

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 J

7/00

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



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

628 643

(21) Gesuchsnummer: 4586/81

(62) Teilgesuch von: 8618/77

(22) Anmeldungsdatum: 12.07.1977

(30) Priorität(en): 26.07.1976 US 708823

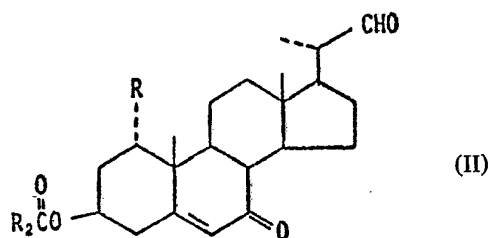
(24) Patent erteilt: 15.03.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1982

(73) Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)(72) Erfinder:
William Glover Salmond, Kalamazoo/MI (US)(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

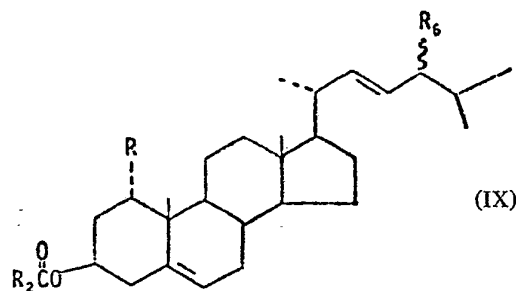
(54) Verfahren zur Herstellung von 3 beta-substituierten 20S-20-Formyl-5-en-7-on-Steroiden.

(57) Es werden 3 beta-substituierte 20S-20-Formyl-5-en-7-on-Steroide der Formel



worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel

R_1CO steht und R_1 und R_2 jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel

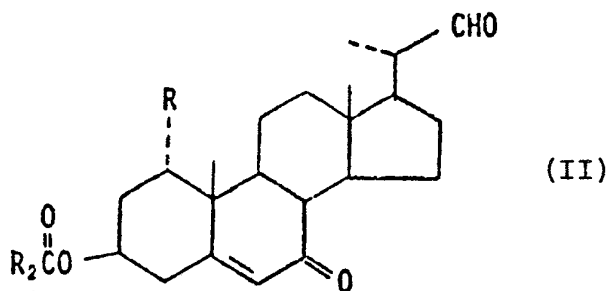


worin R_6 α -Methyl oder β -Äthyl ist, zu einem 7-Ketosteroid oxidiert. Dieses wird dann zur Bildung peroxidischer Produkte ozonisiert, die man dann zum Aldehyd der Formel II reduziert.

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

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Aldehyds der Formel:

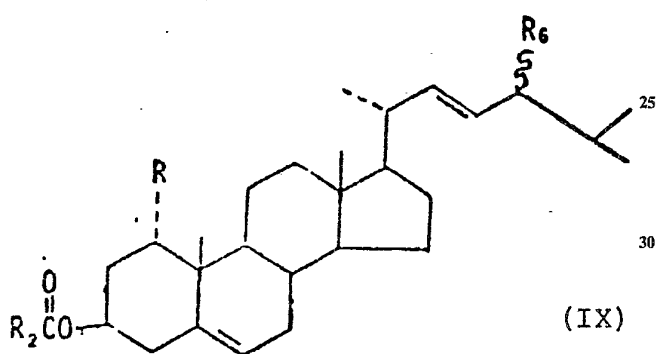


worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel

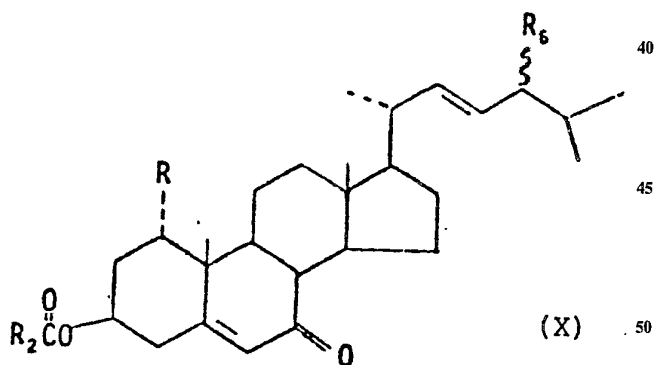


steht und R₁ und R₂ jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel:



worin R und R₂ wie weiter oben definiert sind und R₆ einem α-Methyl- oder β-Äthylrest entspricht, zu einem 7-Ketosteroid der Formel:



oxidiert,

b) das in Stufe a) erhaltene 7-Ketosteroid zur Bildung peroxidischer Produkte ozonisiert und

c) die in Stufe b) gebildeten peroxidischen Produkte zu dem gewünschten Aldehyd der angegebenen Formel reduziert.

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

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



steht.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,

dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin der Rest R₂ für einen Phenylrest steht.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin der Rest R₂ für einen Phenylrest steht.

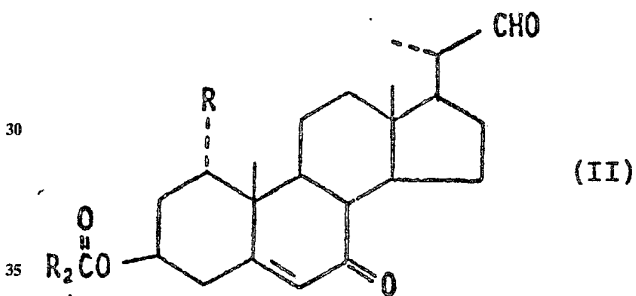
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R₆ für einen α-Methylrest steht.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R₆ für einen β-Äthylrest steht.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R₆ für einen α-Methylrest steht.

9. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der angegebenen Formel ausgeht, worin R₆ für einen β-Äthylrest steht.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 3 beta-substituierten 20S-20-Formyl-5-en-7-on-Derivaten der Formel



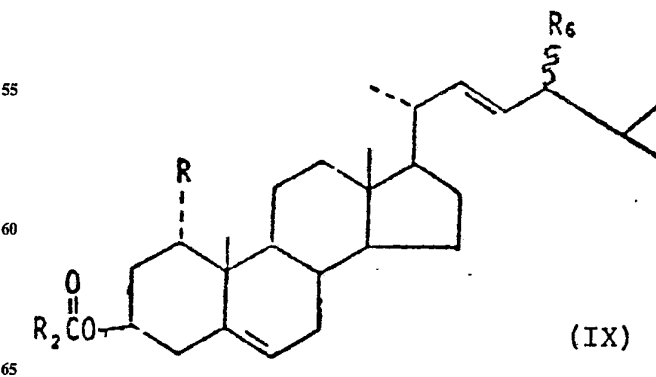
worin R für einen Hydroxylrest oder einen Rest der Formel



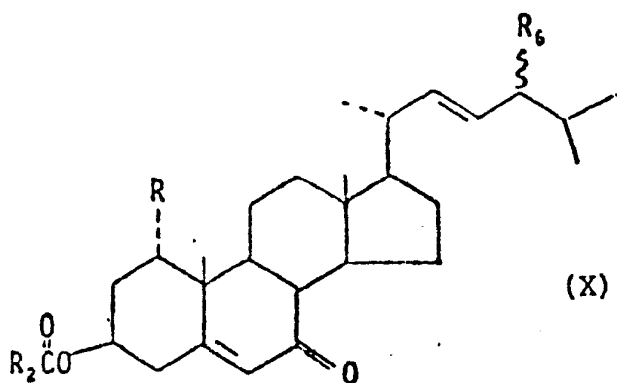
steht und R₁ und R₂ jeweils einen Alkylrest mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel II ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel:



worin R₆ einem α-Methyl- oder β-Äthylrest entspricht, zu einem 7-Ketosteroid der Formel:



oxidiert,

b) das in Stufe a) erhaltene 7-Ketosteroid zur Bildung peroxidischer Produkte ozonisiert und

c) die in Stufe b) gebildeten peroxidischen Produkte zu dem gewünschten Aldehyd der angegebenen Formel reduziert.

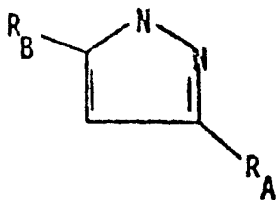
Die erhaltenen Verbindungen können als Zwischenprodukte zur Herstellung von 25-Hydroxy-Vitamin D-Metaboliten verwendet werden.

Unter dem Ausdruck «Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen» sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Hexyl oder deren Isomere zu verstehen. Beispiele für Isomere sind Isopropyl-, tert.-Butyl, Neopentyl- und 2,3-Dimethylbutylreste. Bei Angabe einer geringeren Kohlenstoffzahl sind das die dieser geringeren Kohlenstoffzahl entsprechenden Reste zu verstehen.

Die zur Umwandlung eines Δ^5 -Steroids in ein 7-Keto- Δ^5 -Steroid verwendbaren Oxidationsmittel sind beispielsweise aus Dauben und Mitarbeiter «J. Org. Chem.», 34, 3589 (1969), 36, 3277 (1971) und der US-PS 3 654 320 bekannt. Ein bevorzugtes Oxidationsmittel zur Oxidation des im vorliegenden Falle verwendeten Δ^5 -Steroids mit R gleich einem Rest der Formel



ist ein Chromtrioxid/Pyrazol-Komplex eines Pyrazols der Formel:



worin R_A und R_B gleich oder verschieden sein und für Wasserstoffatome, Methylreste oder Phenylreste, vorzugsweise jeweils Methylreste, stehen können.

Das Chromtrioxid/Pyrazol-Oxidationsmittel erhält man gewöhnlich durch Zusatz des Pyrazols zu einer Suspension einer äquimolaren Menge Chromtrioxid in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Benzol, vorzugsweise Methylenchlorid. Danach wird das Gemisch 15 min lang bei einer Temperatur von -40°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -25°C bis -15°C , gerührt. Nach etwa 15-minütigem Rühren der Oxidationsmittellösung kann das Steroid zugesetzt werden, worauf das Reaktionsgemisch bis zur durch Dünnschichtchromatographie ermittelten Beendigung der Umsetzung weitergerührt wird. Die Reaktionsdauer reicht vorzugsweise von 30 min bis zu etwa 24 h, zweckmässigerweise von etwa 2 bis 6 h. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von -25° bis -15°C gerührt. Obwohl die Oxidation eines Δ^5 -Steroids zu dem entsprechenden 7-Keto- Δ^5 -Steroid ohne weiteres bei Raumtemperatur abläuft, benötigt man weniger Chromtrioxid/Pyrazol-Komplex, wenn man die Umsetzung im Temperaturbereich von -25° bis -15°C ablaufen lässt.

Nach durch Dünnschichtchromatographie bestimmter Beendigung der Umsetzung wird in der Regel in einer Art und Weise aufgearbeitet, dass eine Isolierung des Pyrazols möglich ist. Auf diese Weise kann man dann das Pyrazol in höchst vorteilhafter Weise in das Verfahren rückführen. Das Aufarbeiten erfolgt üblicherweise durch Verrühren des Oxidationsgemischs mit einer basischen Lösung, z.B. Natriumhydroxid. Hierbei kommt es zu einer Zersetzung des Chromtrioxid-Pyrazol-Komplexes, wobei die Chromsalze in der wässrigen Phase und das Pyrazol und das Steroid in den organischen Schichten in Lösung gehen. Das Pyrazol und das Steroid kann man dann in üblicher Weise durch Säureextraktion des Pyrazols trennen. Das Pyrazol kann man schliesslich erhalten, indem man den sauren Extrakt in üblicher bekannter Weise basisch bzw. alkalisch macht. Die Reinigung des Steroids kann ebenfalls in üblicher bekannter Weise erfolgen.

Hierauf wird die Δ^{22} -Doppelbindung des 7-Ketosteroids selektiv durch Ozonolyse gespalten. Die Ozonolyse kann unter Standardbedingungen verlaufen, beispielsweise bei einer Temperatur unterhalb -55°C , in einem Lösungsmittelsystem aus einem halogenierten kurzkettigen Alkan/kurzkettigen Alkohol oder einer Base. Das halogenierte kurzkettige Alkan kann aus Chloroform, Methylenchlorid, Dichloräthan und dergleichen bestehen. Geeignete kurzkettige Alkohole sind Methanol, Äthanol und Isopropanol. Beispiele für geeignete Basen sind Pyridin und Lutidin.

Die aus der Ozonolyse herrührenden peroxidischen Produkte können dann in üblicher bekannter Weise, z.B. entsprechend den Arbeiten von Knowles und Mitarbeitern in «J. Org. Chem.», 25, 1031 (1960), z.B. unter Verwendung von Trimethylphosphit als Reduktionsmittel, zu einem Aldehyd der Formel II reduziert werden.