellung von 23E-En-Kongeneren XXXVI(o-u), aus denen die entsprechenden Ketone II(o-u), worin Y Wasserstoff darstellt, durch Oxidation wie in **Fig. 23** gezeigt erhalten werden. Ketone II(h-m), worin Y Wasserstoff darstellt, können zu entsprechenden Trimethylsilyletherderivaten, falls erwünscht, wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden. Analytische Daten für Zwischenprodukt IIp (Y = Wasserstoff), Fp. 79–80°C; $[\alpha]_D^{25} = +6,9^\circ$ (c 1, 00, EtOH); MS m/z 398 (M^+ , 20).

o. Die Synthese von dem 20-Methyl-Analogen (Io) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 24** erläutert und in Beispiel 15 beschrieben.

p. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (Ip) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 25** erläutert und in Beispiel 16 beschrieben.

q. Die Synthese von dem 20-En-Analogen (Iq) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 26** erläutert und in Beispiel 17 beschrieben.

r. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluoranalogen (Ir) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-encholecalciferol wird in **Fig. 27** erläutert und in Beispiel 18 beschrieben.

16,23E-Dien-Analoge

[0059] Die Synthese von dem 20-Methyl-Analogen (Is) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 28** erläutert und in Beispiel 19 beschrieben.

t. Die Synthese von dem 20-Cyclopropyl-Analogen (It) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 29** erläutert und in Beispiel 20 beschrieben.

u. Die Synthese von dem 20-Methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluor-Analogen (Iu) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-diencholecalciferol wird in **Fig. 30** erläutert und in Beispiel 21 beschrieben.

16,20-Dien-23-in-Analoge

v. Die Synthese von dem 20-En-Analogen (Iv) aus 1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 31** erläutert und in Beispiel 22 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIv, worin Y Wasserstoff oder -SiMe₃ darstellt, kann gemäß in **Fig. 32** ausgewiesener Synthese hergestellt werden. Diese Synthese beginnt mit dem bekannten Keton XXXVII und baut eine neue Einheit in die 16-En-Klasse von Vitamin-D-Analogen ein. Die Seitenkette ist durch eine Palladium-katalysierte Kupplung des Enoltriflates XXXVIII mit Trimethylsilylbutinsäurechlorid gebunden unter Gewinnung des Ketons XXXIXv, von dem die Seitenkette von IIv durch Standardverfahren vervollständigt ist. Eine Alternative für die Umwandlung von XXXVII zu dem Keton ist die Verwendung der in **Fig. 32a** gezeigten Shapiro-Reaktion.

16,20,23Z-Trien-Analoge

w. Die Synthese von dem 20-En-Analogen (Iw) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 33** erläutert und in Beispiel 23 beschrieben. Das Schlüsselzwischenprodukt IIw, worin Y Wasserstoff oder – SiMe₃ darstellt, kann gemäß **Fig. 34** ausgehend von der vorher angeführten Verbindung XIIw (**Fig. 32**) durch Hydrierung unter Verwendung des Lindlar-Katalysators, gefolgt von Oxidation und Silylierung, hergestellt werden.

16,20-23E-Trien-Analoge

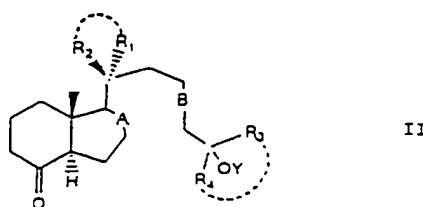
z. Die Synthese von dem 20-En-Analogen (Iz) von 1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol wird in **Fig. 35** erläutert und in Beispiel 24 beschrieben. In diesem Fall kann das Schlüsselzwischenprodukt IIz, worin Y Wasserstoff darstellt, gemäß **Fig. 36** ausgehend von XIIz (Schema 32) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart von Natriummethoxid gefolgt von Oxidation hergestellt werden. IIz, worin Y Wasserstoff darstellt, kann zu dem entsprechenden Trimethylsilyletherderivat, falls erwünscht, wie vorstehend beschrieben umgewandelt werden.

1a-Fluor-I9-nor-Analoge

[0060] Die Vorstufe (3R-(3 α ,5 β ,Z)-2-[2-[3-Fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexylen]ethyl)diphenylphosphinoxid (15), die für die Synthese der 1a-Fluor-I9-nor-Vitamin-D-Analoge benötigt wird, kann durch die wie nachstehend und in **Fig. 37** erläuterte Synthese hergestellt werden. Die Synthese von einem speziellen 1 α -Fluor-I9-nor-Analogen wird in Beispiel 25 beschrieben. Der Dienester (3) ist durch eine En-Reaktion, ausgehend von Propionsäureethylester (1) und 3-Methylbut-3-en-1-olbenzylether (2), mit Ethylaluminiumdichlorid als eine Lewis-Säure katalysiert, erhältlich. Die Reduktion des Esters (3) zu dem Allylalkohol (4) verläuft mit Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuranlösung. Die Bildung des Epoxids (5) aus dem Allylalkohol (4) ergibt sich aus einer Sharpless-Epoxidierung unter Verwendung von D-(-)-Weinsäurediethylester, Titan(IV)isopropoxid und tert-Butylhydroperoxid in Gegenwart von aktivierten 4A-Sieben in Dichlormethanlösung.

[0061] Die Reduktion des Epoxids (5) zu dem 1,3-Diol (6) kann unter Verwendung von Red-Al™ (Aldrich) als Reduktionsmittel bewirkt werden. Das Diol (6) kann zu dem Monobenzoat (7) mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Dichlormethanlösung selektiv umgewandelt werden. Der Austausch der Hydroxygruppe von (7) gegen Fluor unter Gewinnung des Fluoresters (8) mit einer Umkehrung der Konfiguration wird aus der Reaktion von (7) mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) bei -92°C erwartet. Der Fluorester (8) kann zu dem Fluoralkohol (9) mit Lithiummethoxid in Methanol hydrolysiert werden. Die Oxidation des Fluoralkohols (9) zu dem Fluoraldehyd (10) kann durch Reaktion mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin bei -70°C bis Raumtemperatur erreicht werden. Die Cyclisierung des Fluoraldehyds (10) zu dem Fluorcyclohexanol (11), eine En-Reaktion, kann mit einem Reagenz, erhalten aus 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol und Trimethylaluminium, als eine Lewis-Säure bei -78° in Dichlormethanlösung gefördert werden. Die neu gebildete Hydroxygruppe von (11) wird als tert-Butyldimethylsilyl (12) durch eine Reaktion von (11) mit Imidazol und tert-Butyldimethylsilylchlorid in Dimethylformamid als einem Lösungsmittel bei Raumtemperatur geschützt. Die Entfernung der Benzylschutzgruppe von (12) unter Gewinnung des Allylalkohols (13) wird durch Reduktion mit Lithium-di-tert-butylbiphenyliod in Tetrahydrofuranlösung bei -78° erreichbar. Die Umwandlung des Allylalkohols (13) zu dem Diphenylphosphatoxid (15) kann unter Verwendung bekannter Verfahren ausgeführt werden.

[0062] Wie vorstehend beschrieben, werden auch Zwischenprodukte für das Synthetisieren der Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt. Diese Zwischenprodukte sind Verbindungen der Formel (II)



worin:

R₁ und R₂ sind

- (a) beide Methyl,
- (b) zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclopropanring bilden oder
- (c) ein =CH₂ bilden,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl oder Fluoralkyl darstellen oder R₃ und R₄ zusammen mit C-25

ein (C_3 - C_9)-Cycloalkyl oder Cyclofluoralkyl bilden;
A eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt,
B eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung darstellt und
Y H oder OSiMe₃ darstellt.

[0063] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von Zuständen bei einem Säuger, die sich durch den Verlust an Knochenmasse zeigen, verwendbar. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Prophylaxe und therapeutische Behandlung von Osteoporose und Osteopenie bei Säugern ohne Einschließen von Hypercalciurie, Hypercalcämie oder Nephrotoxizität indiziert. Wenn hierin verwendet, bedeutet „Hypercalciurie“ überschüssiges Calcium im Urin, beim Menschen entspricht dies einer Ausscheidung von mehr als 4 mg/kg/Tag. Dies führt häufig zu Nephrolithiasis (renales Calculi). „Hypercalcämie“ ist eine zu hohe Konzentration von Calcium in dem Serum; bei Menschen (und Ratten) entspricht diese mehr als etwa 10,5 mg/dl. „Intolerierbare Hypercalcämie“, die gewöhnlich bei Serumcalciumkonzentrationen von größer als etwa 12 mg/dl vorkommt, ist mit emotionaler Labilität, Konfusion, Delirium, Psychose, Benommenheit und Koma verbunden. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen wird erwartet, dass sie bei der Behandlung von Typ I (postmenopausal), Typ II (senil) und Typ III (iatrogen) Osteoporose, einschließlich jener, verbunden mit immunsuppressiven Arzneimitteln, die bei Organtransplantation verwendet werden, sowie bei der Behandlung von Osteodystrophie aufgrund von Nierendialyse und Hyperparathyroidismus, verwendet werden.

[0064] Im Allgemeinen kann die erfindungsgemäße Verbindung in Mengen zwischen etwa 0,0002 und 0,5 µg Verbindung/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 0,1 µg/kg Körpergewicht pro Tag, besonders bevorzugt etwa 0,002 bis etwa 0,02 µg/kg Körpergewicht pro Tag, verabreicht werden. Für einen menschlichen Patienten kann die tägliche Dosis des Wirkbestandteils etwa 0,01 bis etwa 25 µg, vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 10 µg, besonders bevorzugt etwa 0,1 µg bis etwa 1 µg, pro Tag sein. Bei anderen Säugern, wie Pferden, Hunden und Rindern, können andere Dosen erforderlich sein. Diese Dosierung kann in eine übliche pharmazeutische Zusammensetzung durch eine einzelne Verabreichung, durch Mehrfachverabreichungen oder über gesteuerte Freisetzung, wie benötigt, um die wirksamsten Ergebnisse zu erreichen, vorzugsweise ein- oder zweimal täglich durch den Mund, gegeben werden. Bestimmte Situationen, die die Tagesdosierung verändern, können sich als hinreichend erweisen, um die gewünschte therapeutische Reaktion zu erreichen.

[0065] Die Auswahl der exakten Dosis und Zusammensetzung und die geeigneten Abgaberegimes werden u. a. durch die pharmakologischen Eigenschaften der Formulierung, die Beschaffenheit und Schwere des zu behandelnden Zustands und den physikalischen Zustand und die geistige Schärfe des Rezipienten beeinflusst. Bei der Behandlung von Corticosteroidinduzierter Osteopenie wird erwartet, dass die geforderte Dosis größer als höhere Dosen von Corticosteroiden ist.

[0066] Repräsentative Abgaberegimes schließen oral, parenteral (einschließlich subkutan, intramuskulär und intravenös), rektal, bukkal (einschließlich sublingual), pulmonal, transdermal und intranasal, besonders bevorzugt oral, ein.

[0067] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die als ein Wirkbestandteil eine erfindungsgemäße Verbindung in Anmischung mit einem pharmazeutisch verträglichen nicht toxischen Träger umfassen. Wie vorstehend erläutert, können solche Zusammensetzungen zur parenteralen (subkutanen, intramuskulären oder intravenösen) Verabreichung, insbesondere in Form von flüssigen Lösungen oder Suspensionen, zur oralen oder bukkalen Verabreichung, insbesondere in Form von Tabletten oder Kapseln, zur pulmonalen oder intranasalen Verabreichung, insbesondere in Form von Pulvern, Nasentropfen oder Aerosolen, und zur rektalen oder transdermalen Verabreichung hergestellt werden.

[0068] Die Zusammensetzungen können geeigneterweise in Einheitsdosierungsform verabreicht werden und können durch jedes der auf dem pharmazeutischen Fachgebiet gut bekannten Verfahren, beispielsweise wie in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985) beschrieben, hergestellt werden. Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können als Exzipienten steriles Wasser oder Salzlösung, Alkylenglykole, wie Propylenglykol; Polyalkylenglykole, wie Polyethylenglykol; Öle von pflanzlichem Ursprung, hydrierte Naphthaline und dergleichen, enthalten. Formulierungen zur nasalen Verabreichung können fest sein und können Exzipienten, beispielsweise Laktose oder Dextran, enthalten oder können wässrige oder ölige Lösungen zur Verwendung in Form von Nasentropfen oder dosiertem Spray sein. Zur bukkalen Verabreichung schließen typische Exzipienten Calciumstearat, Magnesiumstearat, vorgelatinierte Stärke und dergleichen ein. Oral zu verabreichende Zusammensetzungen können einen oder mehrere physiologisch verträgliche Träger und/oder Exzipienten umfassen und können in fester oder flüssiger Form einschließlich beispielsweise Tabletten, beschichtete Tabletten, Kapseln, Pastillen, wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Elixiere und Pulver, die zum Wiederaufbau mit Wasser oder anderem geeigneten flüssigen Träger vor der Verwendung geeignet sind, vorliegen. Tabletten und Kapseln können mit bindenden Mitteln, beispielsweise Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe,

wie Laktose, Saccharose, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol oder Siliziumdioxid, und Tenside, wie Natriumlaurylsulfat, hergestellt werden. Flüssige Zusammensetzungen können übliche Additive, wie suspendierende Mittel, beispielsweise Sorbitsirup, Methylzellulose, Zuckersirup, Gelatine, Carboxymethylzellulose oder essbare Fette; emulgierende Mittel, wie Lecithin oder Akazie; Pflanzenöle, wie Mandelöl, Kokosnussöl, Dorschleberöl oder Erdnussöl; Konservierungsmittel, wie butyliertes Hydroxyanisol (BHA) und butyliertes Hydroxytoluol (BHT), enthalten. Flüssige Zusammensetzungen können beispielsweise in Gelatine eingekapselt sein, um eine Einheitsdosierungsform bereitzustellen.

[0069] Bevorzugte feste orale Dosierungsformen schließen Tabletten, Zwei-Stück-Hartschalenkapseln und elastische Weichgelatinekapseln (SEG) ein. SEG-Kapseln sind von besonderem Interesse, weil sie verschiedene Vorteile gegenüber den anderen zwei Formen bereitstellen (siehe Seager, H., „Soft gelatin capsules: a solution to many tabletting problems“; Pharmaceutical Technology, 9 (1985)). Einige der Vorteile unter Verwendung von SEG-Kapseln sind: a) gleichförmiger Dosisgehalt wird in SEG-Kapseln optimiert, weil das Arzneimittel in einer Flüssigkeit, die genau in die Kapseln dosiert werden kann, gelöst oder dispergiert ist; b) als SEG-Kapseln formulierte Arzneimittel zeigen gute Bioverfügbarkeit, weil der Arzneistoff in einer mit Wasser mischbaren oder öligen Flüssigkeit solubilisiert oder dispergiert ist und deshalb die Lösungen sich auflösen, wenn in dem Körper freigesetzt, und emulgiert werden, um Arzneimitteldispersionen mit hoher Oberfläche zu erzeugen, und c) Abbau von Arzneimitteln, die auf Oxidation während einer Langzeitlagerung empfindlich sind, verhindert wird, weil die trockene Schale von Weichgelatine eine Sperre gegen die Diffusion von Sauerstoff bereitstellt.

[0070] Die Trockenschalenformulierung umfasst typischerweise etwa 40% bis 60% Konzentration an Gelatine, etwa 20% bis 30% Konzentration an Weichmacher (wie Glycerin, Sorbit oder Propylenglykol) und etwa 30 bis 40% Konzentration an Wasser. Andere Materialien, wie Konservierungsmittel, Farbstoffe, Opazitätsmittel und Geschmacksmittel bzw. Aromen können auch vorliegen. Das flüssige Füllmaterial umfasst ein festes Arzneimittel, das gelöst, solubilisiert oder dispergiert wurde (mit suspendierenden Mitteln, wie Bienenwachs, hydriertem Rizinusöl oder Polyethylenglykol 4000), oder ein flüssiger Arzneistoff in Trägern oder Kombinationen von Trägern, wie Mineralöl, Pflanzenöle, Triglyceride, Glykole, Polyole und oberflächenaktive Mittel.

[0071] Bereitgestellt werden auch Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln von Osteoporose und anderen mit Knochen in Bezug stehenden Krankheiten, insbesondere jene, die mit dem Knochenmassenverlust in Bezug stehen, unter Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin

$X = \text{CH}_2$ darstellt,

einer von R_1 und R_2 Wasserstoff darstellt und der andere ($C_1\text{-}C_4$) -Alkyl darstellt,

R_3 und R_4 ($C_1\text{-}C_4$) -Alkyl darstellen,

A eine Doppelbindung darstellt und

B eine Doppelbindung darstellt.

[0072] Pharmazeutische Zusammensetzungen, Dosierungen und Abgaberegimes für diese Verfahren zur Behandlung sind wie bereits beschrieben. Die Verfahren sind von besonderer Anwendbarkeit beim Behandeln von Osteoporose bei einem weiblichen Menschen.

[0073] Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens sind die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin $X = \text{CH}_2$ darstellt,

einer von R_1 und R_2 Wasserstoff darstellt und der andere CH_3 darstellt,

R_3 und R_4 jeweils C_2H_5 darstellen,

A eine Doppelbindung darstellt und

B eine trans-Doppelbindung darstellt.

[0074] Pharmazeutische Zusammensetzungen, Dosierungen und Abgaberegimes für diese Verfahren zur Behandlung sind wie früher beschrieben. Die Verfahren sind von besonderer Anwendbarkeit beim Behandeln von Osteoporose bei einem weiblichen Menschen.

BEISPIELE

[0075] Die nachstehenden Beispiele werden angegeben, um dem Fachmann besseres Verständnis und Ausführung der vorliegenden Erfindung zu ermöglichen. Sie sollten für den Umfang der Erfindung nicht als begrenzend, sondern nur als erläuternd und repräsentativ aufgefasst werden.

[0076] Es sollte angemerkt werden, dass obwohl die nachstehenden Synthesebeispiele speziell die Herstellungen einer Verbindung der Formel (I) aus Zwischenprodukt II, worin Y Wasserstoff darstellt, beschreiben, Verbindung (2) auch aus dem entsprechenden silylierten Derivat von Zwischenprodukt II ($Y = \text{SiMe}_3$) unter den gleichen Reaktionsbedingungen hergestellt werden kann.

Beispiel 1 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol

[0077] Die Titelverbindung kann durch das nachstehende Verfahren hergestellt werden:
 [0078] Zu einer Lösung von 1,5 mMol (3S-(3 α ,5 β ,Z)]-2-[2-[2-Methylen-3-fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid (III) in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78°C 1,5 mMol von 1,6 M n-Butyllithium in Hexan tropfenweise in einer Argonatmosphäre gegeben. Nach Röhren für 5 Minuten wird eine Lösung von 0,6 mMol 3aR-(3 α ,7a β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei -78°C gerührt, mit 2N Rochelle-Salz gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Isolierung der silylierten Titelverbindung kann durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie ausgeführt werden. Entfernen der Silylschutzgruppe kann durch Behandeln einer Lösung der silylierten Titelverbindung in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,25 mMol IM Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Argon und Röhren bei Raumtemperatur für 18 Stunden durchgeführt werden. Dieses Reaktionsgemisch wird mit Wasser gestoppt und die erhaltene Titelverbindung wird durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie isoliert.

Beispiel 2

1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

[0079] Die Titelverbindung kann durch das nachstehende Verfahren hergestellt werden:
 [0080] Zu einer Lösung von 1,5 mMol (3S-(3 α ,5 β ,Z)]-2-[2-[2-Methylen-3-fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid (III) in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78°C 1,5 mMol 1,6 M n-Butyllithium in Hexan tropfenweise in einer Argonatmosphäre gegeben. Nach Röhren für 5 Minuten wird tropfenweise eine Lösung von 0,6 mMol 3aR-(3 α ,7a β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei -78°C gerührt, mit 2N Rochelle-Salz gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Isolierung der silylierten Titelverbindung kann durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie ausgeführt werden. Entfernen der silylierten Schutzgruppe kann durch Behandeln einer Lösung der silylierten Titelverbindung in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,25 mMol von IM Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Argon und Röhren bei Raumtemperatur für 18 Stunden ausgeführt werden. Dieses Reaktionsgemisch wird mit Wasser gestoppt und die erhaltene Titelverbindung wird durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie isoliert.

Beispiel 3 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-20-en-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol

[0081] Die Titelverbindung kann durch das nachstehende Verfahren hergestellt werden: Zu einer Lösung von 1,5 mMol (3S-(3 α ,5 β ,Z)]-2-[2-[2-Methylen-3-fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid (III) in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78°C 1,5 mMol von 1,6 M n-Butyllithium in Hexan tropfenweise in einer Argonatmosphäre gegeben. Nach Röhren für 5 Minuten wird eine Lösung von 0,6 mMol 3aR-(3 α ,7a β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIc) in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei -78°C gerührt, mit 2N Rochelle-Salz gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Isolierung der silylierten Titelverbindung kann durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie ausgeführt werden. Entfernen der Silylschutzgruppe kann durch Behandeln einer Lösung der silylierten Titelverbindung in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,25 mMol IM Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Argon und Röhren bei Raumtemperatur für 18 Stunden durchgeführt werden. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gestoppt und die erhaltene Titelverbindung wird durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie isoliert.

Beispiel 4 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-23-in-20-methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluorcholecalciferol

- [0082] Die Titelverbindung kann durch das nachstehende Verfahren hergestellt werden:
- [0083] Zu einer Lösung von 1,5 mMol (3S-(3 α ,5 β ,Z)-2-[2-[2-Methylen-3-fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl)diphenylphosphinoxid (III) in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78°C 1,5 mMol von 1,6 M n-Butyllithium in Hexan tropfenweise in einer Argonatmosphäre gegeben. Nach Rühren für 5 Minuten wird eine Lösung von 0,6 mMol 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-[6,6,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-l,l-di methyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei -78°C gerührt, mit 2N Rochelle-Salz gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Isolierung der silylierten Titelverbindung kann durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie ausgeführt werden. Entfernen der Silylschutzgruppe kann durch Behandeln einer Lösung der silylierten Titelverbindung in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,25 mMol IM Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Argon und Rühren bei Raumtemperatur für 18 Stunden durchgeführt werden. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gestoppt und die erhaltene Titelverbindung wird durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie isoliert.

Beispiel 5 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol

- [0084] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 1 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) des entsprechenden 1-En-Derivats 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7amethyl-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-l,l-dimethyl-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIe) hergestellt werden.

Beispiel 6

1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

- [0085] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 2 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) des entsprechenden 1-En-Derivats 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-l-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-l,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIf) hergestellt werden.

Beispiel 7 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16-en-23-in-20-methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluorcholecalciferol

- [0086] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 4 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-l,l-dimethyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) des entsprechenden 1-Enhexasfluor-Derivats 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-l-[7,7,7-trifluor-5-hydroxy-5-trifluorethyl-l,l-dimethyl-3-heptynyl]-4H-inden-4-on (Ilg) hergestellt werden.

Beispiel 8

1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol (Vergleich)

- [0087] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 1 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 $\alpha\beta$)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-

I-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) des entsprechenden 3Z-Hexinylderivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3Z-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIh) hergestellt werden.

Beispiel 9

1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

[0088] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 2 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) des entsprechenden 5Z-Octinyl-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-Z-octenyl]-4H-inden-4-on (IIi) hergestellt werden.

Beispiel 10 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-20,23Z-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol

[0089] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 3 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIc) des entsprechenden 3Z-Hexinylderivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-Z-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIj) hergestellt werden.

Beispiel 11 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-20-methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluorcholecalciferol

[0090] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimenteller Aufbau wie in Beispiel 4 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-1,1-dimethyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) des entsprechenden 3Z-Heptinylderivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-1,1-dimethyl-3Z-heptenyl]-4Hinden-4-on (IIk) hergestellt werden.

Beispiel 12 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol

[0091] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 1 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) des entsprechenden 1,3Z-Dienderivats 3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3Z-hexenyl]-4H-inden-4-on (III) hergestellt werden.

Beispiel 13

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

[0092] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 2 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) des entsprechenden 1,5Z-Dienderivats 3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7amethyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5Z-octenyl]-4H-inden-4-on (IIl) hergestellt werden.

Beispiel 14 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23Z-dien-20-methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluorcholecalciferol

- [0093] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 4 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-1,1-dimethyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) des entsprechenden 1,3Z-Dienhexafluor-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-[7,7,7-trifluor-5-hydroxy-5-trifluorethyl-1,1-dimethyl-3Z-heptenyl]-4H-inden-4-on (IIh) hergestellt werden.

Beispiel 15 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol

- [0094] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 1 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-1-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) des entsprechenden 3E-Hexenyl-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-1-3E-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIo) hergestellt werden.

Beispiel 16

1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

- [0095] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 2 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) des entsprechenden 5E-Octenyl-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-E-octenyl]-4H-inden-4-on (IIp) hergestellt werden.

Beispiel 17 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-20,23E-dien-26,27-hexafluorcholecalciferol

- [0096] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 3 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIc) des entsprechenden 3E-Hexenyl-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIq) hergestellt werden.

Beispiel 18 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-23Z-en-20-methyl-26,27-bishomo-26,26a,27,27a-decafluorcholecalciferol

- [0097] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 4 und unter Verwendung anstelle von 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-1,1-dimethyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) des entsprechenden 3E-Heptinyl-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluor-1,1-dimethyl-3E-heptenyl]-4H-inden-4-on (IIr) hergestellt werden.

Beispiel 19 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluor-20-methylcholecalciferol

- [0098] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel

1 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluorethyl-1,1-dimethyl-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIa) des entsprechenden 1,3E-Dienderivats
3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1,1-dimethyl-3E-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIb) hergestellt werden.

Beispiel 20

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropylcholecalciferol

[0099] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 2 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5-octinyl]-4H-inden-4-on (IIb) des entsprechenden 1,5E-Dien-Derivats
3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7amethyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5E-octenyl]-4H-inden-4-on (IIc) hergestellt werden.

Beispiel 21 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,23E-dien-20-methyl-26,27-bishomo-26a,27a-hexafluorcholecalciferol

[0100] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 4 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,7,7,7-pentafluor-5-hydroxy-5-pentafluorethyl-3-heptinyl]-4H-inden-4-on (IId) des entsprechenden 1,3E-Dienhexafluor-Derivats
3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-[7,7,7-trifluor-5-hydroxy-5-trifluorethyl-3E-heptenyl]-4H-inden-4-on (IIe) hergestellt werden.

Beispiel 22 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,20-dien-23-in-26,27-hexafluorcholecalciferol

[0101] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 3 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexenyl]-4H-finden-4-on (IIc) des entsprechenden 1-En-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylenhexinyl]-4H-inden-4-on (IId) hergestellt werden.

Beispiel 23 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,20,23Z-trien-26,27-hexafluorcholecalciferol

[0102] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 3 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexenyl]-4H-finden-4-on (IIc) des entsprechenden 1,3Z-Dien-Derivats
3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7amethyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3Z-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIe) hergestellt werden.

Beispiel 24 (Vergleich)

1 α -Fluor-25-hydroxy-16,20,23E-trien-26,27-hexafluorcholecalciferol

[0103] Die Titelverbindung kann durch den nachstehenden gleichen experimentellen Aufbau wie in Beispiel 3 und unter Verwendung anstelle von
3aR-(3 α ,7 β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3-hexinyl]-4H-inden-4-on (IIc) des entsprechenden 1,3H-Dien-Derivats 3aR-(3 α ,7 β)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-7amethyl-[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-trifluormethyl-1-methylen-3E-hexenyl]-4H-inden-4-on (IIe) hergestellt werden.

Beispiel 25

1 α -Fluor-25-hydroxy-23E-en-26,27-hexafluor-20,21,28-cyclopropyl-19-norcholecalciferol

[0104] Die Titelverbindung kann durch das nachstehende Verfahren hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 1,5 mMol (3R-(3 α ,5 β ,Z)-2-[2-[3-Fluor-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]cyclohexyliden]ethyl)diphenylphosphinoxid (15) in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78°C 1,5 mMol von 1,6 M n-Butyllithium in Hexan tropfenweise in einer Argonatmosphäre gegeben. Nach Röhren für 5 Minuten wird eine Lösung von 0,6 mMol 3aR-(3 α ,7a β)-1,2,3,3a,5,6,7,7a-Octahydro-7a-methyl-1-[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-trifluormethyl-1,3-cyclo-5E-octenyl]-4Hinden-4-on (IIp) in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 10 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei -78°C gerührt, mit 2N Rochelle-Salz gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Isolierung der silylierten Titelverbindung kann durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie ausgeführt werden.

[0105] Entfernung der Silylschutzgruppe kann durch Behandeln einer Lösung der silylierten Titelverbindung in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,25 mMol 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Argon und Röhren bei Raumtemperatur für 18 Stunden ausgeführt werden. Dieses Reaktionsgemisch wird mit Wasser gestoppt und die erhaltene Titelverbindung wird durch Extraktion mit Essigsäureethylester und Reinigung durch Flashchromatographie isoliert.

[0106] Es wird vom Fachmann erkannt, dass es verschiedene Variationen dieser Synthese oder alternative Syntheseverfahren gibt, welche auf dem Fachgebiet gut bekannt sind und angewendet werden können, um einige Schritte in den vorstehend im Einzelnen angegebenen Synthesen auszuführen.

Beispiel 26

Knochenanabolismus in der Ratte

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind beim Knochenzusammenwachsen wirksamer als 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ und induzieren keine Hypercalciurie, Nephrotoxizität und Hypercalcämie bei therapeutisch wirksamen Dosen. Dies wurde wie nachstehend gezeigt:

[0108] Drei Monate alte Ratten werden ovariekтомisiert (Ovx) und entweder 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (Vit. D in der Tabelle) oder eine der erfindungsgemäßen Verbindungen einmal am Tag per os, beginnend bei drei Wochen Postovarektomie und Fortsetzen schließlich bis zur Opferung bei 6 Wochen Postovarektomie. Kontrollgruppen sowohl Scheingruppen (Ratten, die nicht ovariekтомisiert wurden) als auch Ovx empfingen nur Träger. Blut- und Urinproben wurden zweimal bei 4 Wochen nach Ovariekтомie und erneut bei der 6-Wochen-Marke genommen und die Menge an Serum- und Urincalcium wurde bestimmt. Das letzte femorale Calcium wurde nach Opfern 6 Wochen nach Ovariekтомie bestimmt.

[0109] Die Knochenmineraldichte (BMD) des rechten Oberschenkels wurde unter Verwendung eines Hochauflösungssoftwarepakets an einem QDR-1000W Bone-Densitometer™ (Hologic, Walthan, MA) ermittelt. Die Tiere wurden durch Anordnen derselben auf einem Abtastblock in einer auf dem Rücken liegenden Position, sodass das rechte Bein rechtwinklig zum Hauptkörper war und das Schienbein rechtwinklig zum Oberschenkel war, abgetastet.

[0110] Die Erhöhung der Knochenmineraldichte und die Menge an Calcium im Urin und dem Serum für einige der erfindungsgemäßen Verbindungen in diesem Assay werden in der nachstehenden Tabelle angegeben:

| Verbindungs-Nr. | Operationsbehandlungs-dosis µg/kg | | | Gesamtober-schenkel BMD mg/cm ² | Serumcalcium g/dl (6. Woche) | Urincalci-um/Creatinin mg/dl (6. Woche) |
|-----------------|--------------------------------------|----------|------|---|------------------------------------|---|
| 57* | Schein | Träger | 0,00 | 0,249 | 10,41 | 0,40 |
| | Ovx | Träger | 0,00 | 0,23 | 9,81 | 0,26 |
| | Ovx | Vit. D | 0,20 | 0,2370 | 10,21 | 1,35 |
| | Ovx | Verb. 57 | 1,50 | 0,248a | 10,12 | 0,90 |
| 58 | Schein | Träger | 0,00 | 0,251 | 9,27 | 0,35 |
| | Ovx | Träger | 0,00 | 0,228 | 9,70 | 0,29 |
| | Ovx | Vit. D | 0,20 | 0,233 | 10,93a | 1,44 |
| | Ovx | Verb. 58 | 5,00 | 0,236a | 9,46 | 0,63 |
| 59* | Schein | Träger | 0,00 | 0,244 | 8,74 | 0,38 |
| | Ovx | Träger | 0,00 | 0,233 | 8,81 | 0,30 |
| | Ovx | Vit. D | 0,20 | 0,235 | 9,51a | 0,76 |
| | Ovx | Verb. 59 | 2,00 | 0,233 | 9,20 | 0,35 |
| 60 | Schein | Träger | 0,00 | 0,255 | 9,09 | 0,23 |
| | Ovx | Träger | 0,00 | 0,234 | 9,54 | 0,17 |
| | Ovx | Vit. D | 0,20 | 0,240 | 10,64a | 1,44 |
| | Ovx | Verb. 60 | 0,10 | 0,242 | 9,59 | 0,52 |
| 61 | Schein | Träger | 0,00 | 0,239 | 9,20 | 0,31 |
| | Ovx | Träger | 0,00 | 0,224 | 9,31 | 0,27 |
| | Ovx | Vit. D | 0,20 | 0,239a | 10,61a | 1,48 |
| | Ovx | Verb. 61 | 0,50 | 0,243a | 10,68a | 1,34 |

a = signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), Verb. oder Vit. D gegen Ovx-Träger

* nicht beansprucht

[0111] Wie vorstehend ersichtlich, erhöhen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Allgemeinen die Knochenmineraldichte, zeigen jedoch verminderte Calciurie und Calcämie als 1,25-Di(OH)-Vitamin D.

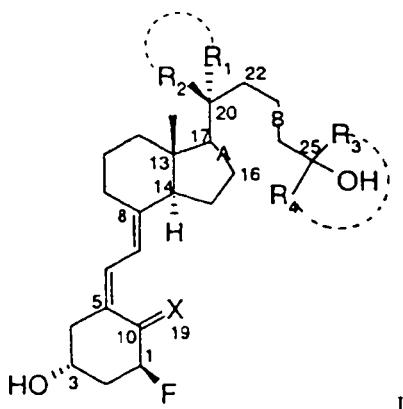
Beispiel 27

Orale Dosierungsform Weichgelatinekapsel

[0112] Eine Kapsel zur oralen Verabreichung wird unter Stickstoff in Gelblicht aus 0,01 bis 25,0 µg einer der erfindungsgemäßen Verbindungen in 150 mg fraktioniertem Kokosnussöl mit 0,016 mg butyliertem Hydroxytoluol (BHT) und 0,015 mg butyliertem Hydroxyanisol (BHA), gefüllt in eine Weichgelatinekapsel, formuliert.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin:

X (H,H) oder =CH₂ darstellt;
R₁ und R₂, zusammen mit C-20, eine Cyclopropan-, Cyclodifluorpropan- oder Cyclotetrafluorpropangruppe bil-

den;

R₃ und R₄, unabhängig voneinander, ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ und CF₂CF₃;

A eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt; und

B eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung darstellt.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin: x =CH₂ darstellt;

R₁ und R₂, zusammen mit C-20, eine Cyclopropan-, Cyclodifluorpropan- oder Cyclotetrafluorpropangruppe bilden; R₃ und R₉, unabhängig voneinander, ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ und CF₂CF₃; worin A eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt; und B eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung darstellt.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin:

R₁ und R₂, zusammen mit C-20, eine Cyclopropangruppe bilden; R₃ und R₄ jeweils CF₃ darstellen;

A eine Doppelbindung darstellt; und

B eine Dreifachbindung darstellt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, das das Entfernen der enthaltenen Silylschutzgruppe(n) aus einer silylierten Verbindung der Formel I umfasst.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Verwendung als therapeutisch wirksame Mittel, insbesondere zum Behandeln von Osteoporose.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin:

x =CH₂ darstellt;

einer von R₁ und R₂ Wasserstoff darstellt und der andere (C₁-C₄)-Alkyl darstellt;

R₃ und R₉ (C₁-C₄) -Alkyl darstellen;

A eine Doppelbindung darstellt; und

B eine Doppelbindung darstellt, insbesondere worin:

R₁ Wasserstoff darstellt;

R₂ CH₃ darstellt;

R₃ und R₄ Ethyl darstellen; und

B eine trans-Doppelbindung darstellt, oder worin:

R₁ CH₃ darstellt;

R₂ Wasserstoff darstellt;

R₃ und R₄ Ethyl darstellen; und

B eine trans-Doppelbindung darstellt, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) enthält, zur Behandlung von Osteoporose.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin X, R₁ bis R₄, A und B wie in Anspruch 1 definiert sind, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine solche Verbindung der Formel (I) enthält, zur Behandlung von Osteoporose.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen