



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 656 389 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 J 9/00

// C 07 C 172/00, A 61 K 31/59

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

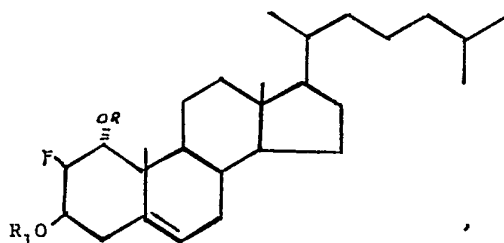
②① Gesuchsnummer:	3840/85	⑦③ Inhaber: Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison/WI (US)
⑥② Teilgesuch von:	8178/81	
②② Anmeldungsdatum:	21.01.1981	
③③ Priorität(en):	21.04.1980 US 142552	⑦② Erfinder: De Luca, Hector F., Madison/WI (US) Ikekawa, Nobuo, Musashinoshi/Tokyo (JP) Tanaka, Yoko, Madison/WI (US) Kobayashi, Yoshiro, Shibuyaku/Tokyo (JP)
②④ Patent erteilt:	30.06.1986	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	30.06.1986	⑦④ Vertreter: Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

⑤④ Zwischenprodukte zur Herstellung von Vitamin D(3)-Derivaten.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue $1\alpha,3\beta$ -Hydroxy- 2β -fluorcholest-5-ene, deren acetylierte Derivate und die entsprechenden 5,7-Diene. Sie stellen Zwischenprodukte für die Herstellung von 1α -Hydroxy- 2β -fluorcholecalciferol dar. Letzteres weist eine Vitamin D-artige Wirksamkeit auf.

PATENTANSPRÜCHE

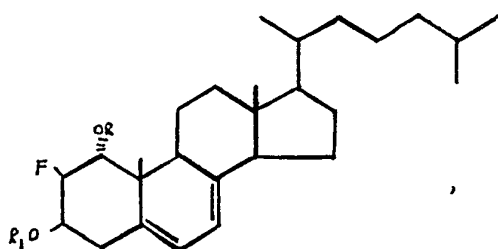
1. Verbindungen mit der Formel



worin R und R₁ Wasserstoff oder Acetyl sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R und R₁ Wasserstoff sind.

3. Verbindungen mit der Formel



worin R und R₁ Wasserstoff oder Acetyl sind.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin R und R₁ Wasserstoff sind.

Technisches Gebiet

Die hier beschriebene Erfindung wurde im Verlauf einer Arbeit unter einem Stipendium oder einer Prämie vom Department of Health, Education and Welfare durchgeführt.

Die Erfindung betrifft 1 α ,3 β -Hydroxy- β -fluor-cholest-5-ene, deren acetylierte Derivate und die entsprechenden 5,7-Diene, die Zwischenprodukte zur Herstellung von Vitamin D₃-Derivaten sind.

Vitamin D₃ ist ein bekanntes Mittel zur Steuerung der Calcium- und Phosphor-Homöostase. Es ist bekannt, dass beim normalen Tier oder Menschen diese Verbindung den intestinalen Calciumtransport und die Knochen-Calcium-Mobilisierung stimuliert und wirksam zur Verhinderung von Rachitis ist.

Es ist jetzt auch bekannt, dass um wirksam zu sein Vitamin D₃ in vivo in seine hydroxylierten Formen umgewandelt werden muss. Beispielsweise wird das Vitamin zuerst in der Leber, unter Bildung von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ hydroxy-

liert und wird weiter in der Niere hydroxyliert, unter Bildung von 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder 24,25-Dihydroxy-Vitamin D₃. Die 1 α -hydroxylierte Form des Vitamins wird allgemein als die physiologisch wirksame oder hormonale Form des Vitamins und als verantwortlich dafür angesehen, was als die Vitamin D-artigen Wirksamkeiten bezeichnet wird, wie die Steigerung der intestinalen Absorption von Calcium und Phosphat, die Mobilisierung von Knochenmineral und die Zurückhaltung von Calcium in den Nieren.

Stand der Technik

Hinweise auf verschiedene Vitamin D-Derivate befinden sich in der Patentliteratur und in anderer Literatur. Vgl. beispielsweise die US-Patentnummern 3 565 924, gerichtet auf 25-Hydroxycholecalciferol; 3 697 559, gerichtet auf 1,25-Dihydroxycholecalciferol; 3 741 996, gerichtet auf 1 α -Hydroxycholecalciferol; 3 907 843, gerichtet auf 1 α -Hydroxyergocalciferol; 3 715 374, gerichtet auf 24,25-Dihydroxycholecalciferol; 3 739 001, gerichtet auf 25,26-Dihydroxycholecalciferol; 3 786 062, gerichtet auf 22-Dehydro-25-hydroxycholecalciferol; 3 847 955, gerichtet auf 1,24,25-Trihydroxycholecalciferol; 3 906 014, gerichtet auf 3-Deoxy-1 α -hydroxycholecalciferol; 4 046 760, gerichtet auf die Einführung einer 1 α -Hydroxygruppe in das Cholesterinringsystem. Keine dieser Veröffentlichungen betrifft die Einführung eines Fluoratoms in das Molekül. Die US-PS 4 069 321 ist auf die Herstellung von verschiedenen Seitenkettenfluorierten-Vitamin D₃-Derivaten und Seitenkettenfluorierten-Dihydroxycholesterol₃-Analogen gerichtet.

Darstellung der Erfindung

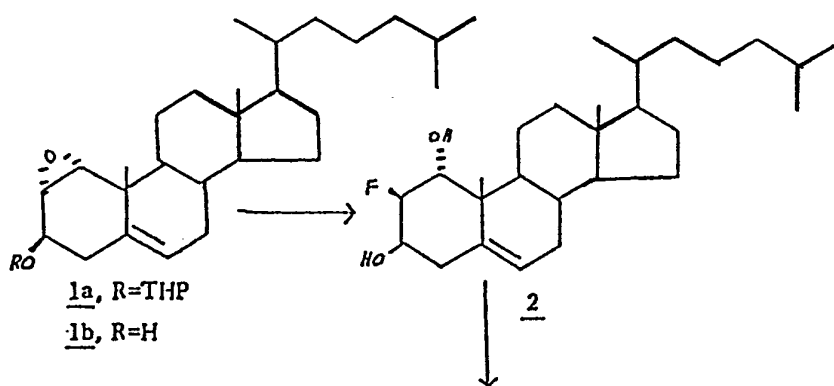
Es wurde ein neues Derivat von Vitamin D₃ hergestellt, das eine ausgezeichnete Vitamin D-artige Aktivität, gemessen an seiner Fähigkeit, den intestinalen Calciumtransport zu stimulieren, an seiner Fähigkeit, Calcium aus Knochen zu mobilisieren, an seiner Fähigkeit, anorganischen Phosphor im Serum zu erhöhen und an seiner antirachitischen Wirksamkeit, gemessen nach dem Ratten-Linien-Test, aufweist. Eine derartige Verbindung könnte daher als ein Ersatz für Vitamin D in seinen verschiedenen bekannten Anwendungszwecken dienen und wäre geeignet zur Behandlung verschiedener metabolischer Knochenkrankungen.

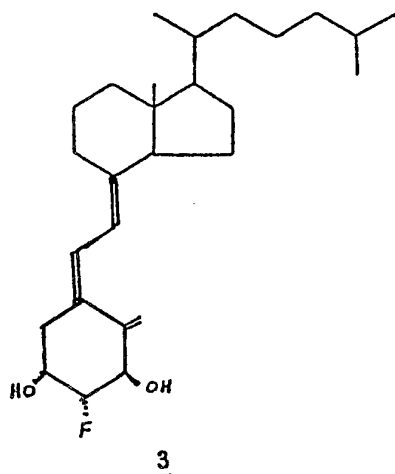
Dieses Derivat wurde identifiziert als 1 α -Hydroxy-2 β -fluorcholecalciferol (1 α -OH-2 β F-Cholecalciferol, 1 α -OH-2 β F-Vitamin D₃ oder 1 α -OH-2 β F-D₃).

Die erfindungsgemässen Verbindungen dienen als Zwischenprodukte zur Herstellung der obigen Verbindung.

Bester Weg zur Ausführung der Erfindung

Das genannte neue Vitamin D₃-Derivat wurde hergestellt nach folgender Beschreibung (worin alle Temperaturangaben in °C erfolgen) und nachfolgendem abgekürztem Schema:





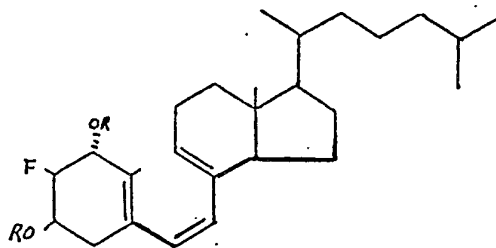
Die Behandlung von 1a (1,2 α -Epoxycholest-5-en- 3 β -yl-tetrahydropyranyläther) mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (0,1 Moläquiv.) in einem 1:1-Gemisch von CH₂Cl₂ und MeOH bei 55 °C während 5 h ergab den Epoxyalkohol 1b (75% Ausbeute, Fp 105–107°, δ 0,72 (3H, s, 18-Me), 1,15 (3H, s, 19-Me), 3,08 und 3,20 (2H, ein Paar von d, J = 4 Hz, 1- und 2-H), 3,90 (1H, m, 3-H), 5,5 (1H, m, 6-H), m/e 400 (M⁺) 382, 342, 287, 269). (Das Ausgangsmaterial 1a ist leicht erhältlich gemäss M. Morisaki, A. Saika, K. Bannai, M. Sawamura, J.R. Lightbourn und N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull., 23, 3272 (1975).)

Versuche, Fluor am C-2 von 1b einzuführen durch Et₄NF⁺ oder KF/Dicyclohexyl-18-kronen-6, verliefen fruchtlos. Jedoch ergab das Erwärmen von 1b mit Kaliumhydrogendifluorid (Merck, KF, enthaltend KHF₂) in Äthylenglykol bei 170° während 1,5 h das Fluorhydrin 2 (48% Ausbeute, Fp 167–170°, δ 0,68 (3H, s, 18-Me), 1,13 (3H, s, 19-Me), 3,7 (1H, m, 3-H), 3,96 (1H, m, 1-H), 4,78 (1H, td, J_{HF} = 50 Hz, J_{HH} = 3 Hz, 2-H), 5,6 (1H, m, 6-H), m/e 420 (M⁺), 405, 402, 400, 382, 307, 289, 265, 247). (Vgl. P.A. Grieco, T. Sugahara, Y. Yokoyama und E. Williams, J. Org. Chem., 44, 2189 (1979).) Die β -Orientierung des Fluors am C-2 wurde aus der diaxialen Öffnung des Epoxids vorhergesagt und durch die Kupplungskonstante (3 Hz) des Triplets von Dubletts in 2 bewiesen, die mit diedrischen Winkeln von θ (H₂-H₁) = θ (H₂-H₃) = 60°, im Einklang steht. Die Umwandlung von 2 in 2 β -Fluor-1 α -hydroxyvitamin D₃ (3) wurde nach der Standard-Vitamin D-Methodologie durchgeführt. So ergab die Acetylierung von 2 mit Essigsäureanhydrid-Pyridin bei 90° während 4 h das Diacetat, das beim Bromieren (N-Bromsuccinimid in unter Rückfluss befindlichem CCl₄ während 1,3 h), gefolgt von der Dehydrobromierung (s-Collidin in unter Rückfluss befindlichem Xylol während 15 min) umgewandelt wurde in ein Gemisch des 5,7-Diens und 4,6-Diens. Säurebehandlung (p-Toluolsulfonsäure in Aceton, über Nacht) des Rohprodukts wandelte das 4,6-Dien in ein wesentlich weniger polares Material um, unter Ermöglichung einer wirksamen Isolierung des gewünschten 5,7-Diens (30% Ausbeute von 2, λ_{max} 262, 271, 281,5 und 293 nm) durch Chromatographie. Dies wurde mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe (Hanovia 654A 36; 200W) in einem Gemisch von Benzol-EtOH (2:1) bei 0° während 2,5 min bestrahlt und anschliessend 1 h unter Rückfluss gehalten, unter Bildung nach Reinigung durch Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxidgel, entwickelt zweimal mit Benzol-AcOEt (14:1), des Vitamin D-diacetats in 36% Ausbeute. Die anschliessende Verseifung mit 2,5% KOH in einem Gemisch von MeOH-THF (1:1) bei 15° über Nacht und anschliessende Reinigung durch HPLC (Zorbax SiL, 15 cm \times 4,1 mm, CH₂Cl₂-Hexan (4:1), 90 kg/cm²) ergab 2 β -Fluor-1 α -hydroxyvitamin D₃ (3)

(λ_{min} 226, λ_{max} 265 nm, m/e 418 (M⁺), 403, 400, 398, 380, 365, 305, 287, 150, 135, δ 0,49 (3H, s, 18-Me), 0,82 (6H, d, J = 7 Hz, 26,27-Me), 0,87 (3H, d, J = 6 Hz, 21-Me), 4,3 und 4,5 (3H, ein Paar von m, 1-, 2- und 3-Hz), 5,14 und 5,54 (2H, ein Paar von m, 19-H), 5,99 (1H, d, J = 12 Hz, 7-H), 6,36 (1H, d, J = 12 Hz, 6-H). Das Massenspektrum von 3 zeigte nur ein schwaches Ion durch die Spaltung von der C-7,8-Bindung (m/e 170) und anstelle dessen überwog m/e 380, abgeleitet von M-H₂O-HF. Es sei auch festgestellt, dass das Fluoratom sich beträchtlich auf die Verringerung der Polarität auswirkt und die Retentionszeit von 3 im HPLC (siehe oben) betrug 4,1 min, während die von 1 α -Hydroxyvitamin D₃ und Vitamin D₃ 11,0 bzw. 1,5 min betrugen).

Falls für gewisse Zwecke gewünscht, kann das acetylierte 5,7-Dien-Produkt, das sich von der Acetylierung von 2 wie vorstehend beschrieben herleitet, nach bekannten Mitteln (5% KOH in MeOH, 20 °C, 15 h) verseift werden, zur Umwandlung der Acetoxygruppe in der 3-Stellung zu Hydroxyl.

Auch kann, falls gewünscht, die Prävitaminverbindung entweder vor oder nach der Verseifung der Acetylgruppe oder -gruppen, die vorhanden sind, durch Verdampfen des Lösungsmittelmediums, gefolgt von der Chromatographie an Siliciumdioxidgel, wie auf diesem Gebiet bekannt, gewonnen werden und anschliessend in die Vitaminverbindung umgewandelt werden. Die Prävitaminverbindung kann zweckmässig durch die folgende Formel dargestellt werden



Das Vitamin D₃-Derivat, 1 α -Hydroxy-2 β -fluorocholecalciferol, kann in kristalliner Form erhalten werden durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelsystem, z.B. Äthanol.

Biologische Aktivität

Die biologische Potenz von 1 α -OH-2 β F-D₃ wurde durch geeignete in vivo-Untersuchungen an Ratten bestätigt.

Männliche Säuglingsratten (gekauft von der Holtzmann Co., Madison, Wisconsin) wurden ad libitum mit Wasser und entweder einer niedrig-Calcium-adäquat-Phosphor, Vitamin D-Mangeldiät, wie von Suda et al (J. Nutrition 100, 1049, 1970) oder einer hoch-Calcium-niedrig-Phosphor, Vitamin D-Mangeldiät (rachitogene Diät), wie von Tanaka und DeLuca (PNSA 71, 1040, 1974) beschrieben, während 3 Wochen gefüttert.

Messung des anorganischen Serum-Phosphors

Ratten, die 3 Wochen mit der rachitogenen Diät gefüttert worden waren, wurden in 6 Gruppen von jeweils 5 bis 6 Ratten aufgeteilt, und es wurde ihnen jeweils 325 pMol von entweder 1 α -OH-2 β F-D₃ oder 1 α OH-D₃, gelöst in 0,05 ml 95% Äthanol, intrajugulär entweder 24 h oder 96 h vor der Tötung verabreicht. Den Ratten in Kontrollgruppen wurde lediglich das Äthanolvehikel in der gleichen Weise verabreicht. Sie wurden durch Dekapitieren zu den angegebenen Zeiten nach der Dosierung getötet, und das Blut wurde gesammelt.

Das Blut wurde unmittelbar unter Bildung von Serum zentrifugiert. 10% Trichloressigsäure wurden zu dem Serum gefügt, und die überstehende Flüssigkeit, die nach dem Zentrifugieren gewonnen wurde, wurde nach der Methode, be-

schrieben von P.S. Chen et al (Anal. Chem. 28, 1756, 1956) analysiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle I angegeben.

Tabelle I

Zunahme der anorganischen Phosphorkonzentration im Serum als Reaktion auf eine einzige Dosis von 325 pMol entweder von 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH- D_3

verabreichte Verbindung	Konzentration an anorganischem Phosphor im Serum	
	24 h nach der Dosierung	96 h nach der Dosierung
Äthanol	$1,6 \pm 0,4^{+a)}$	$1,4 \pm 0,4^{d)}$
1α -OH- 2β F- D_3	$3,3 \pm 0,4^{b)}$	$2,4 \pm 0,3^{e)}$
1α -OH- D_3	$2,6 \pm 0,4^{e)}$	$1,9 \pm 0,2^{f)}$

⁺) Standard-Abweichung vom Mittel

Bedeutung des Unterschieds

b) von a) $p < 0,001$

c) von a) $p < 0,005$

b) von c) $p < 0,025$

e) von d) $p < 0,001$

f) von d) $p < 0,05$

5 e) von f) $p < 0,025$

Intestinaler Calciumtransport

Ratten, die mit der niedrig-Calcium-Vitamin-D-Mangel-
diät 3 Wochen gefüttert worden waren, wurden in vier Grup-
pen von jeweils 5 bis 6 Ratten aufgeteilt, und es wurde ihnen
jeweils 32,5 pMol, 68 pMol bzw. 325 pMol 1α -OH- 2β F- D_3 ,
gelöst in 0,05 ml 95% Äthanol, intrajugulär 24 h vor der Tö-
tung verabreicht. Die Ratten in der Kontrollgruppe erhielten
nur das Äthanolvehikel in gleicher Weise. Sie wurden durch
15 Dekapitieren getötet, und ihre Duodena wurden anschlies-
send unmittelbar entfernt zur Messung der Wirkung des inte-
stinalen Calciumtransports nach der Methode, beschrieben
von Martin und DeLuca (Am. J. Physiol. 216, 1351, 1969).
Die Ergebnisse sind nachstehend in der Tabelle II, 2. Spalte,
20 angegeben.

Tabelle I

Zunahme der anorganischen Phosphorkonzentration im Serum als Reaktion auf eine einzige Do-
sis von 325 pMol entweder von 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH- D_3

verabreichte Verbindung	Menge der Verbindung (pMol)	Serum-Calcium- Konzentration (mg/100 ml)	intestinaler Calciumtransport — 45 Ca serosal/ 45 Ca mucosal
Äthanol		$4,8 \pm 0,1^{+a)}$	$5,0 \pm 1,3^{a)}$
1α -OH- 2β F- D_3	32,5	$5,6 \pm 0,3^{b)}$	$72 \pm 1,0^{b)}$
	68,0	$6,5 \pm 0,3^{b)}$	$9,2 \pm 2,2^{b)}$
	325	$6,2 \pm 0,3^{b)}$	$8,8 \pm 1,8^{b)}$
1α OH- D_3	32,5	$5,5 \pm 0,1^{b)}$	—
	68,0	$6,0 \pm 0,4^{b)}$	—
	325	$6,2 \pm 0,1^{b)}$	—
Bedeutung des Unterschieds		b) von a) $p < 0,001$	b) von a) $p < 0,001$

Eine andere Messung der Aktivierung des intestinalen
Calciumtransports durch 1α -OH- 2β F- D_3 erhielt man unter
Verwendung von Ratten, die mit der rachitogenen Diät wäh-
rend 3 Wochen gefüttert worden waren. Sie wurden in fünf
Gruppen von jeweils 5 bis 6 Ratten aufgeteilt, und man verab-
reichte ihnen jeweils entweder 6,5 pMol/Tag oder 65 pMol/
Tag von entweder 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH- D_3 , gelöst in
0,05 ml 5% Äthanol — 95% Propylenglykol-Gemisch, sub-
kutan, täglich während 7 Tagen. 20 h nach der letzten Dosis
wurden sie durch Dekapitieren getötet, ihr Blut wurde zur
Messung der Konzentration des anorganischen Phosphors in
Serum gesammelt. Ihre Duodena wurden zur Messung der
Aktivität des intestinalen Calciumtransports verwendet, wie
vorstehend beschrieben. Die Ergebnisse sind in der Tabelle
III, 1. Spalte aufgeführt. Die Zunahme der Phosphor-Kon-
zentration im Serum als Reaktion auf eine tägliche Dosis der
Verbindung ist in der Tabelle III, 2. Spalte gezeigt.

Antirachitische Wirkung

Ratten, die mit der rachitogenen Diät gefüttert worden
waren, wurden in 5 Gruppen von jeweils 5 bis 6 Ratten auf-
geteilt, und es wurde ihnen entweder 6,5 pMol/Tag oder
55 65 pMol/Tag von entweder 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH-
 D_3 , gelöst in 0,05 ml 5% Äthanol-95% Propylenglykolge-
misch während 7 Tagen wie vorstehend beschrieben verab-
reicht. Ratten in der Kontrollgruppe erhielten nur das Vehi-
kel in der gleichen Weise. Eine Woche später wurden die Rat-
ten getötet, und ihre Duodena wurden zur Messung der Akti-
vität auf den intestinalen Calciumtransport, und ihr Blut wur-
de zur Messung des anorganischen Phosphors im Serum ver-
wendet, wie vorstehend beschrieben, wobei die Ergebnisse in
der Tabelle III, 1. bzw. 2. Spalte angegeben sind. Ihre Radii
65 und Ulnae wurden entfernt und nach dem Ratten-Linien-Test
bewertet (U.S. Pharmacopeia. 15. Auflage, Mack Publishing
Co. Easton, Pa. 1955, S. 889). Die Ergebnisse sind in der Ta-
belle III, 3. Spalte angegeben.

Tabelle III

Intestinaler Calciumtransport und Zunahme der anorganischen Phosphor-Konzentration im Serum als Reaktion auf eine, und antirachitische Aktivität einer, tägliche(n) Dosis von 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH- D_3

verabreichte Verbindung	Menge der Verbindung (pMol/Tag)	intestinaler Calcium-Transport 45 Ca serosal/ 45 Ca mucosal	anorganischer Phosphor im Serum (mg/100 ml)	antirachitische Aktivität (Einheit)
Äthanol		$2,7 \pm 0,4^{+a)}$	$2,6 \pm 0,5^f)$	0
1α -OH- 2β F- D_3	6,5 65	$6,1 \pm 1,2^b)$ $13,9 \pm 3,4^c)$	$3,4 \pm 1,0^g)$ $5,1 \pm 0,7^h)$	1 > 5
1α -OH- D_3	6,5 65	$4,8 \pm 0,9^d)$ $0,2 \pm 0,8^e)$	$3,0 \pm 0,4^g)$ $4,5 \pm 0,7^i)$	1 4-5

Anmerkungen zur Tabelle III

⁺) Standardabweichung vom Mittel

Bedeutung des Unterschieds

d) von a) $p < 0,005$

b), c), e) von a) $p < 0,001$

b) von d) N.S.

c) von e) $p < 0,025$

g) von f) N.S.

h), i) von f) $p < 0,005$

h) von i) N.S.

Knochen-Calcium-Mobilisierung

Ratten, die mit der niedrig-Calcium-Vitamin D-Mangel-diät von Suda et al. während 3 Wochen gefüttert worden waren, wurden in 7 Gruppen von jeweils 5 bis 6 Ratten aufgeteilt, und es wurde ihnen jeweils entweder 32,5 pMol, 68,0 pMol oder 325 pMol von entweder 1α -OH- 2β F- D_3 oder 1α -OH- D_3 , gelöst in 0,05 ml 95% Äthanol, intrajugulär 24 h vor der Tötung verabreicht. Die Ratten in der Kontrollgruppe enthielten nur das Äthanolvehikel in der gleichen Weise. Die Ratten wurden durch Dekapitieren getötet, und das Blut wurde gesammelt. Das Blut wurde zentrifugiert, unter Erzielung des Serums. Ein Zehntel ml Serum wurde mit 1,9 ml 0,1% Lanthanchloridlösung vermischt, und die Calcium-Konzentration wurde mit einem Atom-Absorptions-Spektrophotometer (Perkin-Elmer Modell 214) gemessen. Da die Aufnahme an Calcium aus der Diät vernachlässigbar gering ist, wird angenommen, dass die Zunahme der Serum-Calcium-Konzentration als Reaktion auf 1α -OH- 2β F- D_3 die Fähigkeit zur Knochen-Calcium-Mobilisierung der Verbindung darstellt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II, 1. Spalte aufgeführt.

Aus den vorstehenden Daten ist ersichtlich, dass 1α -OH- 2β F- D_3 eine ausgeprägte Vitamin D-artige Wirksamkeit auf-

weist und in dieser Hinsicht gänzlich so wirksam zu sein scheint wie 1α -OH- D_3 (vgl. U.S. Letters Patent No. 20 3 741 996).

1,25-Dihydroxy- 2β -fluorvitamin D_3 kann leicht als sterile, parenterale Lösungen verabreicht werden durch Injektion oder intravenös oder durch den Ernährungskanal in Form von oralen Dosierungen oder durch Suppositorien. Dosierungen von etwa 0,1 μ g bis etwa 2,5 μ g pro Tag erscheinen wirksam zur Erzielung von Reaktionen des physiologischen Calciumgleichgewichts, die charakteristisch sind für die Vitamin D-artige Wirksamkeit, wobei Erhaltungsdosierungen von etwa 0,1 μ g bis etwa 0,5 μ g geeignet sind.

Dosierungsformen der Verbindung können hergestellt werden durch ihre Kombination mit einem nichttoxischen pharmazeutisch brauchbaren Träger, wie dies auf diesem Gebiet bekannt ist. Derartige Träger können entweder fest oder flüssig sein, wie beispielsweise Korn- bzw. Maisstärke, Laktose, Saccharose, Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl und Wasser. Wird ein fester Träger verwendet, so können die Dosierungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen Tabletten, Kapseln, Pulver, kleine runde Tabletten oder Pastillen sein. Wird ein flüssiger Träger verwendet, so können weiche Gelatinekapseln oder Sirup oder flüssige Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen die Dosierungsform sein. Die Dosierungsformen können auch Adjuvantien enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Benetzungsmittel oder Emulgiermittel, Lösungspromotoren usw. Sie können auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

Es versteht sich, dass, obwohl Dosierungsbereiche angegeben sind, die spezielle, an einen Patienten zu verabreichende Dosis von dem speziellen zu behandelnden Krankheitszustand, den in einem speziellen Fall angestrebten Endergebnissen sowie von anderen Faktoren abhängt, die dem Fachmann auf dem Gebiet der therapeutischen Anwendung derartiger Arzneimittel bekannt sind.