



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 047 173 B4** 2008.04.17

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 047 173.3**

(22) Anmeldetag: **05.10.2006**

(43) Offenlegungstag: **19.04.2007**

(45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **17.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 401/00** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:

094135931 14.10.2005 TW

(73) Patentinhaber:

Formosa Laboratories, Inc., Louchu, Taoyuan, TW

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
 Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(72) Erfinder:

**Ng, Chze Siong, Louchu, Taoyuan, TW; Wei,
 Ching-Peng, Louchu, Taoyuan, TW**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:

US 40 22 891 A

WO 03/0 87 048 A2

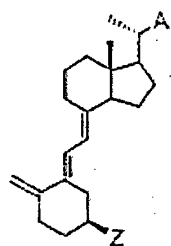
WO 87/00 834 A1

JP 07-1 12 968 A

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung eines Analogons von Vitamin D**

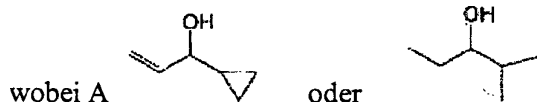
(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Herstellung eines Analogons von C₁,C₂₄-Dihydroxy-Vitamin D, umfassend die folgenden Schritte:

(a) Oxidieren eines Ausgangsmaterials der Formel 1:

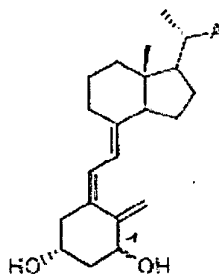


Formel (1)

durch ein Oxidationsmittel unter Bildung eines Gemisches von Isomeren,



ist und Z eine geschützte Hydroxygruppe ist; und
 (b) Photoisomerisieren und Durchführen einer Schutz-entfernenden Reaktion an dem Gemisch von Isomeren unter Bildung eines Analogons von C₁(α)-Hydroxy-C₂₄-hydroxy-Vitamin D oder C₁(β)-Hydroxy-C₂₄-hydroxy-Vitamin D der Formel 2:



Formel (2),

wobei das Oxidationsmittel Selendioxid oder ein Selenites-ter der Formel 3 ist:



wobei R⁶ und R⁷ einzeln Wasserstoff, C₁-C₉-Alkyl, C₁-C₉-Aralkyl oder die Kombination davon sind, und R⁶ und R⁷ identisch oder verschieden sind.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Analogons von C1-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol und Tacalcitol mit einem Vitamin D2-Ausgangsmaterial.

2. Beschreibung des verwandten Standes der Technik

[0002] Es ist bekannt, das Calcipotriol und Tacalcitol Analoge oder Analogons von Vitamin D sind. Außerdem zeigt Calcipotriol (z. B. (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 α ,3 β ,24-triol) eine starke Aktivität bei der Hemmung unerwünschter Proliferation von epidermalen Keratinozyten. Andererseits kann Tacalcitol, da es die Absorption von Calciumkationen im Darm erhöhen kann, zur Behandlung von Osteoporose und aus Niereninsuffizienz resultierenden Knochenerkrankungen, Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus) oder Rachitis verwendet werden.

[0003] Es sind viele herkömmliche Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol oder Tacalcitol offenbart worden. Beispielsweise kann Calcipotriol aus dem Ausgangsmaterial Vitamin D2 synthetisiert werden. Nachdem das Ausgangs-Vitamin D2 durch doppelte Ringbildung geschützt, der Schutz durch Ringöffnung entfernt und stereoselektiv oxidiert worden ist, kann Calcipotriol synthetisiert werden. Jedoch benötigt dieses herkömmliche Herstellungsverfahren spezielle Oxidationsmittel für eine Reaktion. Daneben sind die erforderlichen 12 Schritte dieses herkömmlichen Herstellungsverfahrens sehr kompliziert. Somit ist das oben gezeigte herkömmliche Verfahren für eine Massenproduktion nicht geeignet (WO8700834; Tetrahedron, 43, 4609 (1987).

[0004] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Calcipotriol sieht eine Modifizierung der Substitution am C22 von Vitamin D2 in eine funktionelle Sulfongruppe vor. Das Sulfonderivat wird dann mit einem Seitenketten-Aldehyd einer stereoisomer reinen Struktur gekuppelt. Insgesamt 15 Schritte sind zur Herstellung von Calcipotriol erforderlich. Darüber hinaus ist die Synthese des stereoisomer reinen Seitenketten-Aldehyds schwierig und die Endausbeute der Reaktion wird dadurch beeinflusst. Daher ist dieses Verfahren für eine Massenproduktion ebenfalls nicht geeignet (WO 03/087048 A2, 2003).

[0005] Tacalcitol kann auch aus Fucosterol durch selektive Ringöffnung, thermische Umordnung, wiederholte Oxidation und Reduktion hergestellt werden. Die Ausbeute des berichteten Verfahrens ist niedrig und wenigstens 12 Schritte sind für die Synthese erforderlich (US-Patent-Nr. 4,022,891, 1977). In einem weiteren berichteten Verfahren wird Tacalcitol durch Kuppeln zweier unabhängiger Anteile (JP 7,112,968, 1995) synthetisiert. Das 24-Stufen-Verfahren der Offenbarung JP 7,112,968 ist kompliziert und leidet wiederum an niedrigen Ausbeuten.

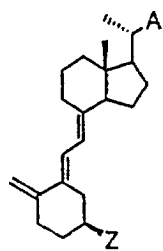
[0006] Da die herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Analogen von Calcipotriol und Tacalcitol kompliziert sind und an niedrigen Ausbeuten leiden, wäre es wünschenswert, kürzere und wirksamere synthetische Verfahren zur Herstellung von C1-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D zu entwickeln.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung von Analogen von C1-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D, insbesondere zur Herstellung von Calcipotriol und Tacalcitol mit Vitamin D2 als Ausgangsmaterial zur Verfügung. Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt in der verringerten Anzahl von Stufen. Beispielsweise sind nur 9 Stufen zur Herstellung von Calcipotriol (Verbindung 1(a)) bei Verwendung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung erforderlich. In ähnlicher Weise sind nur 10 Stufen zur Herstellung von Tacalcitol (Verbindung 1(b)) erforderlich. Daher stellt das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Herstellung von Vitamin D-Analogen eine Verbesserung gegenüber den herkömmlichen langwierigen Verfahren mit niedrigen Ausbeuten dar.

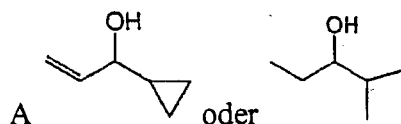
[0008] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Analogons von C1-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D umfasst die folgenden Schritte:

(a) Oxidieren eines Ausgangsmaterials der Formel 1:



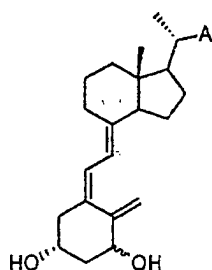
(1)

durch ein Oxidationsmittel unter Bildung eines Gemisches von Isomeren, wobei



ist und Z eine geschützte Hydroxygruppe ist; und

(b) Photoisomerisation und Entfernen des Schutzes des Gemisches von Isomeren unter Bildung eines Analogons von C1(α)-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D oder C1(β)-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D der Formel 2:



(2),

wobei das Oxidationsmittel Selendioxid oder ein Selenitester der Formel 3 ist: $R^6O-Se(O)-OR^7$ (3).

[0009] In Formel 3 sind R^6 und R^7 einzeln ein Wasserstoff, C_1 - C_9 -Alkyl, C_1 - C_9 -Aralkyl oder eine Kombination davon, und R^6 und R^7 sind identisch oder verschieden. Der in der vorliegenden Erfindung verwendete Selenitester kann durch das in US 4,263,215 beschriebene Verfahren hergestellt werden. Vorzugsweise sind R^6 und R^7 in Formel 3 des in der vorliegenden Erfindung verwendeten Selenitesters einzeln Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl. Das Z in Formel 1 der vorliegenden Erfindung ist eine geschützte Hydroxygruppe. Vorzugsweise ist Z ein Ether oder Ester. Stärker bevorzugt ist Z t-Butyldimethylsilyloxy.

[0010] Die Oxidation des Verfahrens der vorliegenden Erfindung kann durch ein Oxidationsmittel und wahlweise ein Co-Oxidationsmittel erreicht werden. Vorzugsweise wird das Ausgangsmaterial in Anwesenheit eines Co-Oxidationsmittels in Schritt (a) oxidiert. Das Co-Oxidationsmittel unterliegt keinen Beschränkungen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Co-Oxidationsmittel der vorliegenden Erfindung um ein Metallsalz einer Persäure, ein Alkylhydroperoxid, in dem der Alkylanteil 4 bis 16 Kohlenstoffatome enthält, ein nichtaromatisches tertiäres Aminoxid oder eine Kombination davon. Stärker bevorzugt handelt es sich bei dem Co-Oxidationsmittel um Natriummetaperiodat oder N-Methylmorpholin-N-Oxid.

[0011] Unter einem Aspekt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung wird das Ausgangsmaterial in Anwesenheit der Oxidationsmittel und Co-Oxidationsmittel oxidiert. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Oxidationsmittel Selendioxid und das Co-Oxidationsmittel ist N-Methylmorpholin-N-oxid. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Ausgangsmaterial der Formel 1 in Anwesenheit eines Oxidationsmittels, eines Co-Oxidationsmittels und einer in einem organischen Lösemittel gelösten Base oxidiert. Die Base der vorliegenden Erfindung unterliegt keinen Beschränkungen. Vorzugsweise handelt es sich bei der Base um Alkylamin, ein heterocyclisches Amin oder eine Kombination davon. In einem bevorzugten Beispiel der vorliegenden Erfindung ist die Base Triethylamin (TEA). In einem weiteren bevorzugten Beispiel der vorliegenden Erfindung ist die Base Imidazol oder ein Derivat davon.

[0012] Darüber hinaus unterliegt das organische Lösemittel der Oxidation des Verfahrens der vorliegenden Erfindung keinen Beschränkungen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem organischen Lösemittel der vorliegenden Erfindung um ein Alkanol mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Halogenalkan mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Alkylnitril mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Arylalkan mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder eine Kom-

bination davon. In den bevorzugten Beispielen der vorliegenden Erfindung ist das organische Lösemittel Methanol, Dichlormethan, Acetonitril oder eine Kombination davon.

[0013] Unter einem Aspekt der vorliegenden Erfindung unterliegt das Ausgangsmaterial der Formel 1 keinen Beschränkungen hinsichtlich der Stereochemie an der C24-Position. Das Ausgangsmaterial der Formel 1 kann ein einzelnes optisches Isomer oder ein Gemisch von Epimeren an der C24-Position sein. Die Reaktionsstelle der Oxidation am Ausgangsmaterial der Formel 1 ist an der C1-Stelle. Daher gilt nach der Oxidation das gleiche für die anschließende Photoisomerisation und Schutz-entfernende Reaktion. Die Stereochemie an der C24-Position unterliegt keinen Beschränkungen, während die Photoisomerisationsreaktion an der C5-C6-Doppelbindung und die Schutz-entfernende Reaktion an der C3-Position durchgeführt werden.

[0014] Unter einem Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Ausgangsmaterial der Formel 1 [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol (de > 95%). Das Gemisch der Isomeren nach der Oxidation ist [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),24-diol, welches einer Photoisomerisation und einer Schutz-entfernenden Reaktion unterworfen wird unter Erhalt von (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),3 β ,24-triol.

[0015] Unter einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Ausgangsmaterial der Formel 1 [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol. Das Gemisch der Isomeren nach der Oxidation ist [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),24-diol, welches einer Photoisomerisation und einer Schutz-entfernenden Reaktion unterworfen wird unter Erhalt von (5Z,7E,24R)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),3 β ,24-triol.

[0016] Unter einem Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Reihenfolge der Photoisomerisation und der Schutz-entfernenden Reaktion nach der Oxidation nicht beschränkt. Mit anderen Worten, die Photoisomerisation kann vor der Schutz-entfernenden Reaktion oder in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.

[0017] Unter einem Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Ausgangsmaterial der Formel 1 [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol, welches oxidiert wird unter Erhalt von [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),24-diol. Nachdem weiterhin die Schutz-entfernende Reaktion und Photoisomerisation durchgeführt worden sind, ist das Produkt des Analogons von Vitamin D der vorliegenden Erfindung (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),3 β ,24-triol.

[0018] Unter einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Ausgangsmaterial der Formel 1 [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol, welches oxidiert wird unter Erhalt von [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),24-diol. Eine Isomerisation wird an der Doppelbindung zwischen C5 und C6 des Produkts durch Photoisomerisation durchgeführt. Dann wird anschließend ein Verfahren zur Entfernung des Schutzes bzw. der Schutzgruppe durchgeführt. Darauf wird die Schutzgruppe tert-Butyldimethylsilyloxyl der Hydroxygruppe am C3 durch eine Schutz-entfernende Reaktion freigesetzt unter Bildung einer C3-Hydroxygruppe. Nachdem weiterhin eine Schutz-entfernende Reaktion und eine Photoisomerisation durchgeführt worden sind, ist das Produkt des Analogons von Vitamin D der vorliegenden Erfindung (5Z,7E,24R)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),3 β ,24-triol.

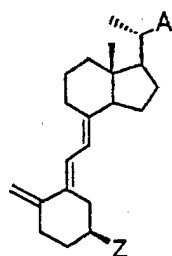
[0019] Die Photoisomerisation kann durch ein beliebiges Photoisomerisationsverfahren durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Photoisomerisation mit einem Photosensibilisator durch Beleuchten durchgeführt. Der Photosensibilisator, der bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wird, unterliegt keinen Beschränkungen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Photosensibilisator um Anthracen und seine Derivate, Phenazin und seine Derivate, Acridin und seine Derivate, oder eine Kombination davon. Stärker bevorzugt handelt es sich dem Photosensibilisator um Anthracen und dessen Derivate.

[0020] Das Hauptzentrum der Schutz-entfernenden Reaktion des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist die Schutzgruppe der Hydroxylgruppe am C3 des Analogons von Vitamin D. Somit kann die Schutz-entfernende Reaktion des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ein beliebiger Schutz-entfernender Schritt für die Schutzgruppe einer Hydroxylgruppe sein. Unter einem Aspekt der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei der Schutzgruppe der Hydroxylgruppe am C3 des Vitamin D-Analogons um tert-Butyldimethylsilyloxy. Somit kann das Schutz-entfernende Reagenz für die Schutz-entfernende Reaktion der Schutzgruppe der Hydroxylgruppe am C3 des Analogons von Vitamin D ein quartäres Amin sein. Vorzugsweise handelt es sich bei dem

quartären Amin um Tetra-n-butylammoniumfluorid.

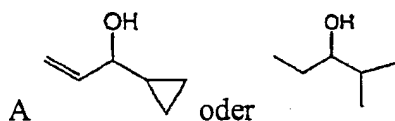
[0021] Zusätzlich stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D zur Verfügung. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung umfasst die folgenden Schritte:

(a) Oxidieren eines Ausgangsmaterials der Formel 1:



(1)

durch ein Oxidationsmittel unter Bildung eines Gemisches von Isomeren, wobei



ist und Z eine Schutzgruppe einer Hydroxygruppe ist;

(b) Photoisomerisieren und Durchführen einer Schutz-entfernenden Reaktion an dem Gemisch von Isomeren und Bildung eines Gemisches von Komplexen mit einem Liganden, wobei ein Gemisch der Komplexe nach der Schutz-entfernenden Reaktion gebildet wird, und der Ligand Alkylboronsäure oder Arylboronsäure ist; und

(c) Trennen des Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und des Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D, komplexiert mit dem Liganden, von dem Gemisch der Komplexe. Das Oxidationsmittel ist Selendioxid oder ein Selenitester der Formel 3



wobei R⁶ und R⁷ einzeln Wasserstoff, C₁-C₉-Alkyl, C₁-C₉-Aralkyl oder eine Kombination davon sind, und R⁶ und R⁷ identisch oder verschieden sind.

[0022] Bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird der Komplex nach Durchführung der Schutz-entfernenden Reaktion gebildet. Bei der Arylboronsäure kann es sich um eine beliebige Arylboronsäure handeln. Vorzugsweise ist die Arylboronsäure Phenylboronsäure. Darüber hinaus sind die Hauptstellen zur Komplexbildung an die Boronsäure die Diole an der C1- und C3-Stelle des Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D. In der Tat bildet das Diol an der C1- und C3-Stelle des Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D einen cyclischen Boronester mit der Boronsäure. Somit kann die Komplexbildung mit dem cis-Isomer, dem trans-Isomer der C24-Hydroxystelle von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D oder des Gemisches davon erfolgen.

[0023] Unter einem Aspekt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D ist das mit der Boronsäure zu komplexierende Analogon von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D (5Z,7E,22E,24R)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol oder die Kombination davon.

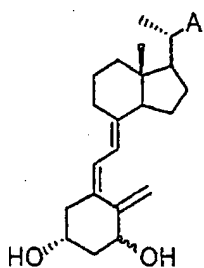
[0024] Unter einem weiteren Aspekt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D ist das mit der Boronsäure zu komplexierende Analogon von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D (5Z,7E,24R)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol, (5Z,7E,24S)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol oder die Kombination davon. Unter einem anderen Aspekt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D ist das mit dem Boronsäureliganden zu komplexierende Analogon von C1 β -Hydro-

xy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D (5E,7E,22E,24R)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, (5E,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol oder die Kombination davon.

[0025] Die Reihenfolge der Photoisomerisation, der Schutz-entfernenden Reaktion und der Bildung eines Komplexes unterliegt keinen Beschränkungen. Grundsätzlich wird die Bildung von Komplexen durchgeführt, nachdem die Schutz-entfernende Reaktion beendet ist. Unter einem bevorzugten Aspekt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Analogons von C1 α -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C1 β -Hydroxy-C3-hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D wird die Photoisomerisation durchgeführt, nachdem die Schutz-entfernende Reaktion und die Bildung eines Komplexes durchgeführt worden sind.

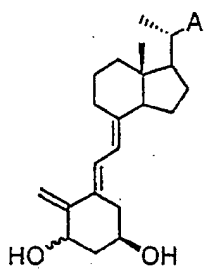
[0026] Darüber hinaus stellt die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Trennung eines Analogons von C1(α , β)-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D zur Verfügung. Das Verfahren umfasst die folgenden Schritte: Bereitstellen eines Gemisches von Isomeren des Analogons von 1,3,24-Trihydroxy-Vitamin D; Umsetzen des Gemisches von Isomeren des Analogons von 1,3,24-Trihydroxy-Vitamin D mit einem Liganden unter Bildung eines Ring-strukturierten Komplexes, wobei der Ligand Alkylboronsäure oder Arylboronsäure ist; und Trennen der Ring-strukturierten Komplexe des Analogons von 1,3-cis-C24-Trihydroxy-Vitamin D und des Analogons von 1,3-trans-C24-Trihydroxy-Vitamin D unter Erhalt des Analogons von C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D und des Analogons von C1 α ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D einzeln. Das Analogon von 1,3,24-Trihydroxy-Vitamin D zur Bildung eines Ring-strukturierten Komplexes ist ein Analogon von 1,3-cis-C24-Trihydroxy-Vitamin D.

[0027] Das Isomer des Analogons von 1,3,24-Trihydroxy-Vitamin D ist eine Verbindung mit der Struktur 2

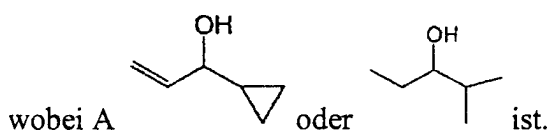


(2),

oder mit der Struktur 4



(4),



[0028] Andere Aufgaben, Vorteile und neue Merkmale der Erfindung werden aus der folgenden genauen Beschreibung in Verbindung mit den begleitenden Zeichnungen ersichtlicher.

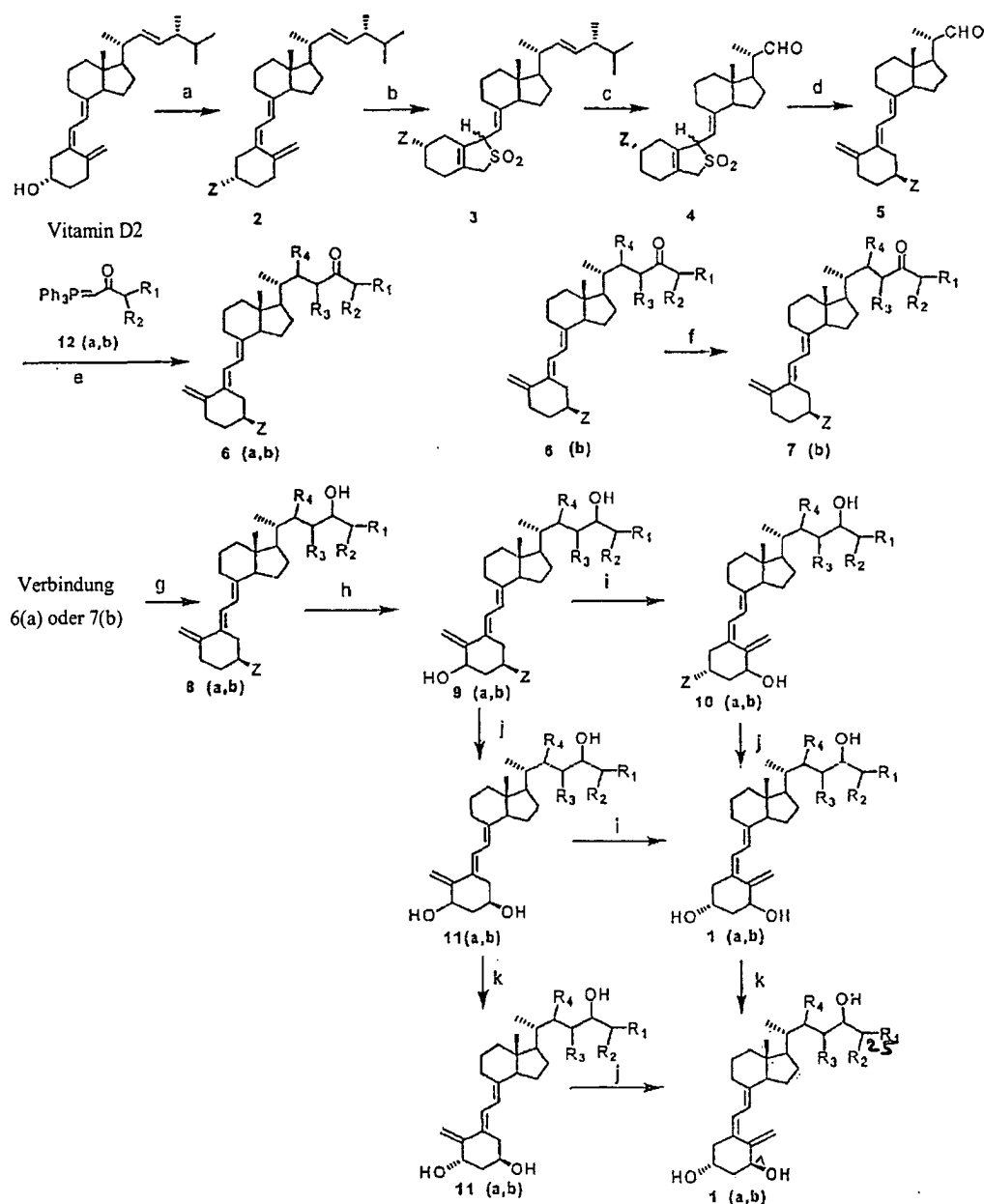
Genaue Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform

[0029] Der Syntheseweg des Verfahrens der Verbindung geht von dem Ausgangsmaterial Vitamin D₂ aus. Ein gemeinsames Zwischenprodukt (Verbindung 5) wird zuerst gemäß dem Syntheseweg des Verfahrens der vorliegenden Erfindung synthetisiert. Dann werden zwei Reihen von Vitamin D-Analogen mit verschiedenen substituierten Gruppe am C22-Kohlenstoff synthetisiert.

[0030] Der in dem folgenden Schema gezeigte Syntheseweg 1 ist der Syntheseweg der bevorzugten Ausführungsform.

rungsform der vorliegenden Erfindung. Jedoch ist das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Synthetisierung von Analogen von Vitamin D2 nicht auf den veranschaulichten Syntheseweg 1 beschränkt. In der Tat kann die hier verwendete Zwischenproduktverbindung 5 durch die im Syntheseweg 1 beschriebenen Schritte oder durch andere herkömmliche Verfahren hergestellt werden.

Syntheseweg 1



a: Hydroxy-Schutzreaktion, b: SO₂ oder SO₂-Flüssigkeit, c: Ozonolyse, d: NaHCO₃/EtOH (Rückfluss), e: DM-SO/105°C, f: Na₂S₂O₄, NaHCO₃, (C₁₀H₂₁)₃NMe⁺Cl⁻(pH-H₂O, Rückfluss), g: Reduktion, h: allylische Oxidation, i: hv, j: wahlweise Hydroxy-Schutz-entfernende Reaktion, k: Reinigung

[0031] Die bezeichneten Struktureinheiten der Verbindungen 1 bis 12, d.h. die Analogen von Vitamin D, die in den bevorzugten Beispielen der vorliegenden Erfindung gemäß Syntheseweg 1 hergestellt werden, sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1

Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
2	–	–	–	–
3	–	–	–	–
4	–	–	–	–
5	–	–	–	–
6(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
6(b)	CH ₃	CH ₃	Bindung	
7(b)	CH ₃	CH ₃	H	H
8(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
8(b)	CH ₃	CH ₃	H	H
9(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
9(b)	CH ₃	CH ₃	H	H
10(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
10(b)	CH ₃	CH ₃	H	H
11(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
11(b)	CH ₃	CH ₃	H	H
12(a)	-(CH ₂) ₂		–	–
12(b)	CH ₃	CH ₃	–	–
1(a)	-(CH ₂) ₂ -		Bindung	
1(b)	CH ₃	CH ₃	H	H

Beispiel 1 Herstellung der Verbindung 2 (Z = t-BuMe₂SiO)

[0032] Vitamin D2 (2kg, 5,04 mol), tert-Butyldimethylsilylchlorid (1,16 kg, 7,70 mol) und Imidazol (1,03 kg, 15,15 mol) werden in Dichlormethan (20 l) gelöst. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch durch TLC (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan) überprüft. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (6 l), wässriger Natriumchloridlösung (6 l) und Wasser (6 l) in dieser Reihenfolge gewaschen. Die organische Schicht wird unter verringertem Druck aufkonzentriert und Verbindung 2 (2,5 kg) wird erhalten. Das erhaltene Produkt kann in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Verbindung 2 (Z = t-BuMe₂SiO): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H), 0,56 (s, 3H), 3,77-3,86 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,09-5,28 (m, 2H), 6,02 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,2 Hz).

Beispiel 2 Herstellung der Verbindung 3 (Z = t-BuMe₂SiO)

[0033] Die in Beispiel 1 hergestellte Verbindung 2 (2,50 kg, 4,89 mol) wird in Dichlormethan (20 l) unter Bildung einer Lösung gelöst. Die Lösung wird dann einer wässrigen, gesättigten Schwefeldioxid (SO₂)-Lösung (10 l) zugefügt und dann wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung durch TLC (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan) überprüft. Die Reaktionslösung wird zur Entfernung von SO₂ erwärmt. Der Rückstand nach der Verdampfung wird in Ethylacetat (6,3 kg) gelöst. Die resultierende Ethylacetatlösung wird mit Wasser gewaschen und unter Erhalt der Verbindung 3 (2,72 kg) aufkonzentriert. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet werden.

Beispiel 3 Herstellung der Verbindung 4 (Z = t-BuMe₂SiO)

[0034] Die in Beispiel 2 hergestellte Verbindung 3 (2,72 kg, 4,73 mol) wird in einem Gemisch aus Dichlormethan (25 l) und Methanol (2,5 l) unter Bildung einer Lösung gelöst. Die Lösung wird auf -60°C abgekühlt und Ozon wird in sie eingeführt. Die Reaktionslösung wird überwacht und durch TLC (mit einem Eluenten von 30 % Ethylacetat in Hexan) überprüft. Wenn das Ausgangsmaterial verbraucht ist, wird die Reaktion gequenchet.

[0035] Dann wird Stickstoff in die Lösung eingeführt und anschließend wird Dimethylsulfid (1,6 kg, 25,81 mol) der Lösung zugefügt. Die resultierende Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt, um das extra Ozon zu quenchen. Dichlormethan (13,2 l) wird der gequenchten Lösung zugegeben. Das resultierende Gemisch wird mit Wasser gewaschen und unter Erhalt der Verbindung 4 (2,20 kg) aufkonzentriert.

Beispiel 4 Herstellung der Verbindung 5 (Z = t-BuMe₂SiO)

[0036] Die in Beispiel 3 hergestellte Verbindung 4 (2,20 kg, 4,34 mol) wird in 95 %igem Ethanol (16 l) gelöst. Natriumhydrogencarbonat (2,0 kg, 23,81 mol) wird der Ethanollösung zugegeben und das Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und für 120 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion auf der Grundlage einer TLC-Analyse (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan) beendet ist, wird die Lösung mit Wasser (1) gewaschen und unter Erhalt der Verbindung 5 (1,73 kg) aufkonzentriert. Das erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung für die anschließende Reaktion verwendet werden.

Verbindung 5 (Z = t-BuMe₂SiO): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,81-3,83 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 5,85 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,46 (d, J = 11,2 Hz), 9,52-9,58 (m, 1H).

Beispiel 5 Herstellung der Verbindung 12(b)

[0037] Methylisopropylketon (21,5 kg, 249,6 mol) wird in Methanol (250 ml) gelöst. Die Methanollösung wird gerührt und auf eine Temperatur unter 10°C abgekühlt. Brom (39,9 g, 250 mmol) wird der Methanollösung zugegeben und bei einer Temperatur unter 30°C 60 Minuten umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird eine wässrige Natriumcarbonatlösung (250 ml) zum Quenchen der Reaktion zugegeben. Die gequenchte Lösung wird 15 Minuten gerührt. Dann wird die resultierende Lösung dreimal mit Hexan (170 ml × 3) extrahiert. Die organische Schicht wird gesammelt, mit wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und unter Erhalt von Brommethylisopropylketon (25,5 g) aufkonzentriert.

Brommethylisopropylketon: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,96 (hepta, J = 7,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).

[0038] Das oben erhaltene Zwischenprodukt Brommethylisopropylketon (25,5 g) wird in Toluol (132 ml) gelöst und unter Stickstoff gerührt. Zur obigen Lösung wird langsam eine zweite Lösung von Triphenylphosphin (43 g, 164 mmol) in Toluol (88 ml) zugegeben. Die vereinigte Lösung wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um die Reaktion zu Ende zu führen, und dann wird unter Erhalt von Feststoffen filtriert. Die erhaltenen Feststoffe werden in Dichlormethan (182 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von wässriger 2N Natriumhydroxidlösung (60 ml). Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt gehalten. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser gewaschen und unter Erhalt der Verbindung 12 (b) (37,8 g) aufkonzentriert.

Verbindung 12(b): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,45 (hepta, J = 6,9 Hz, 1H), 3,66 (bd, J = 26,5 Hz, 1H), 7,31-7,69 (m, 15H).

Beispiel 6 Herstellung der Verbindung 6(a, b)

(6-1-1) Herstellung der Verbindung 6 (a) (Z = t-BuMe₂SiO)

[0039] Die in Beispiel 4 hergestellte Verbindung 5 (5g, 11,29 mmol) und Verbindung 12 (a) (7,8 g, 22,65 mmol) (hergestellt durch das in WO8700834 beschriebene Verfahren) werden Dimethylsulfoxid (DMSO) (20 ml) zugefügt unter Bildung einer Lösung, die 90 Minuten zur Durchführung der Kupplungsreaktion auf 95°C und dann 120 Minuten auf 120°C, um die Reaktion zu Ende zu bringen, erwärmt wird. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, gefolgt von einer Zugabe von Wasser und anschließenden Extraktion mit Ethylacetat. Die vereinigten Ethylacetatextrakte werden mit Wasser gewaschen und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rohprodukts, das durch eine Chromatographiesäule (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan) unter Erhalt der Verbindung 6(a) (4,0 g) gereinigt wird.

Verbindung 6(a): λ_{max} = 266 nm. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0,54 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,84 (bs, 1H), 5,78 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 15,6 Hz & 8,8 Hz, 1H).

(6-1-2) Herstellung der Verbindung 6(a) (Z = t-BuMe₂SiO)

[0040] Die Schritte zur Herstellung sind ähnlich den in Beispiel (6-1-1) beschriebenen, mit der Ausnahme, dass das Lösemittel DMSO durch Ethanol ersetzt wird und die Reaktionsbedingungen dahingehend geändert werden, dass zur Beendigung der Reaktion unter Rückfluss erhitzt wird. Bei dem vorliegenden Beispiel werden die in Beispiel 4 hergestellte Verbindung 5 (1,73 kg, 3,91 mol) und Verbindung 12(a) (2,5 kg, 7,48 mmol) für

die Reaktion verwendet. Nach Säulenchromatographiereinigung wird Verbindung 6(a) (1,90 kg) erhalten.

(6-2) Herstellung der Verbindung 6(b) (Z = t-BuMe₂SiO)

[0041] Die Schritte zur Herstellung sind ähnlich den in Beispiel (6-1-1) beschriebenen, mit der Ausnahme, dass der Reaktant für die Wittig-Reaktion, d.h. Verbindung 12(a), durch die in Beispiel 5 hergestellte Verbindung 12(b) ersetzt wird. Bei dem vorliegenden Beispiel werden die Beispiel 4 hergestellte Verbindung 5 (5 g, 11,29 mmol) und die in Beispiel 5 hergestellte Verbindung 12(b) (7,8 g, 22,48 mmol) für die Reaktion verwendet. Nach Säulenchromatographiereinigung wird Verbindung 6(b) (3,8 g) erhalten.

Beispiel 7 Herstellung der Verbindung 7(b) (Z = t-BuMe₂SiO)

[0042] Verbindung 6 (b) (2,5 g, 4,89 mmol), Natriumhydrogencarbonat (6,25 g, 74,39 mmol), Natriumdithionit (Na₂S₂O₄) (6,25 g, 35,90 mmol) und Methyltridecylammoniumchlorid (3,13 g) werden in einer gemischten Lösung von Toluol (125 ml) und Wasser (125 ml) gelöst. Dann wird die gemischte Lösung auf eine Temperatur im Bereich von 80–85°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Die gemischte Lösung wird bei der oben beschriebenen gleichen Temperatur und Stickstoffatmosphäre unter Rühren 4 Stunden zur Umsetzung gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wird das umgesetzte Gemisch abgekühlt und in Schichten getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rohprodukts, das durch eine Chromatographiesäule gereinigt wird (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan) unter Erhalt der Verbindung 7(b) (0,5 g).

Beispiel 8 Herstellung der Verbindung 8 (a,b)

(8-1) Herstellung der Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) und Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO)

[0043] Methanol (4,0 l) wird einer THF-Lösung (16,0 l) der Verbindung 6(a) (Z = t-BuMe₂SiO) (1,90 kg, 3,73 mol) zugefügt. Die gemischte Lösung wird unter Rühren bei einer niedrigen Temperatur gehalten. Natriumborhydrid (150 g, 3,97 mol) wird der gemischten Lösung langsam zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion (die umgesetzte Lösung wird überwacht und überprüft durch TLC (mit einem Eluenten von 10 % Ethylacetat in Hexan)) wird die umgesetzte Lösung aufkonzentriert. Dann wird dem aufkonzentrierten Rückstand Ethylacetat und Wasser zur Extraktion zugegeben. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rohprodukts (Verbindung 8(a), (2,62 kg)), welches durch eine Chromatographiesäule gereinigt wird (mit einem Eluenten von 6 % Ethylacetat in Hexan) unter Erhalt der Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 88 %) (720 g) und Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (446,2 g).

Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO): λ_{\max} = 266 nm. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,42 (br, 1H), 3,80 (br, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,43-5,48 (m, 2H), 5,80 (d, 1H, J = 11,52 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 11,26 Hz).

Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO): λ_{\max} = 266 nm. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (br, 1H), 3,80 (br, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,41-5,45 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 11,48 Hz).

(8-2) Herstellung der Verbindung 8(b) (245, Z = t-BuMe₂SiO) und der Verbindung 8(b) (24R, Z = t-BuMe₂SiO)

[0044] Die Schritte zur Herstellung sind ähnlich den in Beispiel (8-1) beschriebenen, mit der Ausnahme, dass das Ausgangsmaterial, d.h. Verbindung 6(a) für die Reaktion durch die in Beispiel 7 hergestellte Verbindung 7(b) ersetzt wird. Bei dem vorliegenden Beispiel wird die in Beispiel 7 hergestellte Verbindung 7(b) (0,5 g, 0,97 mmol) für die Reaktion verwendet. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie werden Verbindung 8(b) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (170 mg) und Verbindung 8(b) (24R, Z = t-BuMe₂SiO) (95 mg) erhalten.

Beispiel 9 Herstellung der Verbindung 9(a, b)

(9-1-1) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0045] N-Methylmorpholin-N-oxid (200 g, 1,48 mol), Selendioxid (38,8 g, 0,35 mol), Imidazol (178 g, 2,62 mol) und Acetonitril (4,5 l) werden in Dichlormethan (9 l) gelöst. Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (446g, 0,87 mol) wird der gemischten Dichlormethanlösung zugefügt. Dann wird die gemischte Dichlormethanlösung 120 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion auf der Grundlage einer TLC-Analyse (mit einem Eluenten von 30 % Ethylacetat in Hexan) wird die umgesetzte Lösung abgekühlt. Dann werden der abgekühlten umgesetzten Lösung Dichlormethan und Wasser zur Extraktion zugefügt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und unter Erhalt eines Rohprodukts aufkonzentriert, das durch eine Chromatographiesäule (mit einem Eluenten von 6 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt

wird unter Erhalt der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (287 g).

Verbindung 9(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO): λ_{\max} = 266 nm. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,43 (br, 1H), 4,17 (br, 1H), 4,49 (br, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,43~5,53 (m, 2H), 5,83 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 11,2 Hz).

(9-1-2) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0046] N-Methylmorpholin-N-oxid (2,0 g, 14,82 mmol), Selendioxid (0,40 g, 3,60 mmol) Triethylamin (0,87 g, 8,60 mmol) und Acetonitril (13,2 ml) werden in Dichlormethan (26,4 ml) gelöst. Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (4,4 g, 8,61 mmol) wird der gemischten Dichlormethanlösung zugefügt. Dann wird die gemischte Dichlormethanlösung 180 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-1) durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wird Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (1,80 g) erhalten.

(9-1-3) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0047] N-Methylmorpholin-N-oxid (2,0 g, 14,81 mmol), Selendioxid (0,40 g, 3,60 mmol) und Acetonitril (13,2 ml) werden in Dichlormethan (26,4 ml) gelöst. Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (4,4 g, 8,61 mmol) wird der gemischten Dichlormethanlösung zugefügt. Dann wird die gemischte Dichlormethanlösung 180 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-1) durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wird Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (1,35 g) erhalten.

(9-1-4) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0048] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (1,0 g, 1,96 mmol) wird in Methanol (30 ml) unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre gelöst. Feststoffe von Natriummetaperiodat (800 mg) und Selendioxid (280 mg, 2,52 mmol) werden der Methanollösung zugefügt. Die gemischte Methanollösung wird gerührt und 180 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die umgesetzte Lösung abgekühlt und aufkonzentriert.

[0049] Dann werden der abgekühlten umgesetzten Reaktion Dichlormethan und Wasser zur Extraktion zugefügt. Die organische Schicht wird gewaschen und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rohprodukts, das durch eine Chromatographiesäule (mit einem Eluenten von 6 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wird unter Erhalt der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (0,5 g).

(9-1-5) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0050] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (1,0 g, 1,96 mmol) wird in Ether (25 ml) gelöst. t-Butylhydroperoxid (345 μ l) und cyclisches Selenit (cyclisches Selenit von 1,2-Dihydroxy-3-methylbutan) (121 μ l) werden der Etherlösung unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre zur Umsetzung für 4 Stunden zugefügt. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-1) durchgeführt. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie wird Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (0,3 g) erhalten.

(9-1-6) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0051] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (0,1 g, 0,2 mmol) wird in Ether (2,5 ml) gelöst. t-Butylhydroperoxid (34,5 μ l) und cyclisches Selenit (cyclisches Selenit von Ethylenglykol) (121 μ l) werden der Etherlösung unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre zugesetzt, um 3 Stunden umgesetzt zu werden. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-1) durchgeführt. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie wird Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (50 mg) erhalten.

(9-1-7) Herstellung der Verbindung 9(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO)

[0052] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 88 %) (0,1 g, 0,2 mmol) wird in einer gemischten Lösung von Methanol und Hexan (Methanol : Hexan = 3 : 1) gelöst. Die gemischte Lösung wird unter Rückfluss erhitzt. Diethylselenit und Natriummetaperiodat (500 mg) werden der refluxierten Lösung zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird die umgesetzte Lösung abgekühlt und aufkonzentriert.

Dann werden der abgekühlten umgesetzten Lösung Dichlormethan und Wasser zur Extraktion zugegeben. Die organische Schicht wird gewaschen und unter Erhalt eines Rohprodukts aufkonzentriert. Nach dem Rohprodukt, das durch eine Chromatographiesäule (mit einem Eluenten von 6 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt wird, wird die Verbindung 9(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO) (20 mg) auf diese Weise erhalten.

(9-1-8) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0053] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. 99 %) (0,1 g, 0,2 mmol) wird in einer gemischten Lösung aus Methanol und Hexan (Methanol : Hexan = 3 : 1) gelöst. Diethylselenit und wässrige 70 %ige tert-Butylhydroperoxid (400 mg)-Lösung werden der gemischten Lösung zugefügt. Die gemischte Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-7) durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wird Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (30 mg) erhalten.

(9-1-9) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0054] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (0,1 g, 0,2 mmol), Diethylselenit (250 µl) und N-Methylmorpholin-N-oxid (500 mg) werden in einer gemischten Lösung aus Methanol und Hexan (Methanol : Hexan = 3 : 1) gelöst. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-7) durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wird die Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (20 mg) erhalten.

(9-1-10) Herstellung der Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)

[0055] Die in Beispiel (8-1) hergestellte Verbindung 8(a) (24R, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %) (2,5 g, 4,89 mmol), N-Methylmorpholin-N-oxid (1,25 g, 9,26 mmol) und Wasser (1,7 ml) werden in THF (50 ml) gelöst. Selenigsäure (1,25 g) und eine Acetonitrillösung (1,25 ml) von N-Methylmorpholin (1,25 g) werden der gemischten THF-Lösung zugefügt. Die anschließenden Schritte zur Umsetzung und Reinigung werden genauso wie in Beispiel (9-1-7) durchgeführt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wird die Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) (0,5g) erhalten.

(9-2) Herstellung der Verbindung 9(b) (24R, Z = t-BuMe₂SiO)

[0056] Die Schritte zur Herstellung sind ähnlich den in Beispiel (8-1) beschriebenen, mit der Ausnahme, dass der Reaktant, d.h. Verbindung 8(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO, d.e. = 99 %), für die Umsetzung durch Verbindung 8(b) (24R, Z = t-BuMe₂SiO) ersetzt wird. Die Mengen des damit zusammenhängenden Reagenzes werden ebenfalls eingestellt. Nach Durchführung der Reinigung wird die Verbindung 9(b) (24R, Z = t-BuMe₂SiO) (48 mg) erhalten.

Beispiel 10 Herstellung der Verbindung 1 (a,b)

(10-1-1) Herstellung der Verbindung 1(a) (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S) und 1(a) (1 β ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)

[0057] Verbindung 9(a) (200 g, 0,38 mol) (24S, Z = t-BuMe₂SiO) und Tetra-n-butylammoniumfluorid (0,36 kg, 1,14 mol) werden in THF (2,7 l) gelöst. Dann wird die gemischte Lösung unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung aufkonzentriert. Dem Rückstand nach der Aufkonzentrierung werden Ethylacetat und Wasser zur Extraktion zugefügt. Die organische Schicht wird gewaschen, unter Erhalt eines Rohprodukts aufkonzentriert, das durch eine Chromatographiesäule unter Erhalt der Verbindung 11(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (130 g) gereinigt wird.

[0058] Die Verbindung 11(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (130 g) wird zu einem Gemisch von Ethylacetat (130 ml) und Wasser (520 ml) zugefügt. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch filtriert und ein festes Produkt 11(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (80 g) erhalten.

[0059] Das Filtrat wird abgetrennt und die organische Schicht abgetrennt und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rückstandes (50 g).

[0060] Der Rückstand und Phenylboronsäure (10 g, 82 mmol) werden in Dichlormethan (2 l) gelöst. Die Umsetzung wird für 3,5 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wird die umgesetzte Lösung aufkonzentriert und gereinigt durch eine Chromatographiesäule unter Erhalt der Verbindung 11(a)

[1 α ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (15 g) und cyclischem 1,3-Boronatester von 11(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (15 g).

[0061] Die Verbindung 11(a) [1 α ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (61 g) und 9-Acetylanthracen (6 g) werden in Aceton (10 l) gelöst. Die Acetonlösung wird bei einer Temperatur von weniger als 10°C in einer Argonatmosphäre einer Photolyse unterworfen. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert und durch eine Chromatographiesäule gereinigt unter Erhalt eines Rohprodukts (Verbindung 1(a) [1 α ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (60.1 g)).

Verbindung 1(a) [1 α ,3 β ,5E,7E,22E,24S]: λ_{\max} = 266 nm. m/z: 412. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.54 (s, 3H), 1.02 (d, 3H, J = 8.25 Hz), 3.39-3.43 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.43-5.46 (m, 2H), 5.99 (d, 1H, J = 14.0Hz), 6.35 (d, 1H, J = 14.05 Hz).

[0062] Der erzeugte cyclische 1,3-Boronatester von 11(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (10g) wird in Ethylacetat gelöst. Dann wird Wasserstoffperoxid (10ml) der Ethylacetatlösung zugefügt, um für eine Stunde umgesetzt zu werden. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert und gereinigt durch eine Chromatographiesäule unter Erhalt der Verbindung 11(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (5g).

[0063] Die erzeugte Verbindung 11(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (5g, 12.12 mmol) und 9-Acetylanthracen (0,5 g, 2,27 mmol) werden in Aceton in einer Argonatmosphäre gelöst. Die Acetonlösung wird bei einer Temperatur von weniger als 10°C einer Photolyse unterworfen. Nach Beendigung der Reaktion wird die umgesetzte Lösung aufkonzentriert und gereinigt durch eine Chromatographiesäule unter Erhalt der Verbindung 1(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S].

[0064] Verbindung 1(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S]: λ_{\max} = 266nm. m/z: 412. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.54 (s, 3H), 1.0 (d, 3H, J = 6.62Hz), 3.36-3.43 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.32 (br, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.42-5.45 (m, 2H), 6.02 (d, 1H, J = 11.24 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 11.24 Hz).

(10-1-2) Herstellung der Verbindung 1(a) (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)

[0065] Verbindung 9(a) (287 g, 0,54 mol) (24S, Z = t-BuMe₂SiO), Tetra-n-butylammoniumfluorid (344 g, 1.09 mol) werden in THF (2,8 l) gelöst. Dann wird das Gemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert. Dem Rückstand nach der Aufkonzentrierung wird Ethylacetat und Wasser zur Extraktion zugefügt. Die organische Schicht wird gewaschen und aufkonzentriert unter Erhalt eines Rohprodukts, das durch eine Säulenchromatographie unter Erhalt der Verbindung 11(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (139 g) gereinigt wird.

[0066] Die Verbindung 11(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (139 g, 0,34 mol) und 9-Acetylanthracen (13,9 g, 63,10 mmol) werden in Aceton (20l) in einer Argonatmosphäre gelöst. Das Gemisch wird bei einer Temperatur von weniger als 10°C einer Photolyse unterworfen. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert und durch eine Chromatographiesäule unter Erhalt der Verbindung 1(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] (60,1g) gereinigt.

[0067] Die Verbindung 1(a) [1(α , β),3 β ,5E,7E,22E,24S] und Phenylboronsäure (16 g, 0,13 mmol) werden in Aceton (5 l) gelöst. Die Reaktion wird 3 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert und durch eine Chromatographiesäule gereinigt unter Erhalt der Verbindung 1(a) [1 α ,3 β ,5E,7E,22E,24S] (126 g) und cyclischem 1,3-Boronatester von 1(a) [1 β ,3 β ,5E,7E,22E,24S].

(10-1-3) Herstellung von Verbindung 1(a) (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24S)

[0068] Die Schritte zur Herstellung sind ähnlich zu den in Beispiel (10-1-1) durchgeführten. Jedoch wird die Reihenfolge der Schritte geändert. In dem vorliegenden Beispiel wird die Photolyse zur Isomerisierung zuerst durchgeführt, dann die Schutz-entfernende Reaktion am C3, die Umsetzung mit Phenylboronsäure und die Reinigung zur Trennung von C1 (α , β) wird hinterher durchgeführt.

[0069] Eine Produktverbindung 1(a) kann erhalten werden, nachdem das Ausgangsmaterial Verbindung 9(a) (24S, Z = t-BuMe₂SiO)(10 g, 19 mmol), das in Beispiel (9-1-1) hergestellt worden ist, durch die oben veranschaulichte Reaktion umgesetzt worden ist.

(10-2) Herstellung der Verbindung 1(b) (1 α ,3 β ,5Z,7E,22E,24R) und 1(b) (1 β ,3 β ,5Z,7E,22E,24R)

[0070] Die Schritte zur Herstellung der Verbindung 1(b) (1 α ,3 β ,5Z,7E,24R) und 1(b) (1 β ,3 β ,5Z,7E,24R) sind

ähnlich den in Beispiel (10-1-1) beschriebenen, mit der Ausnahme, dass der Reaktant, d.h. Verbindung 1(a), für die Reaktion durch die in Beispiel (9-2) hergestellte Verbindung 9(b) ersetzt wird. Die anderen Reaktionsschritte sind ähnlich den in Beispiel (10-1-1) durchgeführten. Die Reihenfolge für die Durchführung der Photoisomerenreaktion zur Isomerisierung, der Schutz-entfernenden Reaktion am C3 und der Reinigung zur Trennung von C1(α,β) ist ähnlich zu Beispiel (10-1-1).

Beispiel 11 Kristallisation von Verbindung 1(a) (1 $\alpha,3\beta,5Z,7E,22E,24S$)

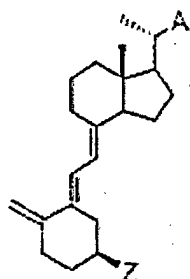
[0071] Verbindung 1(a) (10 g, 0,38 mol) (1 $\alpha,3\beta,5Z,7E,22E,24S$) wird in Methanol (40 ml) gelöst. Nach Filtrieren der Methanollösung und Aufkonzentrierung werden weitere 40 ml Aceton zugefügt. Die Lösung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit 10 ml Aceton gewaschen. Nach Durchführung des Waschvorgangs wird ein festes Produkt erhalten. Das feste Produkt wird bei einer Temperatur von 30°C vakuumgetrocknet. Dann werden Kristalle der Verbindung 1(a) (1 $\alpha,3\beta,5Z,7E,22E,24S$) erhalten.

[0072] Obwohl die vorliegende Erfindung in Beziehung zu ihrer bevorzugten Ausführungsform erläutert worden ist, versteht es sich, dass viele andere mögliche Modifikationen und Variationen durchgeführt werden können, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung, wie sie hierhin beansprucht wird, abzuweichen.

Patentansprüche

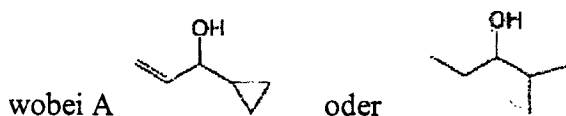
1. Verfahren zur Herstellung eines Analogons von C1,C24-Dihydroxy-Vitamin D, umfassend die folgenden Schritte:

(a) Oxidieren eines Ausgangsmaterials der Formel 1:



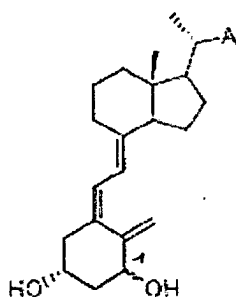
Formel (1)

durch ein Oxidationsmittel unter Bildung eines Gemisches von Isomeren,



ist und Z eine geschützte Hydroxygruppe ist; und

(b) Photoisomerisieren und Durchführen einer Schutz-entfernenden Reaktion an dem Gemisch von Isomeren unter Bildung eines Analogons von C1(α)-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D oder C1(β)-Hydroxy-C24-hydroxy-Vitamin D der Formel 2:



Formel (2),

wobei das Oxidationsmittel Selendioxid oder ein Selenitester der Formel 3 ist:



wobei R^6 und R^7 einzeln Wasserstoff, C_1-C_9 -Alkyl, C_1-C_9 -Aryl oder die Kombination davon sind, und R^6 und

R⁷ identisch oder verschieden sind.

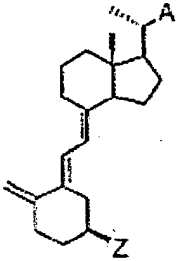
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei R⁶ und R⁷ einzeln Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Ausgangsmaterial in Gegenwart eines Co-Oxidationsmittels in Schritt (a) oxidiert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Ausgangsmaterial in einer organischen Lösung, enthaltend das Oxidationsmittel, das Co-Oxidationsmittel und eine in einem organischen Lösemittel gelöste Base oxidiert wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Co-Oxidationsmittel ein Metallsalz einer Persäure, ein Alkylhydroperoxid, in dem der Alkylanteil 4 bis 16 Kohlenstoffatome enthält, ein nichtaromatisches tertiäres Aminoxid oder eine Kombination davon ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Co-Oxidationsmittel Natriummetaperjodat ist.
7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Co-Oxidationsmittel N-Methylmorpholin-N-oxid ist.
8. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das organische Lösemittel ein Alkanol mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Halogenalkan mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Alkylнитрил mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein aromatischer Kohlenwasserstoff mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, oder eine Kombination davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Oxidationsmittel Selendioxid ist, und das Co-Oxidationsmittel N-Methylmorpholin-N-oxid ist.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Photoisomerisation eine durch einen Photosensibilisator eingeleitete Photoreaktion ist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Photosensibilisator Anthracen oder ein Derivat davon, Phenazin oder ein Derivat davon, Acridin oder ein Derivat davon, oder eine Kombination davon ist
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Schutz-entfernende Reaktion mit einem Schutz-entfernenden Reagenz eines quartären Aminalsalzes durchgeführt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das quartäre Aminalsalz Tetra-n-butylammoniumfluorid ist.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei „Z“ ein Ether oder Ester ist.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei der Ether tert-Butyldimethylsilyloxy ist.
16. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Ausgangsmaterial [5E,7E,22E,24R]-24-Cyclopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol, [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-24-ol, oder die Kombination davon ist.
17. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Ausgangsmaterial [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol, [5E,7E,24S]-24-Isopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-ol, oder die Kombination davon ist.
18. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Isomer [5E,7E,22E,24R]-24-Cyclopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),24-diol, [5E,7E,22E,24S]-24-Cyclopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),24-diol, oder die Kombination davon ist.
19. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Isomer [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),24-diol, [5E,7E,24S]-24-Isopropyl-3β-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),24-diol, oder die Kombination davon ist.
20. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Analogon von C1(α,β),C24-Trihydroxy-Vitamin D (5Z,7E,22E,24R)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),3β,24-triol, (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1(α,β),3β,24-triol, oder die Kombinati-

on davon ist.

21. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Analogon von C1(α,β),24-Trihydroxy-Vitamin D (5Z,7E,24R)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),3 β ,24-triol oder (5Z,7E,24S)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1(α,β),3 β ,24-triol ist.

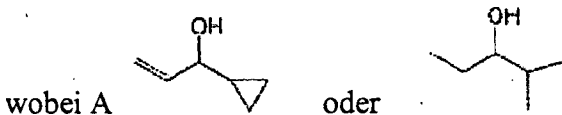
22. Verfahren zur Herstellung eines Analogons von C1 α ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D und eines Analogons von C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D, umfassend die folgenden Schritte:

(a) Oxidieren eines Ausgangsmaterials der Formel 1:



Formel (1)

durch ein Oxidationsmittel unter Bildung eines Gemisches von Isomeren,



ist und Z eine geschützte Hydroxygruppe ist;

(b) Photoisomerisieren und Durchführen einer Schutz-entfernenden Reaktion an dem Gemisch von Isomeren und Bilden eines Gemisches von Komplexen mit einem Liganden, wobei ein Gemisch der Komplexe nach der Schutz-entfernenden Reaktion gebildet wird und der Ligand Alkylboronsäure oder Arylboronsäure ist; und

(c) Trennen des Analogons von C1 α ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D und des Analogons von C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D, komplexiert mit dem Liganden, von dem Gemisch der Komplexe;

wobei das Oxidationsmittel Selendioxid oder ein Selenitester der Formel 3



ist, wobei R⁶ und R⁷ einzeln Wasserstoff, C₁-C₉-Alkyl, C₁-C₉-Aralkyl oder eine Kombination davon sind, und R⁶ und R⁷ identisch oder verschieden sind.

23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Arylboronsäure Phenylboronsäure ist.

24. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Photoisomerisation vor der Schutz-entfernenden Reaktion und Bildung der Komplexe, oder nach der Schutz-entfernenden Reaktion und der Bildung der Komplexe durchgeführt wird.

25. Verfahren nach Anspruch 22, wobei die Photoisomerisation zwischen der Schutz-entfernenden Reaktion und der Bildung der Komplexe durchgeführt wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Ausgangsmaterial in Gegenwart eines Co-Oxidationsmittels oxidiert wird.

27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei das Ausgangsmaterial in einer organischen Lösung, enthaltend das Oxidationsmittel, das Co-Oxidationsmittel und eine in einem organischen Lösemittel gelöste Base oxidiert wird.

28. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Analogon von dem mit dem Boronsäureliganden komplexierten C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D (5Z,7E,22E,24R)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, (5Z,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19), 22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, oder die Kombination davon ist.

29. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Analogon von dem mit dem Boronsäureliganden komplexier-

ten C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D (5Z,7E,24R)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol, (5Z,7E,24S)-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol, oder die Kombination davon ist.

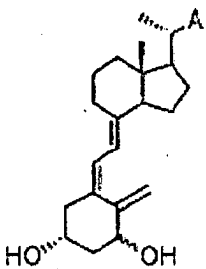
30. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Analogon von dem mit dem Boronsäureliganden komplexierten C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D (5E,7E,22E,24R)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, (5E,7E,22E,24S)-24-Cyclopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19),22-tetraen-1 β ,3 β ,24-triol, oder die Kombination davon ist.

31. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Analogon von dem mit dem Boronsäureliganden komplexierten C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D [5E,7E,24R]-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol, [5E,7E,24S]-24-Isopropyl-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1 β ,3 β ,24-triol, oder die Kombination davon ist.

32. Verfahren zur Trennung eines Analogons von C1(α,β),C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D, umfassend die folgenden Schritte:

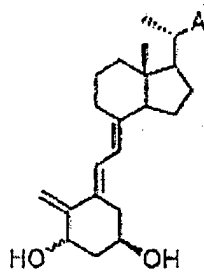
- (a) Bereitstellen eines Gemisches von Isomeren des Analogons von 1,3,C24-Trihydroxy-Vitamin D;
- (b) Umsetzen des Gemisches der Isomeren von dem Analogon von 1,3,C24-Trihydroxy-Vitamin D mit einem Liganden unter Bildung eines Ring-strukturierten Komplexes, wobei der Ligand Alkylboronsäure oder Arylboronsäure ist und das Analogon von 1,3,C24-Trihydroxy-Vitamin D zur Bildung eines Ring-strukturierten Komplexes ein Analogon von 1,3-cis-C24-Trihydroxy-Vitamin D ist; und
- (c) Trennen des Ringstruktur-komplexierten Analogons von 1,3-cis-C24-Trihydroxy-Vitamin D von dem Analogon von 1,3-trans-C24-Trihydroxy-Vitamin D, und Reduzieren des Ringstruktur-komplexierten Analogons von 1,3-cis-C24-Trihydroxy-Vitamin D und des Analogons von 1,3-trans-C24-Trihydroxy-Vitamin D unter Erhalt des Analogons von C1 β ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D und des Analogons von C1 α ,C3,C24-Trihydroxy-Vitamin D einzeln;

wobei das Isomer des Analogons von 1,3,C24-Trihydroxy-Vitamin D eine Verbindung mit einer Struktur der Formel 2

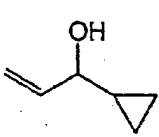
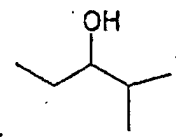


Formel (2)

oder mit einer Struktur der Formel 4



Formel (4)

ist, wobei A  oder  ist.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die Arylboronsäure Phenylboronsäure ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen