



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 673 T2 2004.08.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 455 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 673.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/04293**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 940 201.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/003828**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.08.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 401/00**
A61K 31/59

(30) Unionspriorität:

97112225 17.07.1997 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

BARBIER, Pierre, F-68170 Rixheim, FR; MOHR, Peter, CH-4054 Basle, CH; MULLER, Marc, F-68300 Saint-Louis, FR; SELF, Christopher, West Caldwell, US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

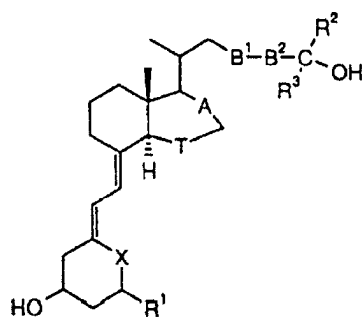
(54) Bezeichnung: **DIHOMO-SECO-CHOLESTAN-VERBINDUNGEN MIT ZWEI UNGESÄTTIGTEN BINDUNGEN IN DER SEITENKETTE**

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 eingelegt, 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 neue polyungesättigte 24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholestan-Derivate der Formel I:



I

worin

A eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt,

B¹ CH=CH darstellt,

B² CH=CH oder C=C darstellt,

T CH₂ oder CH₂CH₂ darstellt,

X -CH₂- oder >C=CH₂ darstellt,

R¹ H, F oder OH darstellt,

R² und R³ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl oder CF₃ darstellen, oder

C (R², R³) C₃₋₆-Cycloalkyl darstellt,

mit der Maßgabe, dass die Konfiguration am C-Atom 20 nicht S ist, wenn A eine Einfachbindung darstellt, B¹ CH=CH darstellt, B² CH=CH oder C≡C darstellt, T CH₂ darstellt, X C=CH₂ darstellt, R¹ OH darstellt, R² und R³ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl darstellen oder C (R², R³) C₃₋₆-Cycloalkyl darstellen.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindung der Formel I enthalten, und die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Vitamin-D-abhängigen Störungen und für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Vitamin-D-abhängigen Störungen.

[0003] EP-A-441 467 offenbart Vitamin-D-Derivate mit einer polyungesättigten Seitenkette.

[0004] Steroids, 60(4), 1995, 324-32, offenbart ein Vitamin-D-Analoges mit einer polyungesättigten, konjugierten Seitenkette: C≡C-Gruppe in Position 23-24 und eine C=C-Gruppe in Position 24a-24b.

[0005] EP-A-742 203 offenbart Vitamin-D-Analoge mit einer C=C-Gruppe in Position 24a-24b (monoungesättigte Seitenkette), die bei der Behandlung von auf Vitamin D bezogenen Störungen verwendbar sind.

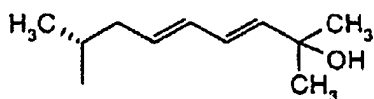
[0006] Der Begriff „Vitamin-D-abhängige Störungen“ bezieht sich auf Störungen, die durch die Verabreichung von Verbindungen mit Vitamin-D-Wirkung, wie Vitamin-D₃ oder Derivate, insbesondere hydroxylierte Derivate davon, beispielsweise Calcitriol oder Calcipotriol, behandelt oder verhindert werden können. Beispiele für solche Störungen sind hyperproliferative Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Basalzellenkarzinome, Störungen von Keratinisierung und Keratose; neoplastische Erkrankungen, wie Leukämie; Störungen von Schweißdrüsen, wie Akne und seborrhoische Dermatitis; Osteoporose; Hyperparathyroidismus-begleitendes Nierenversagen; und Erkrankungen, die Modulation des Immunsystems erfordern, wie Multiple Sklerose, Transplantatabstoßung und Transplantat gegen Wirtserkrankung.

[0007] Insbesondere können die Verbindungen der Formel I bei der Verhinderung oder Behandlung von IL-12-abhängigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatischer Arthritis, Psoriasis, Insulin-abhängigem Diabetes mellitus, Multipler Sklerose, entzündlicher Darmkrankheit, septischem Schock und allergischer Enzephalomyelitis, verwendet werden.

[0008] Bevorzugte C₁₋₄-Alkylgruppen sind geradkettige Alkylgruppen, wie Butyl, Propyl, Ethyl und insbesondere Methyl.

[0009] Bevorzugte C₃₋₆-Cycloalkylgruppen sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0010] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene, worin B¹ und B² beide -CH=CH- darstellen, worin die Seitenkette ist.



insbesondere:

(5Z,7E,23E,24aE)-(1R,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol.

und die nachstehenden:

(7E,23E,24aE)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-3,25-diol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,17,23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,16,23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),16,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),16,23,24a-hexaen-3,25-diol.
 [0011] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene, worin B¹ -CH=CH- darstellt und B² -C≡C- darstellt; d. h. Verbindungen der Formel I, worin die Seitenkette



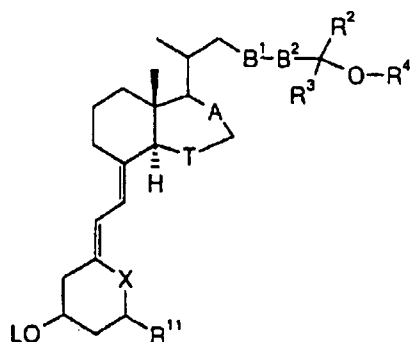
darstellt, insbesondere

(7E,23E)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b,26a,26b-Tetrahomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexafluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-24a,24b,26a,26b-Tetrahomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexafluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol.

[0012] Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen sind jene, worin B¹ -CH=CH- darstellt, B² -C≡C- darstellt und C (R², R³) C₃-C₆-Cycloalkyl darstellt, insbesondere

(7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-25(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-25(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol.

[0013] Die Verbindungen der Formel I können durch Abspaltung jeglicher Silylschutzgruppe L und L', die wie vorstehend in einer Verbindung der Formel II



II

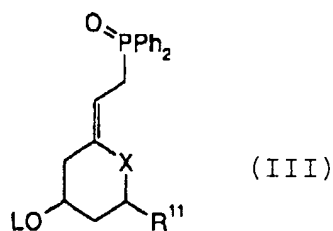
worin R¹¹ H, F oder O-L darstellt und R⁴ H oder L' darstellt und A, B¹, B², T, R, R² und R³ wie vorstehend definiert sind, enthalten ist, erhalten werden.

[0014] Beispiele für Silylschutzgruppen L und L' sind tert-Butyl-dimethylsilyl (TBDMS), tert-Butyl-diphenylsilyl (TBDPS) oder Trimethylsilyl (TMS).

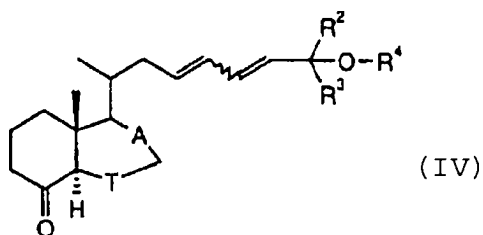
[0015] Die Spaltung der Silylschutzgruppen in den Verbindungen II kann durch Tetrabutylammoniumfluorid

(TBRF) in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), bei einer Temperatur von bis zu 60°C bewirkt werden.

[0016] Die Verbindungen der Formel II, worin sowohl B¹ als auch B² CH=CH darstellen, werden durch Kuppeln eines Phosphinoxids der Formel III



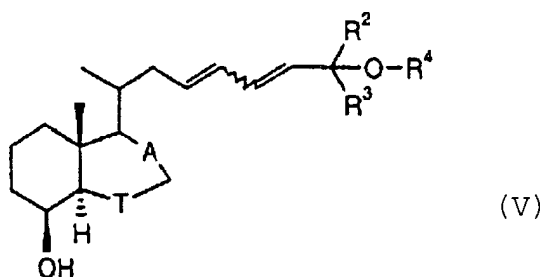
(III) mit einem Keton der Formel IV



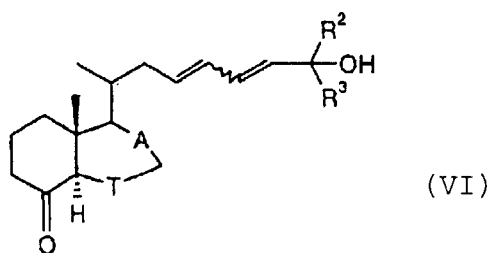
(IV) erhalten.

[0017] Das Kuppeln kann durch Umsetzen einer Lösung des Phosphinoxids III in THF mit Butyllithium und anschließend mit einem Keton IV bei -78°C bewirkt werden.

[0018] Die Ketone IV können durch Oxidation der entsprechenden Diole der Formel V



(V), falls erwünscht, durch Silylierung der erhaltenen Hydroxyketone der Formel

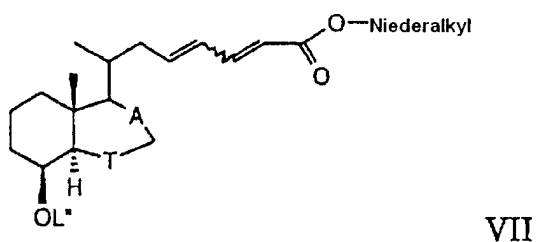


(VI) erhalten werden.

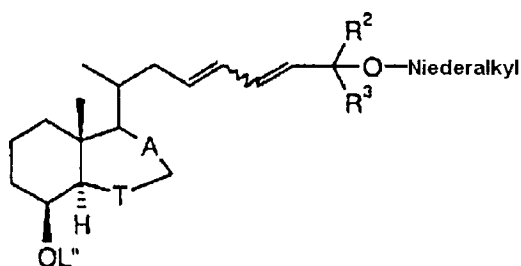
[0019] Die Oxidation kann in N,N-Dimethylformamid (DMF) oder in CH₂Cl₂ mit Pyridiniumdichromat (PDC) oder mit 4-Methyl-morpholin-N-oxid und katalytischen Mengen von Tetrapropylammoniumperphat in Gegenwart von Molekularsieben bewirkt werden.

[0020] Die Silylierung von VI kann in THF oder in CH₂Cl₂, z. B. mit TMS-Imidazol, bewirkt werden.

[0021] Die Diole V können aus Estern der Formel VII



, worin L" eine Silylschutzgruppe, vorzugsweise TBDMS, darstellt, über die Alkohole der Formel VIII



VIII

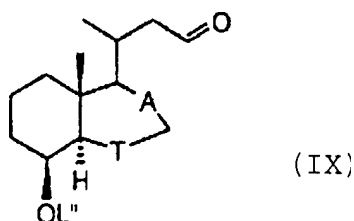
erhalten werden.

[0022] Die Umwandlung der Ester VII zu den Alkoholen VIII kann in THF mit CeCl_3 , gefolgt von Reaktion mit Methyllithium, in Ether bei -78°C durchgeführt werden.

[0023] Die Schutzgruppenentfernung von VIII zu dem Diol V kann mit TBAF in THF bewirkt werden.

[0024] Alternativ kann der Silylether VII zuerst von den Schutzgruppen, z. B. durch Reaktion mit wässriger Flusssäure in THF, befreit werden und der erhaltene Ester-Alkohol in der gleichen Weise, wie vorstehend für die Umwandlung der Ester VII zu den Alkoholen VIII beschrieben, zu dem Alkohol V umgewandelt werden.

[0025] Die Ester der Formel VII können aus Aldehyden der Formel IX



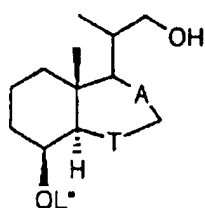
(IX)

(IX) erhalten werden.

[0026] Somit kann eine Lösung von Trimethyl-4-phosphonocrotonat in THF mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) in THF bei -78°C umgesetzt und das erhaltene Anion bei -40°C mit einer Lösung eines Aldehyds IX in THF umgesetzt werden.

[0027] Alternativ wird die Lösung von Trimethyl-4-phosphonocrotonat in THF bei -78°C mit einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA), erhalten aus Diisopropylamin und n-Butyllithium, in THF deprotoniert und das erhaltene Anion bei -78°C mit einer Lösung eines Aldehyds IX in THF umgesetzt.

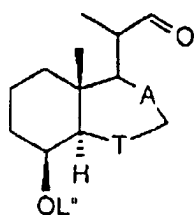
[0028] Die Aldehyde IX können aus Alkoholen der Formel X



X

durch Reaktion mit Tosylchlorid in Gegenwart von Dimethylamino-pyridin in Dichlormethan, dann Umsetzen des erhaltenen Tosylats mit NaCN in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 90°C und Umsetzen des erhaltenen Cyanids mit Dibutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Dichlormethan bei -10°C erhalten werden.

[0029] In einer Variante, die bevorzugt ist, wenn A eine Doppelbindung darstellt, wird der Alkohol der Formel X zu dem entsprechenden Aldehyd, z. B. mit Swern-Reagenz, erhalten aus Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin, umgewandelt. Dieser Aldehyd der Formel XI



XI

wird bei -78°C mit einer Ylidlösung umgesetzt, die selbst durch Reaktion von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid in THF mit n- oder sec-Butyllithium erhalten wird. Der erhaltene Enolether kann dann z. B. mit

Salzsäure zu dem Aldehyd IX hydrolysiert werden.

[0030] Die Alkohole X sind bekannt oder können in zu bekannten Verbindungen analoger Weise erhalten werden.

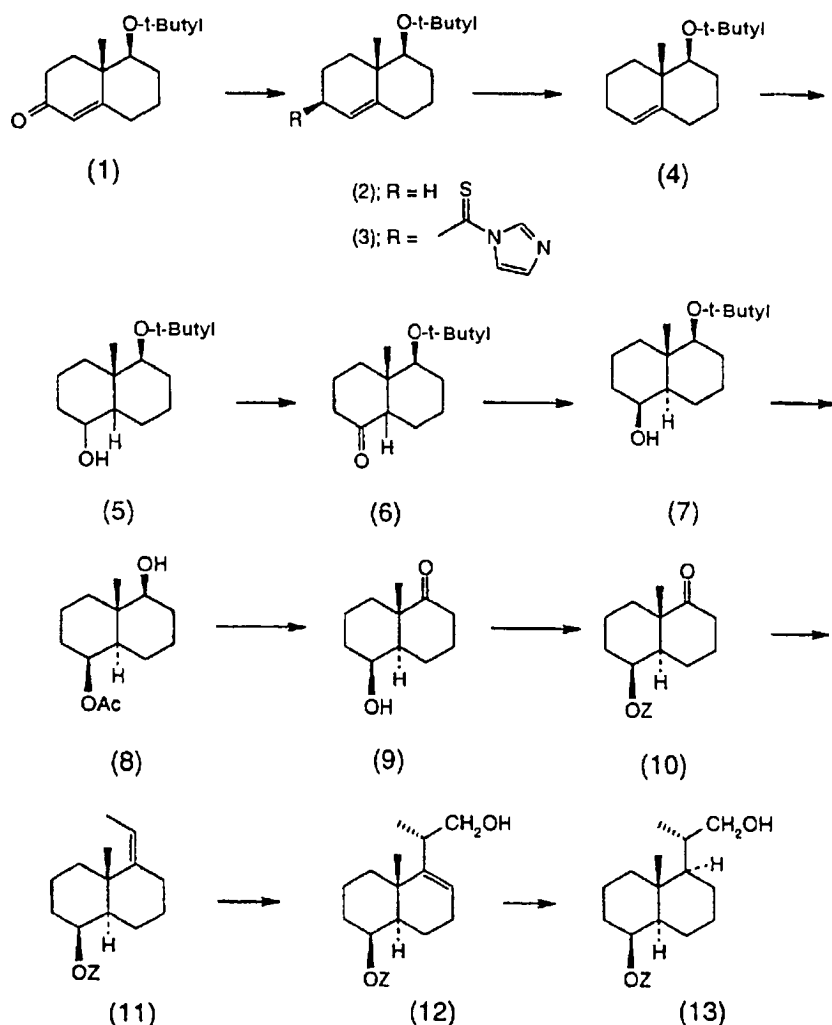
[0031] Ein Alkohol X mit der nicht-natürlichen Konfiguration an dem methylierten C-Atom in Position 20 von Vitamin D₃ kann durch Epimerisierung des entsprechenden Aldehyds XI mit natürlicher Konfiguration mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) in THF, gefolgt von Reduktion mit Natriumborhydrid und chromatographischer Trennung des gewünschten Alkohols X erhalten werden.

[0032] Verbindungen der Formel X, worin T CH₂CH₂ darstellt, können, wie in der Europäischen Patentanmeldung 0 771 789 beschrieben, hergestellt werden, wie in nachstehendem Formelschema 1 angeführt:

[0033] Gemäß Schema 1 wird Verbindung (1) [Synthesis 957 (1993)] reduziert, unter Gewinnung des äquatorialen Alkohols (2), welcher zu (4) über das Thiocarbamat (3) umgesetzt wird. Verbindung (4) kann zu (5) hydroboriert werden. Oxidation des Alkohols, z. B. mit Pyridiniumchlorochromat oder TPAP, und Äquilibrierung mit Kalium-t-butoxid ergibt (6), welches reduziert werden kann, unter Gewinnung von Verbindung (7). Acetylierung von (7) und Spaltung der tert-Butyletherfunktion ergibt (8), welches oxidiert und entacetyliert wird, um Ketoalkohol (9) zu ergeben. Zum Aufbau der Vitamin-D₃-Seitenkette wird die Alkoholgruppe von (9) geeigneterweise geschützt, z. B. durch eine Silyletherschutzgruppe Z, vorzugsweise die tert-Butyl-dimethyl-silylgruppe, unter Gewinnung von (10).

[0034] Das Keton (10) wird durch eine Wittig-Reaktion zu Verbindung (11) umgesetzt, aus der (12) durch eine Enreaktion mit Paraformaldehyd und Dimethylaluminiumchlorid, oder mit Paraformaldehyd und BF₃·Et₂O erhalten wird. Katalytische Hydrierung von (12) ergibt (13).

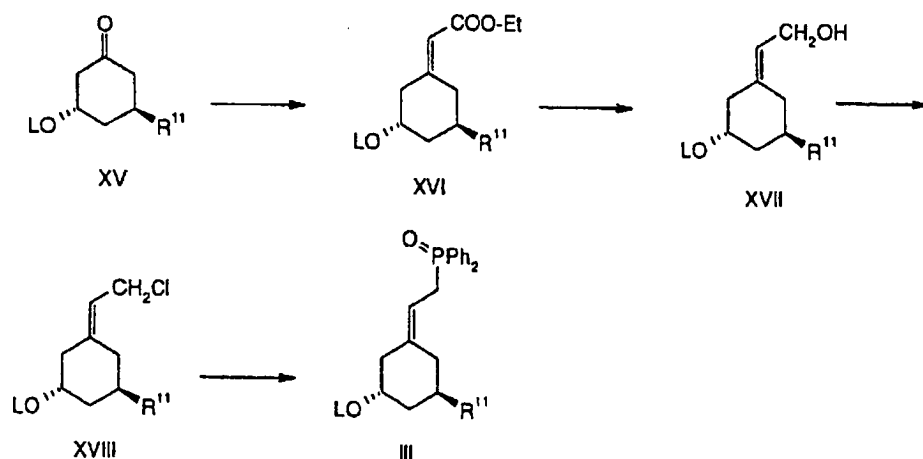
Schema 1



worin Z eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise eine Silylgruppe, wie z. B. die tert-Butyldimethylsilylgruppe, darstellt.

[0035] Die Phosphinoxide der Formel III sind bekannt oder können in einer zu den bekannten Verbindungen analogen Weise erhalten werden. Somit können jene, worin X CH₂ darstellt, wie in nachstehendem Formelschema 2 gezeigt, hergestellt werden.

Schema 2



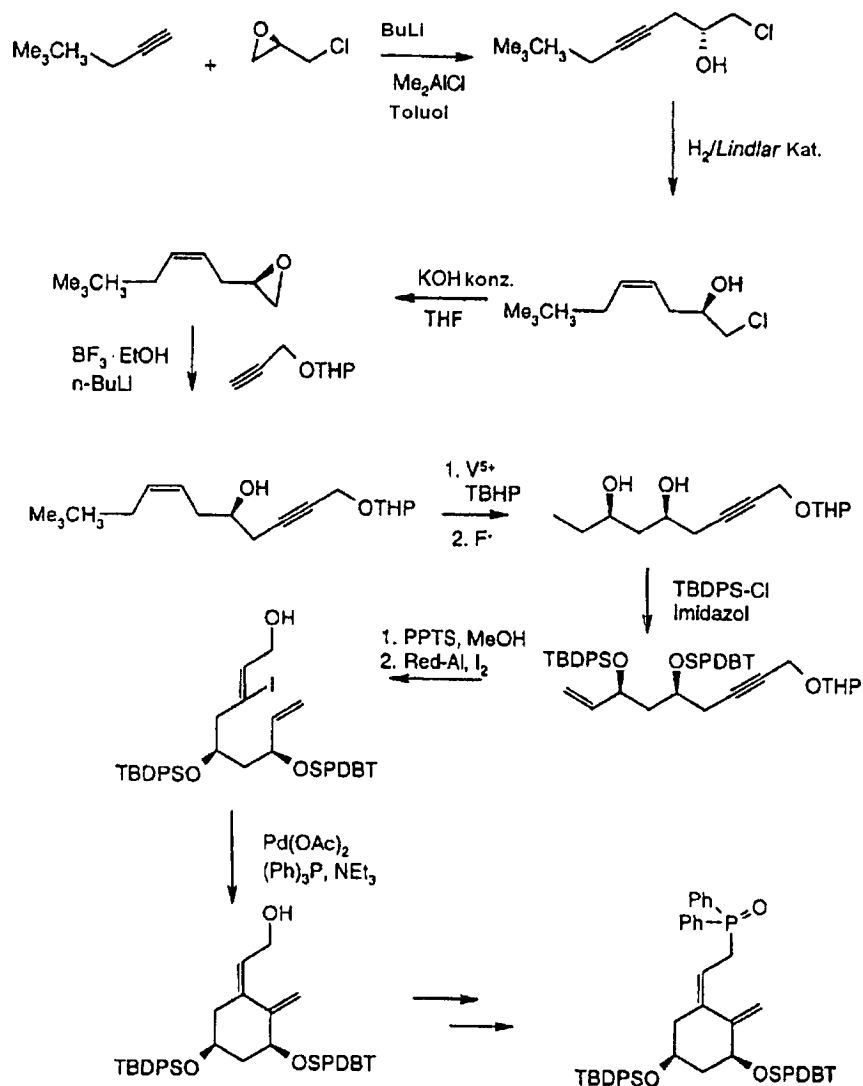
worin L und R¹¹ wie vorstehend definiert sind.

[0036] Gemäß Schema 2 wird das Keton XV durch eine Peterson-Reaktion zu Ester XVI, aus dem der Alkohol XVII durch Reduktion erhalten wird, umgewandelt. Reaktion von XVII mit N-Chlorsuccinimid in Gegenwart von Dimethylschwefel ergibt das Chlorid XVIII. Reaktion von XVIII mit Diphenylphosphinlithium und Aufarbeitung mit 5%igem H₂O₂ in Essigsäureethylester ergibt das Phosphinoxid III'.

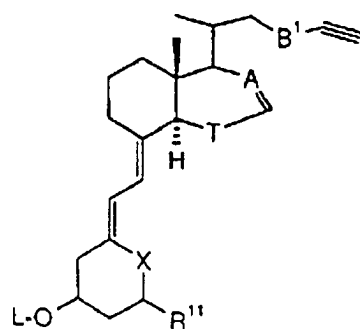
[0037] Das Reaktionsschema 3 zeigt nachstehend, wie die Phosphinoxide III mit der unnatürlichen 3 α -Konfiguration, wie in Tetrahedron Letters 1992 : 2455 und 4364 und 1996 : 5589 beschrieben, hergestellt werden können.

[0038] In Schema 3 steht TBHP für tert-Butyl-hydroperoxid, TBDPS für tert-Butyl-diphenylsilyl, PPTS für Pyridinium-p-toluolsulfonat, Red-Al für Natriumdihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminat und NCS für N-Chlorsuccinimid.

Schema 3



[0039] Die Verbindungen der Formel II, worin R^4 H darstellt und $\text{B}^2 \text{C}\equiv\text{C}$ darstellt, können durch Deprotonierung einer Verbindung der Formel XII

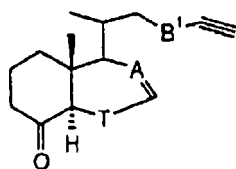


XII

mit einer Base, wie Butyllithium, gefolgt von der Zugabe eines Ketons der Formel $\text{O}=\text{C}(\text{R}^2, \text{R}^3)$, erhalten werden.

[0040] Die Verbindungen der Formel II, worin $\text{B}^2 \text{C}\equiv\text{C}$ darstellt, können selektiv zu jenen reduziert werden, worin $\text{B}^2 \text{CH}=\text{CH}$ darstellt, z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid, in Gegenwart von Natriummethylat.

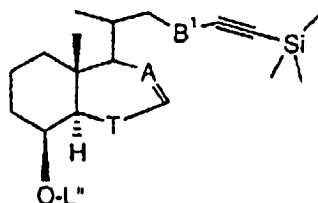
[0041] Die Verbindungen der Formel XII können durch Wittig-Horner-Kupplung eines Ketons der Formel XIII



XIII

mit einem Phosphinoxid der Formel III in Gegenwart einer Base, wie LiHMDS, erhalten werden.

[0042] Die Ketone XIII können durch Schutzgruppenentfernung einer Verbindung der Formel XIV



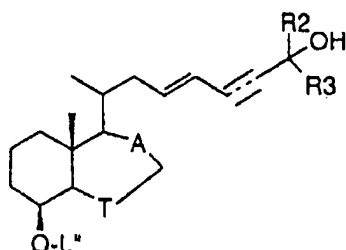
XIV

beispielsweise mit Fluorwasserstoffsäure in THF/Acetonitril, gefolgt von Oxidation des erhaltenen Alkohols, z. B. mit PDC in DMF, erhalten werden.

[0043] Die Verbindungen der Formel XIV, worin B^1 $\text{CH}=\text{CH}$ darstellt, können durch Wittig-Horner-Reaktion des entsprechenden Aldehyds der Formel IX mit 3-Diethylphosphit-1-trimethyl-silanyl-prop-1-in, in Gegenwart von LiHMDS, erhalten werden.

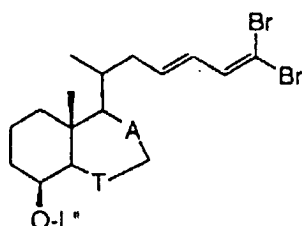
[0044] Die Verbindungen der Formel XIV, worin B^1 $\text{C}\equiv\text{C}$ darstellt, können durch Behandeln des entsprechenden Alkohols der Formel X mit Triflicanhydrid (Trifluormethansulfonylanhydrid) und Umsetzen des erhaltenen Triflats durch nukleophile Substitution (J. A. C. S. 119, 1997, 4353) mit 4-Trimethylsilylbutadiin-1-lithium erhalten werden.

[0045] In einer Variante können Alkohole der Formel VIIIb



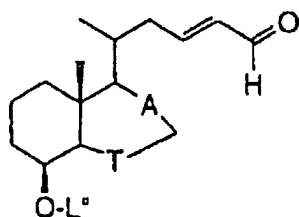
VIIIb

aus den olefinischen Dibromiden XV über Corey-Fuchs-Reaktion, d. h. Behandlung mit BuLi, gefolgt von Stoppen des erhaltenen Acetylids mit dem geeigneten Keton, und, falls erwünscht, selektiver Reduktion der Dreifachbindung, z. B. mit Lithiumaluminiumhydrid, erhalten werden.



XV

[0046] Die Zwischenprodukte XV sind aus den Aldehyden XVI durch ein bekanntes Verfahren, nämlich Reaktion mit Triphenylphosphin und CBr_4 in CH_2Cl_2 , zugänglich.



XVI

[0047] Die Letzteren können aus den Aldehyden der Formel IX durch eine stark E-selektive Wittig-Reaktion

des stabilisierten Ylids (Carbetoxy-methylen)triphenylphosphoran, unter Sichern von Reduktion des erhaltenen α,β -ungesättigten Esters mit DIBAL-H in THF und erneuter Oxidation mit MnO_2 in CH_2Cl_2 , synthetisiert werden.
 [0048] Die Zwischenprodukte der Formel II und jene der Formeln IV, V und VI sind neu und sind somit ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
 [0049] Die nachstehenden Beispiele erläutern weiterhin die Erfindung.

Beispiel 1

a) Die Verbindung (S)-2-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyl-octahydro-inden-1-yl]-propan-1-ol (5,00 g; 15,31 mMol) wird in Dichlormethan (75 ml) bei Raumtemperatur gelöst. Tosylchlorid (8,76 g; 45,93 mMol; 3 Äquivalente) und Dimethyl-amino-pyridin (5,61 g; 45,93 mMol; 3 Äquivalente) wurden zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht reagieren lassen. Das Reaktionsgemisch wird in Salzlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel werden entfernt. Das rohe Tosylat wird direkt im nächsten Schritt verwendet. Das Zwischenprodukt-Tosylat wird in DMSO (35 ml) gelöst, NaCN (2,25 g; 45,93 mMol; 3 Äquivalente) wird zugegeben und 2 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit Hexan/Essigsäureethylester 1 : 1 extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel werden entfernt. Das rohe Cyanid wird direkt im nächsten Schritt verwendet. Das Zwischenprodukt-Cyanid wird in Dichlormethan (50 ml) gelöst, DIBAH wird bei -10°C (38,3 ml einer 1,2 M-Lösung; 45,93 mMol; 3 Äquivalente) langsam zugegeben und 2 Stunden bei -10°C gerührt. Die Temperatur wird auf oberhalb des Gefrierpunkts ansteigen lassen und eine 1 M wässrige Lösung von Ammoniumchlorid wird zugegeben. Nach 10 Minuten wird eine 2 : 1 Ether/1 N wässrige HCl (30 ml) zugegeben und 15 Minuten reagieren lassen. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel werden entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Hexan/Essigsäureethylester 95 : 5) wird (R)-3-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyl-octahydro-inden-1-yl]-butan-1-al als ein farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.

b) Trimethyl-4-phosphonocrotonat (1,7 g; 8,2 mMol; 1,2 Äquivalente) wird in wasserfreiem THF (20 ml) gelöst. LiHMDS (8,2 ml einer 1 M-Lösung in THF; 8,2 mMol; 1,2 Äquivalente) wird vorsichtig bei -78°C zugegeben. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmt und (R)-3-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyloctahydro-inden-1-yl]-butan-1-al (2,3 g; 6,79 mMol) wird in Lösung in THF zugegeben. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreichen lassen. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Salzlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden entfernt und das Rohgemisch wird an Kieselgel (Elutionsmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 96 : 4) chromatographiert. 1,81 Gramm (63%) reines E-Isomer, (3E,5E)-(R)-6-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyloctahydro-inden-1-yl]-octa-3,5-diensäuremethylester wird im Gemisch mit seinem Z-Isomer (645 mg; 23%) erhalten.

MS: $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$ 405

IR: cm^{-1} 3429; 2953; 2863; 1721; 1641; 1614; 1464; 1434; 1355; 1328; 1308; 1255; 1167; 1144; 1084; 1022; 1000; 973; 950; 925; 836; 773; 688.

c) (3E,5E)-(R)-6-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyl-octahydro-inden-1-yl]-octa-3,5-diensäuremethylester (500 mg; 1,19 mMol) wird in THF (20 ml) gelöst und wässrige Salzsäure (40%)(10 ml) wird zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in eine gesättigte Hydrogencarbonatlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden entfernt und das Rohgemisch wird an Kieselgel (Elutionsmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 75 : 25) chromatographiert. Man erhält 268 mg (74%) des Zwischenprodukt-Ester-Alkohols, (3E,5E)-(R)-6-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-7a-methyl-octahydro-inden-1-yl]-octa-3,5-diensäuremethylester. Dieser Zwischenprodukt-Ester-Alkohol (265 mg; 0,865 mMol) wird in wasserfreiem THF (20 ml) gelöst und wasserfreies Cer-III-chlorid (704 mg; 2,85 mMol; 3,3 Äquivalente) wird zugegeben. Bei -78°C wird Methyl-lithium (2,7 ml einer 1,6 M-Lösung; 4,32 mMol; 5 Äquivalente) tropfenweise zugegeben und das Gemisch eine Stunde reagieren lassen. Das Reaktionsgemisch wird in gekühltes Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden entfernt und das Rohgemisch wird an Kieselgel (Elutionsmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 7 : 3) chromatographiert. Man erhält 199 mg (75%) (3E,5E)-(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl]-7a-methyl-octahydro-inden-4-ol als farblose Kristalle.

Fp. = 110–112°C

MS: $(\text{M})^+$ 306

IR: cm^{-1} 3394; 2969; 2943; 2880; 1652; 1627; 1451; 1372; 1232; 1166; 1135; 991; 942.

d) Die Verbindung (3E,5E)-(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl]-7a-methyl-octahydro-inden-4-ol (180 mg; 0,587 mMol) wurde in DMF (6 ml) gelöst. PDC (332 mg; 0,88 mMol; 1,5 Äquivalente) wurde portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben und das Rühren eine Stunde fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in gekühlte Salzlösung gegossen, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, zweimal mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester 67/33) wurde das Hydroxyketon-Zwischenprodukt als ein farbloses Öl erhalten. Dieses Zwischenprodukt wurde in trockenem THF (5 ml) gelöst. Dann wurden nacheinander bei 0°C 1-Trimethylsilyl-imidazol (61,6 µl; 0,42 mMol), Imidazol (14,3 mg; 0,21 mMol; 0,5 Äquivalente) und Trimethylsilylchlorid (26,6 µl; 0,21 mMol; 0,5 Äquivalente) zugegeben. Nach zwanzig Minuten bei -0°C wurde das Reaktionsgemisch langsam Raumtemperatur erreichen lassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf gekühlte Salzlösung gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel wurden entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Elutionsmittel: Hexane/Essigsäureethylester 9/1) wurde die Verbindung (3E,5E)-(1R,3aR,7aR)-1-[(R)-1,7-Dimethyl-7-trimethylsilyloxy-octa-3,5-dienyl]-7a-methyl-octahydro-inden-4-on (105 mg; 51% Ausbeute) als ein farbloses Öl erhalten.

MS: (M)⁺ 376

NMR: (250 MHz; CDCl₃; J = Hz): 6,12 (dd; J = 15,2, 10,4; 1H); 6,01 (dd; J = 14,8, 10,4; 1H); 5,68 (d; J = 15,4; 1H); 5,64 (m; 1H); 2,46 (dd; J = 12,5, 8,5; 1H); 2,32–1,32 (m; 14H); 1,34 (s; 6H); 0,97 (d; J = 6,0; 3H); 0,65 (s; 3H); 0,12 (s; 9H).

e) Die Verbindung 2-(3S,5R)-[2-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexylden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid (149 mg; 0,255 mMol; 2 Äquivalente) wurde in trockenem THF (3 ml) gelöst. Bei -78°C wurde Butyllithium (1,6 M in Hexanen; 0,24 ml; 0,382 mMol; 3 Äquivalente) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch änderte sich zu einer intensiven roten Farbe und wurde 30 Minuten gerührt. Dann wurde langsam die Verbindung (3E,5E)-(1R,3aR,7aR)-1-[(R)-1,7-Dimethyl-7-trimethylsilyloxy-octa-3,5-dienyl]-7a-methyl-octahydro-inden-4-on (48 mg; 0,127 mMol) zugegeben. Nach einer Stunde bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch langsam Raumtemperatur erreichen lassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in gekühlte Salzlösung gegossen, mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel wurden entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Essigsäureethylester 95/5) wurde die Verbindung (5Z,7E,23E,24aE)-(1R,3S)-1,3-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-24a,24b-dihomo-25-trimethylsilyloxy-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen (58 mg; 61% Ausbeute) als ein farbloser Schaum erhalten.

f) Die silylierte Verbindung (5Z,7E,23E,24aE)-(1R,3S)-1,3-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-24a,24b-dihomo-25-trimethylsilyloxy-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen (54 mg; 0,073 mMol) wurde in einer 1-molaren Lösung von TBAF in THF (2 ml; 2 mMol; 10 Äquivalente) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf gekühlte Salzlösung gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach Flash-Chromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Isopropanol 73/27) wurde die Verbindung (5Z,7E,23E,24aE)-(1R,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol als farblose Kristalle (29 mg; Ausbeute 90%) erhalten.

MS: (M)⁺ 440

IR: cm⁻¹ 3431; 2877; 1632; 1380; 1058; 996.

[0050] In Analogie zu Beispiel 1 wurden erhalten:

Beispiel 2

[0051] (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol, MS: (M)⁺ 428

IR: cm⁻¹ 3419; 2946; 2929; 2873; 2848; 1627; 1446; 1377; 1158; 1048; 989, unter Verwendung von (3R,5R)-[2-3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexylden]-ethyl]diphenyl-phosphinoxid in der Kupplungsreaktion e).

Beispiel 3

[0052] (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol, MS: (M)⁺ 440

IR: cm⁻¹ 3313; 2952; 2922; 2854; 1652; 1460; 1377; 1366; 1259; 1235; 1149; 1066; 1049; 1016; 989; 913, unter Verwendung von (3S,5S)-[2-3,5-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexylden]-ethyl]-diphe-

nyl-phosphinoxid in der Kupplungsreaktion e).

Beispiel 4

a) Swern-Reagenz wurde bei -70°C durch langsames Zugeben von 1,70 ml absolutem DMSO zu 0,947 ml Oxalylchlorid, gelöst in 27 ml CH_2Cl_2 , hergestellt. 15 Minuten später wurden langsam 3,43 g (S)-2-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-propan-1-ol (Synthese beschrieben in Bezugsbeispiel 12), gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 , zugegeben. Nach 0,25 h wurden 4,8 ml NEt_3 tropfenweise zugegeben und die Temperatur -30°C erreichen lassen. Die Reaktion wurde durch Gießen auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gestoppt, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 97/3) lieferte (S)-2-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-propionaldehyd als farbloses Öl.

b) Eine Suspension von 6,54 g (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid in 38 ml absolutem THF wurde auf -10° gekühlt und mit 11,3 ml nBuLi (1,5 M, Hexan) behandelt. 15 Minuten später wurde die tiefrote Ylidlösung auf -78° heruntergekühlt und 3,225 g (S)-2-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]propionaldehyd, gelöst in 21 ml absolutem THF, wurden langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 60 Minuten bei der Temperatur gehalten. Verteilung zwischen Hexan und $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 8/2, unter Waschen der oberen Schicht mit $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 8/2, Trocknen über Natriumsulfat, Verdampfen im Vakuum und Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 98/2), lieferte 3,11 g eines Enolether-Zwischenprodukts als E/Z-Gemisch, verunreinigt mit einigen Verunreinigungen, die nach dem nächsten Schritt entfernt wurden. Dieser Enolether wurde durch Auflösen desselben in 35 ml THF, enthaltend 12,5 ml 25%ige wässrige HCl, hydrolysiert. Nach 2,5 h bei Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 98/2) ergab 1,76 g (R)-3-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-butyraldehyd als farbloses Öl.

c) Eine Lösung von Lithium-diisopropylamid (LDA) wurde aus 11 mMol Diisopropylamin und 9,9 mMol nBuLi (1,55 M, Hexan) in 21 ml absolutem THF hergestellt. Nach Kühlen auf -78° wurden 2,22 g (E)-4-(Dimethoxy-phosphoryl)-but-2-ensäuremethylester in 10 ml absolutem THF zugegeben. Anschließend wurden 1,873 g (R)-3-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-butyraldehyd, gelöst in 10 ml absolutem THF, zugegeben und 1 h bei -78° reagieren lassen. Das Gemisch wurde dann auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 97/3) ergab 1,311 g (2E,4E)-(R)-7-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-octa-2,4-diensäuremethylester als ein schwach gelbes Öl, verunreinigt mit Spurenmengen an 2E,4Z-Isomer. MS: $(\text{M} - \text{CH}_3)^+ 419$, $(\text{M} - t\text{-Butyl})^+ 377$.

d) 1,311 g (2E,4E)-(R)-7-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-octa-2,4-diensäuremethylester wurden in 35 ml absolutem THF gelöst. 2,45 g wasserfreies CeCl_3 wurden zugegeben und das Gemisch auf -78° heruntergekühlt. Dann wurden 6,0 ml McLi (1,5 M, Ether) über eine Spritze injiziert. 1 h später wurde die Reaktion durch Gießen auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gestoppt, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 8/2) ergab 954 mg (3E,5E)-(R)-8-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-2-methyl-nona-3,5-dien-2-ol als farbloses Öl. MS: $(\text{M})^+ 434$, $(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+ 416$, $(\text{M} - t\text{-Butyl})^+ 377$.

e) 954 mg (3E,5E)-(R)-8-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyldimethyl-silyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-2-methyl-nona-3,5-dien-2-ol wurden mit 10 Äquivalenten wasserfreiem TBAF (2 M in THF) bei 55° für 24 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 7/3) ergab 685 mg (1S,4aR,5R,8aR)-5-((3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl))-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-ol als schwach gelbes Öl.

f) 459 mg 4-Methylmorpholin-N-oxid, 40 mg Tetrapropylammoniumperrhutenat und 2,53 g Molekularsiebe (Pulver, 4Å) wurden 0,25 h bei Umgebungstemperatur gerührt. 590 mg (1S,4aR,5R,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl))-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-ol, gelöst in 5 ml CH_2Cl_2 , wurden zugegeben und das Gemisch 2,5 h bei RT gehalten. Verdünnung mit Ether, Filtration über SiO_2 , Eindampfung und Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 7/3) lieferten

283 mg (4aR,5R,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-octahydro-naphthalin]-1-on, neben 166 mg eines Gemisches von Produkt und Ausgangsalkohol.

g) 323 mg (4aR,5R,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl]-4a-methyl-octahydro-naphthalin]-1-on wurden bei 40° mit 1,33 ml TMS-Imidazol (9 Äquivalente) in 8 ml CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach einigen Stunden wurde das Gemisch auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 9/1) ergab 326 mg (4aR,5R,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(1,7-Dimethyl-7-trimethylsilanyloxy-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-octahydro-naphthalin]-1-on als farbloses Öl.

MS: (M)⁺ 390, (M – CH₃)⁺ 375.

h) 597 mg (Z)-(3S,5R)-[2-[3,5-Bis-(t-butyl-dimethylsilanyloxy)-2-methylen-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid wurden in 10 ml absolutem THF gelöst und bei –78° mit 0,640 ml nBuLi (1,6 M, Hexan) behandelt. Nach 10 Minuten wurden 200 mg (4aR,5R,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(1,7-Dimethyl-7-trimethylsilanyloxy-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-octahydro-naphthalin]-1-on, gelöst in 0,5 ml absolutem THF, zugegeben und das Gemisch 0,5 h bei –78° und 0,5 h bei 0° gehalten. Nach Stoppen mit zerstoßenem Eis/KHP₂O₄ wurde das Produkt mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt) ergab die weniger polaren Fraktionen 91 mg (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-1,3-Bis-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-25-trimethylsilanyloxy-17a,24a,24b-trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen und die polareren 149 mg des Ausgangsketons. Schließlich wurde der Überschuss an Phosphinoxid mit Hexan/AcOEt = 1/1 eluiert.

i) 91 mg (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-1,3-Bis-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-25-trimethylsilanyloxy-17a,24a,24b-trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen wurden mit 10 Äquivalenten wasserfreiem TBAF (1 M in THF) bei 40° 2 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis/NH₄Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/iPrOH = 8/2) lieferte 50 mg (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol als weißen Schaum.

MS: (M + 1)⁺ 455, (M – H₂O)⁺ 436;

NMR: (1H, δ, TMS) 0,70 (s, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,1–2,1 (m, 20H), 2,15–2,35 (m, 2H), 2,61 (dd, 1H), 2,87 (br d, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 5,57–5,75 (m, 2H), 5,91–6,04 (m, 2H), 6,18 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H);

IR (cm^{–1}): 2925, 2855, 1052, 987.

Beispiel 5

[0053] (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol wurde in Analogie zu Beispiel 1, jedoch unter Verwendung in Schritt h) von (3R,5R)-[2-[3,5-Bis-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid, hergestellt.

MS: (M)⁺ 442, (M – H₂O)⁺ 424;

NMR: (1H, δ, TMS) 0,70 (s, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,1–2,05 (m, 21H), 2,22 (br qui, 2H), 2,49 (dxd, 1H), 2,70–2,91 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 5,63 (dxt, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,97 (dxd, 1H), 6,18 (dxd, 1H), 6,31 (d);

IR (cm^{–1}): 2923, 2855, 1459, 1377.

Beispiel 6

[0054] (5Z,7E,23E,24aE)-(3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-3,25-diol wurde in Analogie zu Beispiel 1, jedoch unter Verwendung in Schritt h) von (Z)-(S)-[2-[5-(t-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid, hergestellt.

MS: (M)⁺ 438, (M – H₂O)⁺ 420; (M – CH₃)⁺ 405;

NMR: (1H, δ, TMS) 0,70 (s, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,1–2,5 (m, 23H), 2,58 (dxd, 1H), 2,87 (br d, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 5,64 (dxt, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,92–6,05 (m, 2H), 6,13–6,27 (m, 2H).

Beispiel 7

[0055] (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,17,23,24a-pentaen-1,3,25-triol wurde wie nachstehend hergestellt:

a) Swern-Reagenz wurde bei –78°C durch langsames Zugeben von 1,6 ml absolutem DMSO, gelöst in 4 ml CH₂Cl₂, zu 0,908 ml Oxalylchlorid in 26 ml CH₂Cl₂ hergestellt. 15 Minuten später wurden 3,27 g

(S)-2-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-yl]-propan-1-ol (Synthese beschrieben in Bezugsbeispiel 12), gelöst in 11 ml CH_2Cl_2 , langsam zugegeben. Nach 0,3 h wurden 4,6 ml NEt_3 tropfenweise zugegeben und die Temperatur -15°C erreichen lassen. Die Reaktion wurde durch Gießen auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gestoppt, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 97/3) ergab (S)-2-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-propionaldehyd in nahezu quantitativer Ausbeute.

MS: M^+ 336, ($\text{M} - \text{t-Butyl}$) $^+$ 279.

b) Eine Suspension von 7,17 g (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid in 50 ml absolutem THF wurde auf -20° gekühlt und mit 12,1 ml nBuLi (1,55 M, Hexan) behandelt. 30 Minuten später wurde die tiefrote Ylidlösung auf -78° heruntergekühlt und 3,525 g (S)-2-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octa-hydronaphthalin-1-yl]-propionaldehyd, gelöst in 21 ml absolutem THF, wurden langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei der Temperatur gehalten. Verteilung zwischen Hexan und $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 8/2, Waschen der oberen Schicht mit $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ = 8/2, Trocknen über Magnesiumsulfat, unter Verdampfen im Vakuum, und Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 99/1) erzeugten 2,590 g eines Enoether-Zwischenprodukts als E/Z-Gemisch. Dieser Enoether wurde durch Auflösen desselben in 30 ml THF, enthaltend 10 ml 25%ige wässrige HCl, hydrolysiert. Nach 90 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 98/2) ergab 2,424 g (R)-3-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-butyraldehyd als gelbliches Öl.

c) Eine LDA-Lösung wurde durch Zugabe bei 0° von 9,79 ml nBuLi (1,55 M, Hexan) zu 2,30 ml Diisopropylamin hergestellt. Nach Kühlen auf -78° wurden 2,872 g (E)-4-(Dimethoxy-phosphoryl)-but-2-ensäuremethylester, gelöst in 17 ml absolutem THF, zugegeben. 90 Minuten später wurden 2,424 g (R)-3-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-butyraldehyd, gelöst in 15 ml absolutem THF, zugegeben und 2 h bei -78° und 1,5 h bei -40° reagieren lassen. Das Gemisch wurde dann auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 97/3), gefolgt von MPLC (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 98,9/1,9), und Kristallisation aus Hexan, ergab 1,367 g (2E,4E)-(R)-7-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-octa-2,4-diensäuremethylester als weiße Kristalle mit Fp. $59-64^\circ$.

MS: M^+ 432, ($\text{M} - \text{t-Butyl}$) $^+$ 375.

d) 1,365 g
(2E,4E)-(R)-7-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-yl]-octa-2,4-diensäuremethylester wurden in 75 ml absolutem THF gelöst. 2,566 g wasserfreies CeCl_3 wurden zugegeben und die erhaltene Suspension auf -78° heruntergekühlt. 6,9 ml MeLi (1,6 M, Ether) wurden tropfenweise über Spritze zugegeben. 0,2 h später wurde die Reaktion durch Gießen auf zerstoßenes Eis gestoppt, mit AcOEt extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 9/1) ergab 1,250 g (3E,5E)-(R)-8-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-2-methyl-nona-3,5-dien-2-ol als farbloses Öl.

e) 1,245 g
(3E,5E)-(R)-8-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-yl]-2-methyl-nona-3,5-dien-2-ol wurden mit 12 Äquivalenten wasserfreiem TBAF (1 M in THF) bei 55° für 22 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 7/3) lieferte 929 mg (1S,4aS,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-ol als farbloses Öl, neben 62 mg Ausgangssilylether.

f) 785 mg 4-Methylmorpholin-N-oxid, 1,45 g Molekularsiebe (Pulver, 4A) und 925 mg (1S,4aS,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-ol, gelöst in 16 ml CH_2Cl_2 und 1,6 ml Acetonitril, wurden 0,25 h gerührt. 102 mg Tetrapropylammoniumperchlorat wurden zugegeben und das Gemisch 22 h bei RT gehalten. Verdünnung mit Ether, Filtration über SiO_2 , Eindampfung und Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 7/3) lieferten 425 mg (4aS,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on, neben 99 mg eines Gemisches von Produkt und sekundärem Ausgangsalkohol.

MS: M^+ 316, $(M - CH_3)^+$ 301.

g) 420 mg (4aS,8aR)-5-((3E,5E)-(R)-(7-Hydroxy-1,7-dimethyl-octa-3,5-dienyl)-4a-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on wurden bei Raumtemperatur mit 0,389 ml TMS-Imidazol (2 Äquivalente) in 1,3 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach 20 Stunden wurde das Gemisch auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/AcOEt = 95/5) ergab 463 mg (4aS,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(1,7-Dimethyl-7-trimethylsilanyloxy-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on als farbloses Öl.

MS: M^+ 388, $(M - CH_3)^+$ 373.

h) 820 mg (3R,5R)-[2-[3,5-Bis-(t-butyldimethyl-silanyloxy)-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid wurden in 7,5 ml absolutem THF gelöst und bei -78° mit 1,0 ml nBuLi (1,55 M, Hexan) behandelt. Nach 60 Minuten wurden 310 mg (4aS,8aR)-5-[(3E,5E)-(R)-(1,7-Dimethyl-7-trimethylsilanyloxy-octa-3,5-dienyl)]-4a-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-2H-naphthalin-1-on, gelöst in 1,5 ml absolutem THF, zugegeben und das Gemisch 0,75 h bei -78° und 0,5 h bei 0° gehalten. Nach Stoppen mit zerstoßenem Eis/ NH_4Cl wurde das Produkt mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/AcOEt = 98,5/1,5) ergab 191 mg (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-1,3-Bis-(t-butyldimethyl-silanyloxy)-25-trimethylsilanyloxy-17a,24a,24b-trihomo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,17,23,24a-pentaen. Ansteigen der Polarität (95/5) lieferte zusätzlich 182 mg Ausgangsketons.

i) 187 mg (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-1,3-Bis-(t-butyldimethyl-silanyloxy)-25-trimethylsilanyloxy-17a,24a,24b-trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,17,23,24a-pentaen wurden mit 13 Äquivalenten wasserfreiem TBAF (1 M in THF) bei 45° 2 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/iPrOH = 8/2) ergab 105 mg (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,17,23,24a-pentaen-1,3,25-triol als weißen Schaum.

MS: M^+ 440, $(M - H_2O)^+$ 422;

NMR: (1H, δ , TMS) 0,76 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,1–2,2 (m, 20H), 2,49 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,64 (dxt, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H);

IR (cm^{-1}): 2922, 2854, 1455, 1376.

Beispiel 8

[0056] (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol wurde in Analogie zu Beispiel 7, jedoch unter Verwendung in Schritt h) von (Z)-(3S,5R)-[2-[3,5-Bis-(t-butyldimethyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid, hergestellt.

MS: $(M)^+$ 452, $(M - H_2O)^+$ 434;

NMR: (1H, δ , TMS) 0,76 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,0–2,25 (m, 18H), 2,32 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,89 (br d, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,55–5,77 (m, 2H), 5,94–6,06 (m, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H).

IR (cm^{-1})

Beispiel 9

[0057] (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol wurde in Analogie zu Beispiel 7, jedoch unter Verwendung in Schritt h) von (Z)-(3S,5S)-[2-[3,5-Bis-(t-butyldimethyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid hergestellt.

MS: $(M + H)^+$ 453, $(M - H_2O)^+$ 434;

NMR: (1H, δ , TMS) 0,76 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,2–2,7 (m, 19H), 2,85 (br d, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,56–5,66 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,92–6,10 (m, 2H), 6,18 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H).

Beispiel 10

[0058] (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-penta-

en-1,3,25-triol wurde in Analogie zu Beispiel 4, jedoch unter Verwendung in Schritt h) von (Z)-(3S,5S)-[2-[3,5-Bis-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid hergestellt.

MS: (M)⁺ 454, (M – HO)⁺ 437;

NMR: (1H, δ, TMS) 0,70 (s, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,2–2,3 (m, 20H), 2,44 (dd, 1H), 2,52–2,71 (m, 2H), 2,90 (br d, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 5,56–5,70 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,92–6,05 (m, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H).

Bezugsbeispiel 11

[0059] Das in Beispielen 9 und 10 verwendete Phosphinoxid der Formel III wurde wie nachstehend erhalten:

a) 14,11 g (126 mMol) Propargyltrimethylsilan wurden in 125 ml absolutem Toluol gelöst und auf –17° gekühlt. 81,1 ml nBuLi (1,55 M, Hexan) wurden langsam, unter Halten der Temperatur unter –5°, zugegeben. 5 Minuten später wurden 126 ml Me₂AlCl (1 M, Hexan) zu dieser Lösung des Li-Acetylids gegeben. Die Temperatur wurde dann auf –45° gesenkt und 6,90 ml (R)-Epichlorhydrin (88 mMol), gelöst in 50 ml Toluol, wurden zugegeben. Das Kühlbad wurde dann entfernt und das Reaktionsgemisch innerhalb 24 h Umgebungstemperatur erreichen lassen. Nach vorsichtigem Stoppen mit eisgekühltem Wasser und Filtration wurde das Produkt mit Ether extrahiert, mit NH₄Cl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 86/14) ergab 12,01 g (R)-1-Chlor-6-trimethylsilanyl-hex-4-in-2-ol als farbloses Öl, 97% rein gemäß GC.

MS: (M + H)⁺ 205, (M – CH₃)⁺ 189, (M – Cl)⁺ 169.

b) 13,04 g (63,7 mMol) (R)-1-Chlor-6-trimethylsilanyl-hex-4-in-2-ol wurden in 260 ml absolutem EtOH gelöst und in Gegenwart von 9 Tropfen Chinolin über 1,70 g Lindlar-Katalysator bei Umgebungstemperatur und 10⁵ Pa H₂ hydriert. Der Reaktionsfortschritt wurde durch GC verfolgt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Kurzflash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 85/15) lieferte 12,97 g (Z)-(R)-1-Chlor-6-trimethylsilanylhex-4-en-2-ol als farbloses Öl.

MS: (M)⁺ 206, (M – HOSi(CH₃)₃)⁺ 116.

c) 12,97 g (62,7 mMol) (Z)-(R)-1-Chlor-6-trimethylsilanyl-hex-4-en-2-ol wurden in 215 ml absolutem THF gelöst. Eine Lösung von 60,34 g (1,08 Mol) KOH in 61 g Wasser wurde zugegeben und das heterogene Gemisch bei 30° 24 h gerührt, bis GC-Analyse das Verschwinden des Ausgangs-Chlorhydrins auswies. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf zerstoßenes Eis/NH₄Cl gegossen, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei wurden 10,5 g (Z)-(R)-Trimethyl-(4-oxiranyl-but-2-enyl)-silan isoliert, 93% rein laut GC, welches als solches für den nächsten Schritt verwendet wurde.

d) 24,5 ml (174 mMol) Tetrahydro-2-(2-propinyloxy)2Hpyran wurden in 285 ml absolutem THF gelöst und bei –13°–6° durch langsames Zugeben von 112 ml nBuLi (1,55 M, Hexan) deprotoniert. 20 Minuten später wurde die Lösung auf –75° gekühlt und 21,85 ml BF₃·EtOEt wurden zugegeben. Anschließend wurden 10,51 g (Z)-(R)-Trimethyl-(4-oxiranyl-but-2-enyl)silan, gelöst in 96 ml absolutem THF, innerhalb 75 Minuten, unter Halten der Temperatur unter –70°, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 50 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann auf zerstoßenes Eis/NaHCO₃ gegossen, mit Ether extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 8/2) lieferte 17,83 g (Z)-(5R)-9-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-trimethylsilanyl-non-2-en-7-in-5-ol als farbloses Öl (1 : 1 Epimerengemisch).

e) 17,83 g (57,4 mMol) (Z)-(5R)-9-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-1-trimethylsilanyl-non-2-en-7-in-5-ol wurden in 210 ml absolutem Toluol gelöst. Bei –15° wurden 30,6 ml t-Butylhydroperoxid (3 M, Toluol) zugegeben, gefolgt von 761 mg (5 Mol%) Vanadium-oxoacetylacetonat. Die Temperatur wurde dann innerhalb 16 h auf 22° erhöht. DC wies das Verschwinden von Ausgangsolefin aus. Unter Kühlen in einem Eisbad wurden 13,5 ml (115 mMol) Trimethylphosphit zugegeben, um den Überschuss an Hydroperoxid zu zerstören. 90 Minuten später wurde eine Lösung von 39,8 g trockenem TBAF in 125 ml THF zugegeben und das Reaktionsgemisch 90 Minuten bei RT gehalten. Die homogene Lösung wurde dann auf zerstoßenes Eis gegossen, mit AcOEt extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 6/4) ergab 10,40 g (3S,5S)-9-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-non-1-en-7-in-3,5-diol als ein hellgelbes Öl (1 : 1 Epimerengemisch).

MS (CI): (M + NH₄)⁺ 272, (M + Na)⁺ 277.

f) 10,40 g (40,9 mMol) (3S,5S)-9-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-non-1-en-7-in-3,5-diol wurden in 30 ml absolutem DMF gelöst und nacheinander mit 18,9 g (6,8 Äquiv.) Imidazol und 35,5 ml (3,4 Äquiv.) tert-Butyl-chlor-diphenylsilan behandelt. Nach Rühren für 20 h bei 40° wurde das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis/EtOEt gegossen. Gewöhnliche Aufarbeitung, gefolgt von Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt = 96/6) ergab 25,16 g (5S,7S)-2-[5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-non-8-en-2-inyloxy]-tetrahydropyran als farbloses Öl (1 : 1 Epimerengemisch).

g) 25,16 g (34,4 mMol)(5S,7S)-2-[5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-non-8-en-2-inyloxy]-tetrahydro-pyran wurden durch Behandlung bei Umgebungstemperatur mit 1,30 g (15 Mol%) Pyridinium-p-toluolsulfonat in 290 ml absolutem MeOH von den Schutzgruppen befreit. Die Lösung wurde schrittweise homogen. Nach 18 h wurde das Reaktionsgemisch durch Gießen auf zerstoßenes Eis/ Na_2CO_3 gestoppt, mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 82/18) ergab 19,17 g (5S,7S)-5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-non-8-en-2-in-1-ol von gelblichen Kristallen mit Fp. 114–116°.

MS: (M – t-Butyl)⁺ 589.

h) 6,80 (10,5 mMol)(5S,7S)-5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-non-8-en-2-in-1-ol wurden in 40 ml absolutem EtOEt gelöst und bei 0° mit 8,0 ml Red-Al (3,5 M, Toluol) behandelt. Nach 90 Minuten bei RT wies DC aus, dass etwas Ausgangsacetylen noch übrig blieb. Weitere 2 ml Red-Al (3,5 M, Toluol) wurden zugegeben und weitere 2 h umsetzen lassen. Nach Kühlen mit einem Eisbad wurden 1,13 ml AcOEt eingespritzt, um das überschüssige Reagenz zu zerstören. Der Reaktionskolben wurde dann auf –75° heruntergekühlt und mit einer Lösung von 8,95 g (35 mMol) I_2 in 45 ml THF behandelt. Nach 15 Minuten wurde das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch, wenn die Innentemperatur –25° erreicht hatte, durch Gießen auf zerstoßenes Eis/Natriumpyrosulfat gestoppt. Extraktion mit Ether, Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfung der Lösungsmittel hinterließ ein Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 83/17) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 3,99 g (Z)-(5R,7S)-5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-jodnona-2,8-dien-1-ol als ein farbloses Gummi.

MS (CI): (M + NH_4)⁺ 792.

i) 3,99 g (5,15 mMol) (Z)-(5R,7S)-5,7-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-jodnona-2,8-dien-1-ol wurden in 34 ml abs. CH_3CN gelöst und unter vorsichtigem Ausschluss von Sauerstoff mit 7,2 ml (10 Äquiv.) NEt_3 und 595 mg (515 μMol) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ behandelt. Das Gemisch wurde 5 h bei 60° gehalten und dann auf zerstoßenes Eis/ NH_4Cl gegossen, mit Ether extrahiert, mit NH_4Cl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 83/17) lieferte 2,95 g (Z)-(3S,5S)-2-[3,5-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexylden]ethanol als rötlichen Schaum.

MS: (M – H_2O)⁺ 628, (M – HOCH_2)⁺ 615, (M – t-Butyl)⁺ 589.

j) 1,31 g (9,81 mMol) N-Chlor-succinimid in 34 ml abs. CH_2Cl_2 wurden bei –10° mit 749 μl (10,2 mMol) Dimethylsulfid behandelt. 15 Minuten später wurden 2,95 g (4,559 mMol) (Z)-(3S,5S)-2-[3,5-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexylden]ethanol, gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 , langsam zu der erhaltenen weißen Suspension bei der gleichen Temperatur gegeben und dann weitere 30 Minuten bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 97,5/2,5) ergab 2,76 g (Z)-(3S,5S)-1-(2-Chlor-ethyliden)-3,5-bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexan als gelblichen Schaum.

k) 847 μl (10,2 mMol) Diphenylphosphin in 16 ml absolutem THF wurden bei –10° mit 3,05 ml nBuLi (1,5 M, Hexan) deprotoniert. Die Lösung wurde dann auf –75° gekühlt und 2,76 g (4,15 mMol) (Z)-(3S,5S)-1-(2-Chlor-ethyliden)-3,5-bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexan, gelöst in 16 ml abs. THF, wurden tropfenweise zugegeben. 10 Minuten später wurden 190 μl Wasser injiziert und das Reaktionsgemisch Raumtemperatur erreichen lassen. Alle Lösungsmittel wurden dann im Vakuum entfernt, der Rückstand in 33 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 81 ml 5%igem H_2O_2 behandelt. Nach Rühren für 75 Minuten wurden die Schichten getrennt, die wässrige Phase mit AcOEt extrahiert, die organischen Schichten mit Natriumpyrosulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/ AcOEt = 45/55) lieferte 2,534 g (Z)-(3S,5S)-[2-[3,5-Bis-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methylen-cyclohexylden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid als farblosen Schaum.

MS: (M)⁺ 830, (M – t-Butyl)⁺ 773.

NMR: (1H, δ , TMS) 0,94 (s, 9H), 1,04 (s, 9H), 1,96 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,89–3,05 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 5,15 (q, 1H), 5,42 (br s, 1H), 7,06 (dxt, 2H), 7,23–7,62 (m, 30H).

Bezugsbeispiel 12

[0060] Die Alkoholether der Formel X, die als Ausgangsmaterialien in den vorstehenden Beispielen 4a) und 7a) angewendet wurden, wurden, wie in Beispielen 1 bis 14 der Europäischen Patentanmeldung 0 771 789 beschrieben, erhalten; d. h. ausgehend von (4aS,5S)-5-tert-Butoxy-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2(3H)-naphthalinon, über:

- (2S,4aS,5S)-5-tert-Butoxy-4a-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-ol,
- Imidazol-1-carbothiosäure(2S,4aS,5S)-O-(5-tert-butoxy-4a-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-naphthalin-2-yl)ester,
- (4S,4aS)-4-tert-Butoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-naphthalin,

- d) (1S,4aS,5S,8aS)- und (1R,4aS,5S,8aR)-5-tert-Butoxy-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-ol,
 e) (4aS,5S,8aR)-5-tert-Butoxy-4a-methyl-octahydro-naphthalin-1-on,
 f) (1S,4aS,5S,8aR)-5-tert-Butoxy-4a-methyl-decahydronaphthalin-1-ol,
 g) Essigsäure(1S,4aS,5S,8aR)-5-tert-butoxy-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-ylester,
 h) Essigsäure(1S,4aS,5S,8aR)-5-hydroxy-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-ylester,
 i) Essigsäure(1S,4aS,5S,8aR)-4a-methyl-5-oxo-decahydro-naphthalin-1-ylester,
 j) (4aR,5S,8aS)-5-Hydroxy-8a-methyl-octahydro-naphthalin-1-on,
 k) (4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-octahydro-naphthalin-1-on,
 l) (1S,4aS,5S,8aR)-tert-Butyl-(5-ethyliden-4a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yloxy)-dimethyl-silan,
 m) (S)-2-[(4aR,5S,8aS)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1-yl]-propan-1-ol und
 n) (S)-2-[(1R,4aR,5S,8aR)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-8a-methyl-decahydro-naphthalin-1-yl]-propan-1-ol.

Beispiel 13

[0061] Die Wittig-Horner-Reaktion des Aldehyds von Formel IX, (R)-3-[(1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-7a-methyl-octahydro-inden-1-yl]-butan-1-al, mit 3-Diethylphosphit-1-trimethylsilanyl-prop-1-in liefert die Verbindung der Formel XIV, (1R,3aR,4S,7aR)-4-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-1-[(R)-1-methyl-6-trimethylsilanyl-hexa-3-en-5-ynyl]-7a-methyl-octahydro-inden, in einem 2 : 1 E/Z-Gemisch in 83%iger Ausbeute. Nach Entfernen der Silylgruppen (wässrige HF in THF/Acetonitril) wurde der erhaltene sekundäre Alkohol mit PDC in DMF oxidiert, unter Bereitstellung des Ketons der Formel XIII, (1R,3aR,7aR)-1-[(R)-1-Methyl-hexa-3-en-5-ynyl]-7a-methyl-octahydro-inden-4-on, in einem 1 : 1 E/Z-Gemisch in 45%iger Ausbeute.

[0062] Das Wittig-Horner-Kuppeln dieses Ketons mit dem A-Ring, (3R,5R)-[2-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexyliden]-ethyl]-diphenyl-phosphinoxid, lieferte das Zwischenprodukt der Formel XII, (7E)-(1R,3R)-1,3-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-19,27-dinor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-25-in, in einem 1 : 1 23E/Z-Gemisch in 86%iger Ausbeute.

[0063] Nach Deprotonierung dieses Zwischenprodukts und Zugabe eines Ketons der Formel $O=C(R^2, R^3)$, z. B. Aceton, Hexafluoraceton, Cyclopentanon; oder 3-Pentanon, und Entfernen der Silylgruppen (TBAF in THF) erhält man die nachstehenden Enin-Derivate:

- a) 1 : 1-Gemisch von (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 b) 1 : 1-Gemisch von (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b,26a-26b-Tetraho-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 c) 1 : 1-Gemisch von (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-25-(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-secocholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 d) 2 : 1-Gemisch von (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexa-fluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol.

[0064] Diese En-in-Derivate können zu den entsprechenden Dien-Derivaten durch Behandlung mit $LiAlH_4$ in Gegenwart von MeONa überführt werden:

- e) 1 : 1-Gemisch von (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-24a,24b,26a,26b-Tetraho-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 f) 1 : 1-Gemisch von (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-25-(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 g) 2 : 1-Gemisch von (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexafluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol.

[0065] Pharmazeutische Eigenschaften der Verbindungen der Formel I können gemäß den nachstehenden Verfahren bestimmt werden:

In-vitro-Assay für IL-12-Inhibierung

[0066] THP-1-Zellen wurden von der American Tissue Culture Collection erhalten und in vollständigem Medium kultiviert. Um IL-12-Produktion zu bestimmen, wurden THP-1-Zellen, $1,25 \times 10^6$ Zellen/ml, mit S. aureus Cowan-Stamm (SAC) und humanem rekombinantem Interferon- γ (huIFN- γ) (1000 U/ml) stimuliert. Alternativ wurden 1 : 6 verdünntes peripheres Vollblut (1 ml Kultur in 48-Vertiefungs-Platten) mit huIFN- γ (1000 U/ml) 16

Stunden bei 37°C geprimed und dann mit SAC stimuliert. Kulturüberstände wurden nach 48 Stunden gesammelt und bis zur Bestimmung bei -20°C gefroren.

[0067] IL-12-Produktion wurde durch spezifisch Enzymgebundenes Immuno-Sorbant-Assay (ELISA), unter Verwendung von 20C2-Antikörpern (Ratten-anti-human-IL-12-Heterodimer p40-p35), bei 2,5 µg/ml Beschichtungspuffer und Peroxidasekonjugiertem 4D6 Antikörper (Ratten-anti-human IL-12) bei 250 ng/ml in Assaypuffer (wie beschrieben in Zhang, M., M. K. Gately, E. Wang, J. Gong, S. F. Wolf, S. Lu, R. L. Modlin und P. F. Barnes, 1994, Interleukin 12, an der Stelle der Erkrankung in Tuberkulose, J. Clin. Invest. 93: 1733–1739) gemessen. Standard (rekombinante human IL-12, 800 pg/ml bis 6 pg/ml) und Proben, die Kulturüberstände enthalten (100 µl), verdünnt in Assaypuffer, wurden in zweifacher Ausführung zu den Vertiefungen gegeben. Die Absorption wurde bei 450–650 nm gelesen. Die unbekannten IL-12-Konzentrationen der Proben wurden aus der entsprechenden Standardkurve gelesen und durch den entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert. Maximale IL-12-Produktion variiert zwischen 200 und 400 pg/ml.

[0068] Lyophilisierte Vitamin-D₃-Analoge wurden in EtOH im Dunkeln und in der Kälte bei einer Konzentration von 2 mM verdünnt. Serielle Verdünnungen (1 µM–1 pM) wurden in EtOH hergestellt. 10 µl von jeder Verdünnung wurden zu 1 ml Kultur gegeben. IC₅₀-Werte für die Inhibierung von IL-12-Produktion durch die Vitamin-D₃-Analoge wurden in der nachstehenden Tabelle angeführt:

Beispiel	IC ₅₀ (nM)
1	10
3	30
4	1
8	1
13a	10
13c	10
13d	10
13e	1
13f	10
Calcitriol	60

[0069] Aus den vorstehenden Ergebnissen kann ersichtlich werden, dass die Verbindungen der Formel I wirksam die IL-12-Produktion in vitro inhibieren.

[0070] Die Verbindungen der Formel I können wie vorstehend beschrieben oral für die Behandlung von hyperproliferativen Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Basalzellenkarzinome, Störungen der Keratinisierung und Keratose, oder für die Behandlung von neoplastischen Erkrankungen, wie Leukämie, oder für die Behandlung von Erkrankungen, die Modulierung des Immunsystems erfordern, wie Multiple Sklerose, Transplantatabstoßung, Transplantat gegen Wirtserkrankung, oder für die Behandlung von Osteoporose und Hyperparathyroidismus, bei Warmblütern, die einer solchen Behandlung bedürfen, verabreicht werden. Insbesondere können die wie vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I oral an einen erwachsenen Menschen bei Dosierungen verabreicht werden, die im Bereich von etwa 0,5 bis 1000 µg pro Tag für die Behandlung der vorstehenden Erkrankungen liegen.

[0071] Die Verbindungen der Formel I können oral für die Verhinderung und Behandlung von IL-12-abhängigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatische Arthritis, Psoriasis, Insulinabhängigen Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, entzündliche Darmkrankheit, septischen Schock und allergische Enzephalomyelitis, an Warmblüter bei Bedarf einer solchen Behandlung verabreicht werden; sie können oral an erwachsene Menschen in Dosierungen im Bereich von 0,5 bis 1000 µg pro Tag verabreicht werden.

[0072] Die wie vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I können örtlich für die Behandlung von hyperproliferativen Hauterkrankungen, wie Psoriasis, an Warmblüter bei Bedarf solcher Behandlung verabreicht werden. Insbesondere können die wie vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I örtlich in Dosierungen verabreicht werden, die im Bereich von etwa 0,5 bis 1000 µg pro Gramm örtlicher Formulierung pro Tag für die Behandlung der vorstehenden Erkrankungen liegen.

[0073] Die Dosierung der Verbindungen der Formel I kann innerhalb breiter Grenzen, in Abhängigkeit der zu behandelnden Krankheit, dem Alter und dem individuellen Zustand des Patienten und der Verabreichungsart, variieren und wird natürlich in jedem einzelnen Fall an die jeweiligen Erfordernisse angepasst.

[0074] Orale Dosierungsformen, die Verbindungen der Formel I der Erfindung umfassen, können in Kapseln, Tabletten und dergleichen mit pharmazeutisch verträglichen Trägermaterialien eingearbeitet sein. Erläuternd für solche Trägermaterialien, die in Kapseln und dergleichen eingearbeitet werden können, sind die nachstehenden: ein Emulgator, wie Polyethylenglycol; ein Solubilisator, wie ein Kurzkettentriglycerid, z. B. Miglyol; ein Bindemittel, wie Tragacanthgummi, Acacia, Maisstärke oder Gelatine; ein Exzipient, wie Dicalciumphosphat; ein Sprengmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und dergleichen; ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, ein Süßungsmittel, wie Saccharose, Lactose oder Saccharin; ein Geschmacksmittel, wie Pfefferminze,

Öl von Wintergrün oder Kirsche. Verschiedene andere Materialien können als Beschichtung oder andersartiges Modifizieren der physikalischen Form der Dosierungseinheit vorliegen. Beispielsweise können Tabletten mit Schellack, Zucker, oder beidem beschichtet sein. Ein Sirup oder Elixier kann den Wirkstoff, Saccharose als ein Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und ein Geschmacksmittel, wie Kirsche- oder Orangengeschmack, enthalten.

[0075] Örtliche Dosierungsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umfassen, schließen ein: Salben und Cremes, die Formulierungen mit öartigen, absorbierbaren, wasserlöslichen und Emulsionstyp-Basen, wie Petrolatum, Lanolin, Polyethylenglycole und dergleichen, enthalten. Lotionen sind flüssige Zubereitungen und variieren von einfachen Lösungen bis wässrige oder hydroalkoholische Zubereitungen, die fein verteilte Substanzen enthalten. Lotionen können suspendierende oder dispergierende Mittel, beispielsweise Cellulosederivate, wie Ethylcellulose, Methylcellulose und dergleichen; Gelatine oder Gummis, die den Wirkbestandteil in einem Träger enthalten, aufgefüllt mit Wasser, Alkohol, Glycerin und dergleichen, enthalten. Gele sind halbfeste Zubereitungen, die durch Gelieren einer Lösung oder Suspension des Wirkbestandteils in einem Trägervehikel aufgefüllt werden. Die Vehikel, die wässrig oder nichtwässrig sein können, werden unter Verwendung eines Gelierungsmittels, wie Carboxypolymethylen, zu einer geeigneten Gelkonsistenz unter Verwendung von alkalischen Stoffen, wie Natriumhydroxid und Aminen, wie Polyethylencocoamin, geliert und neutralisiert.

[0076] Wenn hierin verwendet, bedeutet der Begriff „örtlich“ die Verwendung des in einen geeigneten pharmazeutischen Träger eingearbeiteten Wirkbestandteils, der auf den Ort der Störung zur Ausübung einer örtlichen Wirkung aufgetragen wird. Folglich schließt die örtliche Zusammensetzung jene pharmazeutischen Formen ein, worin die Verbindung äußerlich durch direkten Kontakt mit der Haut aufgetragen wird. Die örtlichen Dosierungsformen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Pulver, Aerosole und andere übliche Formen zum Auftragen einer Medikation auf die Haut, die durch Anmischen der Verbindungen der Formel I mit bekannten pharmazeutischen örtlichen Trägermaterialien erhalten werden.

[0077] Die nachstehend genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen können in einer an sich bekannten Weise hergestellt werden:

Beispiel A

Weichgelatine kapsel	mg/Kapse
Verbindung I	0,0001–1
Butyliertes Hydroxytoluol (BHT)	0,016
Butyliertes Hydroxyanisol (BHA)	0,016
Fraktioniertes Kokosnussöl (Neobee M-5) oder Miglyol 812 q. s.	160,0

Beispiel B

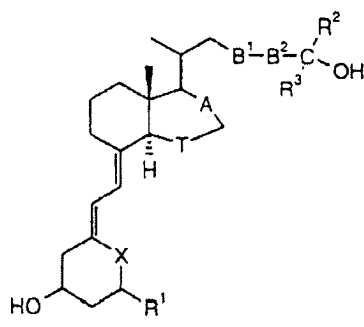
Weichgelatine kapsel	mg/Kapsel
Verbindung I	0,0001–1
α -Tocopherol	0,016
Miglyol 812 q. s.	160,0

Beispiel C

Örtliche Creme	mg/g
Verbindung I	0,005–1
Cetylalkohol	1,5
Stearylalkohol	2,5
Span 60(Sorbitanmonostearat)	2,0
Arlacel 165(Glycerylmonostearat und Polyoxyethylenglycolstearat-Gemisch)	4,0
Tween 60(Polysorbat 60)	1,0
Mineralöl	4,0
Propylenglycol	5,0
Propylparaben	0,05
BHA	0,05
Sorbittlösung	2,0
Dinatriumedetat	0,01
Methylparaben	0,18
Destilliertes Wasser	q. s.

Patentansprüche

1. Polyungesättigte 24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholestan-Derivate der Formel I:



worin

A eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt,

B¹ CH=CH darstellt,

B^2 CH=CH oder $C\equiv C$ darstellt,

T CH_2 oder CH_2CH_2 darstellt.

X -CH₂- oder >C=CH₂ darstellt,

R^1 H, F oder OH darstellt,

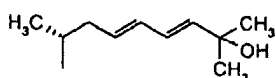
R² und R³ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl oder CF₃ darstellen, oder

C (R², R³) C₃₋₆-Cycloalkyl darstellt,

mit der Maßgabe, dass die Konfiguration am C-Atom 20 nicht S ist, wenn A eine Einfachbindung darstellt, B¹ CH=CH darstellt, B² CH=CH oder C≡C darstellt, T CH₂ darstellt, X C=CH₂ darstellt, R¹ OH darstellt, R² und R³ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl darstellen oder C(R², R³) C₃₋₆-Cycloalkyl darstellt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 H oder OH darstellt.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin die Seitenkette



darstellt.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, d. h. (5Z,7E,23E,24aE)-(1R,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5.7.10(19).23.24a-pentaen-1,3,25-triol.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der nachstehenden Gruppe:
(7E,23E,24aE)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol,

(5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-3,25-diol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,17,23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),17,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3S)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,16,23,24a-pentaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(1S,3R)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),16,23,24a-hexaen-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E,24aE)-(3S)-24a,24b-Dihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),16,23,24a-hexaen-3,25-diol.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B¹ -CH=CH- darstellt und B² -C≡C- darstellt.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, worin die Seitenkette



darstellt und R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 aus der Gruppe

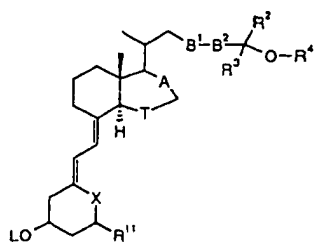
(7E,23E)-(1R,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (5Z,7E,23E)-(1S,3R)-17a,24a,24b-Trihomo-9,10-seco-cholesta-5,7,10(19),23-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b-Dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-24a,24b,26a,26b-Tetrahydro-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexafluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-24a,24b,26a,26b-Tetrahydro-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-26,26,26,27,27,27-Hexafluor-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3,25-triol.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B¹ -CH=CH- darstellt, B² -C≡C- darstellt und C (R², R³) C₃₋₆-Cycloalkyl darstellt.

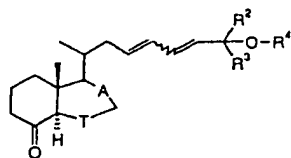
10. Verbindungen nach Anspruch 9

(7E,23E)- und (7E,23Z)-(1R,3R)-25(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23-trien-24a-in-1,3-diol,
 (7E,23E,24aE)- und (7E,23Z,24aE)-(1R,3R)-25-(1-Hydroxy-cyclopentyl)-24a,24b-dihomo-19-nor-9,10-seco-cholesta-5,7,23,24a-tetraen-24a-in-1,3-diol.

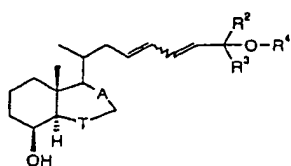
11. Verbindungen der Formeln II, IV und V:



II



IV



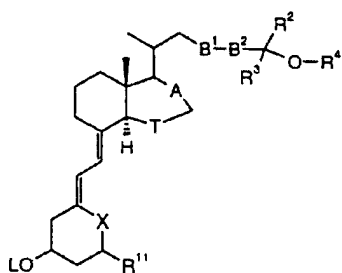
V

worin R^{11} H, F oder OL darstellt, R^9 H oder L' darstellt, L und L' silylschützende Gruppen darstellen und A, B^1 , B^2 , T, R, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass in Verbindung II die Konfiguration am C-Atom 20 nicht S ist, wenn A eine Einfachbindung darstellt, B^1 $CH=CH$ darstellt, B^2 $CH=CH$ oder $C\equiv C$ darstellt, T CH_2 darstellt, X $C=CH_2$ darstellt, und R^{11} OL darstellt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention von Vitamin-D-abhängigen Störungen und von IL-12-abhängigen Autoimmunerkrankungen, umfassend eine Verbindung der Formel I, wie in einem der Ansprüche 1–10 definiert, als Wirkstoff.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12 zur Behandlung oder Prävention von Psoriasis, Basalzellenkarzinomen, Störungen von Keratinisierung und Keratosis, Leukämie, Osteoporose, Hyperparathyroidismus begleitendem Nierenversagen, multipler Sklerose, Transplantatabstoßung, Transplantat gegen Wirtserkrankung, rheumatischer Arthritis, insulinabhängigem Diabetes mellitus, entzündlicher Darmkrankheit, septischem Schock und allergischer Enzephalomyelitis.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, das Abspalten von jeglicher Silylschutzgruppe L und L' , die in einer Verbindung der Formel II enthalten ist:



II

worin R^{11} H, F oder O-L darstellt, R^4 H oder L' darstellt und A, B^1 , B^2 , T, R, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, umfasst.

15. Verbindungen nach einem von Anspruch 1 bis 10 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Vitamin-D-abhängigen Störungen und IL-12-abhängigen Autoimmunerkrankungen.

16. Verbindungen nach Anspruch 15 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Psoriasis, Basalzellenkarzinomen, Störungen von Keratinisierung und Keratosis, Leukämie, Osteoporose, Hyperparathyroidismus begleitendem Nierenversagen, multipler Sklerose, Transplantatabstoßung, Transplantat gegen Wirtserkrankung, rheumatischer Arthritis, insulinabhängigem Diabetes mellitus, entzündlicher Darmkrankheit, septischem Schock und allergischer Enzephalomyelitis.

17. Verwendung von Verbindungen nach einem von Anspruch 1 bis 10 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung oder Prävention von Vitamin-D-abhängigen Störungen oder von IL-12-abhängigen Autoimmunerkrankungen.

18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für die Behandlung oder Prävention von Psoriasis, Basalzellenkarzinomen, Störungen von Keratinisierung und Keratosis, Leukämie, Osteoporose, Hyperparathyroidismus begleitendem Nierenversagen, multipler Sklerose, Transplantatabstoßung, Transplantat gegen Wirtserkrankung, rheumatischer Arthritis, insulinabhängigem Diabetes mellitus, entzündlicher Darmkrankheit, septischem Schock und allergischer Enzephalomyelitis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen