(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 401/00
A61K 31/575
A61K 31/59
C07J 9/00
C07J 51/00

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0202434
(24) 등록일자 1999년03월19일

(21) 출원번호	10-1992-0025501	(65) 공개번호	특1993-0012701
(22) 출원일자	1992년12월24일	(43) 공개일자	1993년07월21일

(30) 우선권주장 813,852 1991년12월26일 미국(US)
(73) 특허권자 위스콘신 얼럼나이 리서어치 화운데이션 리차드 에이취 리저
미합중국 53705 위스콘신주 매디슨 노쓰 월낫트 스트리트 614
(72) 발명자 헥터 플로이드 델루카
미합중국 53531 위스콘신주 디어필드 하이웨이 비비 1809
나까가와 나오시
미합중국 53705 위스콘신주 매디슨 쉬보이갠 애비뉴 #223 4715
(74) 대리인 주성민, 김성택

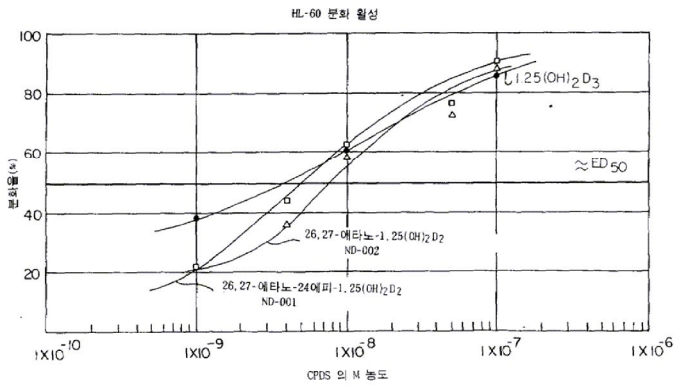
심사관 : 박창희

(54) 26,27-디메틸렌-1알파,25-디히드록시비타민D_2 및 26,27-디메틸렌-24-에피1알파,25-디히드록시비타민D_2 , 및 이들의 제조방법

요약

본 발명은 1α , 25-디히드록시비타민 D_2 및 그의 24-에피머의 측쇄의 C_{25}에시클로펜탄 고리가 도입된 비타민 D_2 유사체에 관한 것이다. 이들 화합물은 골격으로부터 칼슘을 이동시키는 능력에 있어서 1α , 25-디히드록시비타민 D_3보다 더 작은 활성을 나타내면서 현저한 장의 칼슘 수송 활성을 갖는 것을 특징으로 한다. 이들 화합물은 이들의 바람직한 칼슘혈증 활성 때문에 골다공증 등의 골 형성을 요하는 질병의 치료에 유용하다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

26,27-디메틸렌-1α ,25-디히드록시비타민 D_2 및 26,27-디메틸렌-24-에피-1α , 25-디히드록시비타민 D_2 및 이들의 제조 방법.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 HL-60 세포의 분화도(%)를 26,27-디메틸렌-1α ,25-디히드록시비타민 D_2, 그의 24-에피머 및 1α ,25-디히드록시비타민 D_3의 농도 함수로서 나타낸 그래프.

제2도는 1,25-디히드록시비타민 D 돼지 장의 핵 수용체와의 결합력에 있어서 26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2, 그의 에피머 및 1α,25-디히드록시비타민 D_3의 상대 활성을 나타내는 그래프.

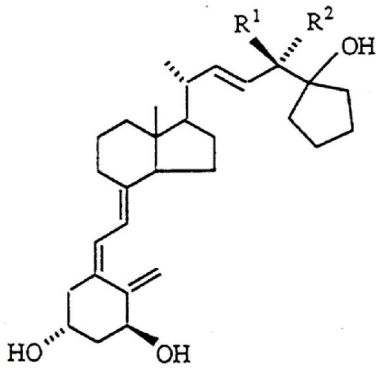
[발명의 상세한 설명]

비타민의 활성형인 1α,25-디히드록시 비타민 D_3의 발견에 따라 선택적인 활성을 갖는 유사체를 발견하려는 목적으로 비타민 D의 이러한 호로몬 형태의 유사체에 대한 집중적인 연구가 행해져 왔다. 현재까지, 칼슘 활성이 거의 또는 전혀 없으면서 1,25-디히드록시비타민 D_3의 분화 작용을 수행하는 몇몇 화합물이 발견되었다. 또한, 장의 칼슘 수송을 자극함에 있어서 현저한 활성을 가지면서 골격으로부터 칼슘의 이동에 있어서는 최소 활성을 갖는 다른 화합물들이 발견되었다. 비타민 D의 C_{24}가 신장되는 비타민 D 측쇄의 변형은 칼슘 활성의 손실 및 강화된 또는 방해받지 않은 분화 활성의 손실을 야기시킨다. 에피형태의 1α,25-디히드록시비타민 D_2의 24-메틸을 대치하면 골격으로부터 칼슘의 이동 활성을 감소시키는 것으로 보인다. 한편, C_{26} 및 C_{27}의 소수성이 증가되면 25-히드록실기가 존재하는 비타민 D 화합물의 전체 활성이 증가되는 것으로 보인다.

본 발명은 바람직하고 매우 유리한 생물학적 활성의 패턴을 나타내는 신규 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 골격으로부터 칼슘을 이동시키는 능력에 있어서 1α, 25-디히드록시비타민 D_3보다 더 작은 활성을 나타내면서 1α,25-디히드록시비타민 D_3에 비해 현저한 장의 칼슘 수송 활성을 나타냄을 특징으로 한다. 따라서, 이들 화합물은 이들의 칼슘혈증 활성에 있어서 매우 특이성이다. 장의 칼슘 수송 및 골 내의 감소된 칼슘 이동 활성에 대한 이들 화합물의 바람직한 활성은 골손실이 주요 원인인 대사성 골 질환의 치료를 위해 이들 화합물의 생체 내 튜여를 허용한다. 이들 화합물은 이들의 바람직한 칼슘혈증 활성 때문에 골 형성이 요망되는 질병, 예를 들면 골다공증, 골연화증 및 신성 골이영양증의 치료를 위한 바람직한 치료제일 수 있다.

구조적으로, 목적하는 생물학적 특성을 갖는 화합물의 주요 특징은 이들 화합물이 1α,25-디히드록시비타민 D_2 및 그의 24-에피머의 측쇄의 C_{25}에 시클로펜탄 고리가 도입된 1,25-디히드록시비타민 D_2의 유사체라는 것이다. 따라서, 이러한 유형의 화합물은 하기 일반식을 가짐을 특징으로 한다.

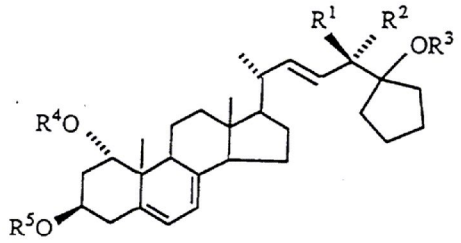
화학식 1



상기 식중, R^1 및 R^2는 수소 또는 메틸이고, 단, R^1이 수소이면 R^2는 수소일 수 없고, R^1이 메틸이면 R^2는 메틸일 수 없다. 따라서, 본 발명은 장의 칼슘 수송에 대한 바람직한 활성 및 골에서 감소된 칼슘 이동 활성을 나타내고, 골 손실이 주요 원인인 골다공증 등의 대사성 골 질환의 치료에 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다. 더 구체적으로 이 화합물은 26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2 및 26,27-디메틸렌-24-에피-1α,25-디히드록시비타민 D_2이다.

또한, 본 발명은 최종 생성물의 합성 동안 형성되는 신규 중간체를 제공한다. 구조적으로, 중간체 화합물은 하기 일반식을 가짐을 특징으로 한다.

화학식 2



상기 식중,

R^1 및 R^2는 수소 또는 메틸이고, 단, R^1이 수소이면 R^2는 수소일 수 없고, R^1이 메틸이면 R^2는 메틸일 수 없고,

R^3, R^4 및 R^5는 수소 또는 히드록시 보호기이다.

명세서 및 특허청구의 범위에 사용된 히드록시 보호기라는 용어는 알콕시카르보닐, 이실, 아킬실릴 및 알콕시알킬기 등의 히드록시 관능기의 임시 보호에 일반적으로 사용되는 이의의 기를 의미하고, 보호된 히드록시기는 이러한 보호기에 의해 유도된 히드록시 관능기이다. 알콕시카르보닐 보호기는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 알릴옥시카르보닐 등의 기이다. 아실이라는 용어는 그의 모든 이성질체 형태의 탄소수 1 내지 6의 알카노일기, 또는 옥살릴, 말로닐, 숙시닐, 글루타릴기 등의 탄소수 1 내지 6의 카르복시알카노일기, 또는 벤조일, 또는 할로, 니트로 또는 알킬 치환 벤조일기 등의 방향족 아실기를 의미한다. 명세서 및 특허청구의 범위에 사용된 알킬이라는 용어는 그의 모든 이성질체 형태의 탄소수 1 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 알콕시알킬 보호기는 매톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 또는 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로피라닐 등의 기이다. 바람직한 알킬실릴 보호기는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴 및 알킬화된 실릴 라디칼 유사체이다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 더 구체적으로 기재되며, 이는 신규 화합물의 합성 방법 및 이로써 얻어질 수 있는 최종 생성물 및 중간체 만으로 설명됨을 의미한다. 이들 실시예에서 숫자로 동정된 특정 화합물(예, 화합물 1,2,3... 등)은 반응식에서 번호가 매겨진 구조식에 해당한다. 또한, 신규 화합물의 독특한 생물학적 특성을 나타내는 실시예가 제공되며, 이러한 특성은 이들 화합물을 대사성 골 질환의 치료에 사용하는 기초로서 작용한다.

화합물의 제조

일반적인 방법

자외선(UV) 흡수 스펙트럼은 페르킨-엘머 람다(Perkin-Elmer Lambda) 3b UV-VIS 분광광도계를 이용하여 기록하였다. 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 지시한 용매 중에서 브루커(Bruker) AM-500 다핵성 또는 AM-400 광극 다핵성 분광계를 이용하여 500 또는 400 MHz에서 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 내부 물질 Me_4Si(δ 0.00) 또는 $CHCl_3$(δ 7.24)로부터 하향 기록하였다. 저분해능 및 고분해능 질량 스펙트럼은 크라토스(Kratos) DS-55 데이타 시스템이 장착된 크라토스 MS-50 TC 장치를 이용하여 70 eV(달리 언급하지 않는 한)에서 기록하였다. 고분해능 데이타는 피이크 매치(match)법을 이용하여 얻었다. 샘플은 직접 삽입 프로브를 이용하여 120 내지 250 ℃로 유지시킨 이온 원(源)에 도입하였다. 칼럼 크로마토그래피에는 실리카겔 60(Merck, 230-400 메쉬)을 사용하였다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 모델 6000A 용매 전달 시스템, 모델 U6K 유니버살 주입기 및 모델 450 가변 파장 검출기가 장착된 워터스 어소시에이츠(Waters Associates) 액체 크로마토그래프를 이용하여 수행하였다. 조르박스 실 듀폰(Zorbax Sil Dupont) 칼럼(4 x 6 mm x 25 cm)을 이용하였다. 용매계는 n-헥산 중의 15 % 2-프로판올이었다. 테트라히드로푸란(THF)은 소듐 벤조페논 케틸로부터 증류시켰다. 다른 용매들은 표준 방법에 의해 정제하였다. 비타민 D 화합물과 관련있는 반응들은 질소분위기 하에서 자석 교반을 하면서 수행하였다.

[실시예 1]

26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2(화합물 11a) 및 그의 24-에피머(화합물 11b)의 합성 (반응식 Ⅰ 및 Ⅱ)

본 명세서에 기재된 합성방법 및 반응식 Ⅰ 및 Ⅱ에서는 다음 약어를 사용하였다.

DHP : 2,3-디히드로피란

PPTS : 피리디늄 p-톨루엔술포네이트

THP : 2-테트라히드로피라닐

THF : 테트라히드로푸란

Ts : p-톨루엔술포닐

DMAP : 4-디메틸아미노피리딘

DMF : N,N-디메틸포름아미드

ph : 페닐

mCPBA : m-클로로퍼벤조산

TES : 트리에틸실릴

TBAF : 테트라부틸암모늄 플루오라이드

화합물(11a) 및 (11b)의 합성에 대해서 다음에 요약한다:

측쇄 술폰 7a,b는 (R)-또는 (S)-메틸 3-히드록시-2-메틸프로파네이트로부터 합성하였다. 히드록시기를 보호시켜 2-테트라히드로피라닐(THP) 에스테르(1)을 제공하였다. 에스테르(1)은, 1,4-디브로모마그네시오부탄을 이용하여 시클로펜타놀(2)로 전환시켰다. THP 보호기를 제거하여 디올(3)을 얻었다. 디올의 제1 히드록시기를 대응하는 p-톨루엔술포네이트(4)로 전환시켰다. p-톨루엔술포네이트(4)를 티오페놀로 처리하여 페닐술피드(5)로 전환시켰다. 이 술피드를 과산을 이용하여 산화시켜 술폰(6)을 얻었다. 제3 히드록시기를 트리에틸실릴(TES) 에테르로서 보호시켜 보호된 술폰(7)을 얻었다.

이 술폰(7)은 리튬 디메틸아미드를 이용하여 양성자를 제거한 후 알데히드(9)와 축합시켰다. 이와 같이 하여 얻은 히드록시 술폰을 아세틸화시킨 후, 나트륨-아말감을 이용하여 환원 제거시킴으로써 (E)-올레핀(8)을 얻었다. 25-히드록시기 및 3β-히드록시기의 보호기들을 제거하여 프로비타민(10)을 얻었다. 프로비타민(10)에 대해 광이성질화 및 열이성질화시킨 후, 1α-히드록시기를 탈보호기켜서 비타민 D 유도체(11)을 얻었다.

본 명세서 및 반응식(Ⅱ)에서 화합물(9)는 공지 화합물이라는 점을 인식하여야 한다. 화합물(9)는 PCT 특허출원 국제공개 제 WO 88/07545호에 따라 제조하였다.

(R)-메틸 3-(2-테트라히드로피라닐)옥시-2-메틸프로파노에이트(1a)

디클로로메탄 100 ml 중의 (R)-(-)-메틸 3-히드록시-2-메틸프로파노에이트(알드리치사 제품) 4.94g(418 mmol) 및 2,3-디히드로피란 4.22 g(50.2 mmol)의 혼합물에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 525 mg(2.08 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2.25 시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 2,3-디히드로피란 1.05 g(12.5 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 염수에 붓고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 디에틸에테르로 추출하여, 유기 용액들을 한데 모으고, 이를 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유상 물질 14.83 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 75 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 5 내지 10 %)에 의해 정제시켜서 화합물(1a)를 무색 오일로서 8.20 g 얻었다(수율 97.0 %).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 1.12, 1.13 (3H, 2개의 d, J=7.0Hz), 1.38-1.85 (6H), 2.21 (1H, m), 3.32-3.91 (4H), 3.63 (3H, br s), 4.54 (1H, dd, J=12.0 및 2.9Hz)

(S)-메틸 3-(2-테트라히드로피라닐)옥시-2-메틸프로파노에이트(1b)

상기 화합물(1a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, (S)-(-)-메틸 3-히드록시-2-메틸프로파노에이트(알드리치사 제품) 4.96 g(42.0mmol)을 무색 오일인 화합물(1b) 8.38 g으로 전환시켰으며(수율 98.7 %), 이 화합물(1b)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(R)-1-[1-(2-테트라히드로피라닐)옥시-2-프로필]-1-시클로펜타놀(2a)

1,4-비스브로모마그네시오부탄의 빙냉 및 교반 용액(테트라히드로푸란 55 ml 중의 마그네슘 조각 1.24 g 및 1,4-디브로모부탄 5.03 g으로부터 제조함)에 디에틸 에테르 30 ml 중의 화합물(1a) 4.0 g(19.8 mmol)의 용액을 질소 분위기하 0 내지25 ℃에서 70분간에 걸쳐서 적가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반시킨 후, 염화암모늄 용액을 첨가하여 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유상 물질 5.98 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 2.5 내지 20 %)시켜 정제함으로서 화합물(2a)를 무색 오일로서 3.58 g 얻었다(수율 79.3 %).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 1.00, 1.02 (3H, 2개의 d, J=7.3Hz), 1.38-1.93 (15H), 3.04 (1H, d, J=16.2Hz), 3.35 (0.5H, dd, J=9.8 및 4.9Hz), 3.42-3.56 (1.5H), 3.78-3.85 (1.5 H), 3.97 (0.5H, dd, J=9.6 및 4.7Hz), 4.55 (1H, d, J=14.9Hz)

(S)-1-[1-(2-테트라히드로피라닐)옥시-2-프로필]-1-시클로펜타놀(2b)

화합물(2a)의 합성 방법과 동일한 방법으로 화합물(1b) 3.0 g(14.8 mmol)을 화합물(2b) 3.58 g(정량적임)으로 전환시켰으며, 이 화합물(2b)는 무색 오일이고, 사실상 화합물(2a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(R)-1-(1-히드록시-2-프로필)-1-시클로펜타놀(3a)

에탄올 100 ml 중의 화합물(2a) 3.42 g(15.0 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 188 mg의 혼합물을 40 내지 50 ℃에서 10시간 동안 교반하면서 가열하였다. 이 혼합물을 톨루엔으로 희석시키고, 이 혼합물에 트리에틸아민 소량을 첨가하였다. 에탄올을 증발시킨 후, 잔분을 염수에 붓고, 생성물이 수성측에 잔류하지 않을 때까지 에틸 에세테이트로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유 상 물질 2.53 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 20 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 20 내지 50 %)시켜 정제함으로서 화합물(3a)를 무색 오일로서 1.88 g 얻었다(수율 = 86.9 %).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.97 (3H, d, J=7.2Hz), 1.38-1.86 (9H), 3.44 (1H, br s), 3.60 (1H, dd, J=9.7 및 4.8Hz), 3.81 (1H, d, J=8.0Hz), 3.93 (1H, br s)

(S)-1-(-1히드록시-2-프로필)-1-시클로펜타놀(3b)

화합물(3a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, 화합물(2b) 3.41 g(14.9 mmol)을 화합물(3b) 1.98 g으로 전환시켰으며(수율=92.1 %), 이 화합물(3b)는 무색 오일이고, 화합물(3a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(R)-1-(1-p-톨루엔술포닐옥시-2-프로필)-1-시클로펜타놀(4a)

디클로로메탄 40 ml 중의 화합물(3a) 1.79 g(12.4 mmol), 피리딘 5 ml 및 p-톨루엔술포닐 클로라이드 4.26 g(22.3 mmol)의 혼합물을 10 ℃ 미만의 온도에서 2일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 황산구리(Ⅱ) 용액에 부어서, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 한데 모아서, 황산구리(Ⅱ) 용액, 물, 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유상 물질 6.27 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 5 내지 33 %)시켜 정제함으로서 화합물(4a)를 무색 오일로서 3.74 g (화학양론적임) 얻었다.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.95 (3H, d, J=6.8Hz), 1.28-1.92 (9H), 2.42 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=9.6 및 7.8Hz), 4.18 (1H, dd, J=9.6 및 4.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.55 (2H, d, J=8.0Hz)

(S)-1-(1-p-톨루엔술포닐옥시-2-프로필)-1-시클로펜타놀(4b)

화합물(4a)의 합성 방법과 동일한 방법으로 화합물(3b) 1.92 g(13.3 mmol)을 화합물(4b) 3.46 g으로 전환시켰으며(수율=87.2 %), 이 화합물(4b)는 무색 오일이고, 화합물(4a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(S)-1-(1-벤젠술페닐-2-프로필)-1-시클로펜타놀(5a)

N,N-디메틸포름아미드 18 ml 중의 화합물(4a) 3.65 g(11.9 mmol) 및 트리에틸아민 2.5 ml의 혼합물에 티오페놀 1.8 ml를 한꺼번에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 철야 교반시켰다. 이 혼합물을 물에 부어서, 디에킬 에테르로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유상 물질 3.26 g을 얻었고, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 2.5 내지 20 %)시켜 정제함으로써 화합물(5a)를 담황색 오일로서 2.06 g 얻었다(수율 = 73.3 %).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 1.24 (3H, d, J=6.3Hz), 1.53 (1H, br s), 1.56-2.04 (9H), 2.85 (1H, dd, J=12.9 및 10.2Hz), 3.44 (1H, dd, J=12.9 및 2.8Hz), 7.28 (1H, t, J=8.0Hz), 7.39 (2H, t, J=8.0Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0Hz)

(R)-1-(1-벤젠술페닐-2-프로필)-1-시클로펜타놀(5b)

상기 화합물(5a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, 화합물(4b) 3.65 g(11.9 mmol)을 화합물(5b) 2.23 g으로 전환시켰으며(수율=82.8 %), 이 화합물(5b)는 담황색 오일이고, 화합물(5a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(S)-1-(1-벤젠술포닐-2-프로필)-1-시클로펜타놀(6a)

디클로로메탄 19 ml 및 중탄산나트륨 포화 용액 28 ml 중의 화합물(5a) 2.06 g(8.71 mmol)의 교반시키고 빙냉시킨 혼합물에 m-클로로퍼벤조산 (85 %) 4.24 g(20.9 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 이 혼합물을 얼음조 중에서 50분 동안 교반하였다. 과량의 과산은 요오드화칼륨 소량 존재하에 티오황산나트륨 용액을 이용하여 분해시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜서 유상 물질 3.16 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 32 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 20 내지 33 %)시켜 정제함으로서 화합물(6a)를 무색 오일로서 2.43 g 얻었다(화학양론적임).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz); 1.17 (3H, d, J=6.8Hz), 1.46-1.86 (8H), 2.18 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J=14.5 및 9.0Hz), 3.41 (1H, br d, J=14.5Hz), 7.57 (2H, t, J=7.3Hz), 7.65 (1H, t, J=7.3Hz), 7.92 (2H, d, J=7.3Hz)

(R)-1-(1-벤젠술포닐-2-프로필)-1-시클로펜타놀(6b)

화합물(6a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, 화합물(5b) 2.23 g(9.43 mmol)을 화합물(6b) 2.34 g으로 전환시켰으며(수율=92.5 %), 이 화합물(6b)는 무색 오일이고, 화합물(6a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(S)-1-(벤젠술포닐-2-프로필)-1-트리에틸실록시시클로펜탄(화합물 7a)

N,N-디메틸포름아미드 20 ml 중의 화합물(6a) 2.40 g(8.94 mmol) 및 이미다졸 1.22 g(17.9 mmol)의 용액에 클로로트리에틸실란 2.2 ml(13.1 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙수에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 여과 및 농축시켜 유상 물질 4.24 g을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 10 %)시켜 정제함으로써 화합물(7a)를 무색 오일로서 3.67 g 얻었다(화학양론적임).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500HMz); 0.52 (6H, q, J=7.9Hz), 0.88 (9H, t. J=7.9Hz), 1.11 (3H, d, J=6.7Hz), 1.35-1.74 (8H), 2.06 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=14.4 및 9.7Hz), 3.42 (1H, d, J=14.4Hz), 7.56 (2H, t, J=7.5Hz), 7.64 (1H, t, J=7.5Hz), 7.91 (2H, d, J=7.5Hz)

(R)-1-(1-벤젤술포닐-2-프로필)-1-트리에틸실록시시클로펜탄(7b)

화합물(7a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, 화합물(6b) 2.20 g(8.19 mmol)을 화합물(7b) 3.19 g으로 전환시켰으며(화학양론적임), 이 화합물(7b)는 무색 오일이고, 화합물(7a)와 동일한 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 나타내었다.

(22E,24R)-26,27-디메틸렌-1α,3β-비스(메톡시카르보닐옥시_25-트리에틸실록시에르고스타-5,7,22-트리엔(8a)

테트라히드로푸란 30 ml 중의 화합물(7a) 1.0 g(2.61 mmol)의 교반 용액에 리튬 디에틸아미드 용액(테트라히드로푸란 7ml 중의 디에틸아민 0.44 ml 및 1.6N n-부틸리튬 2.5 ml로부터 제조함) 6.6 ml를 질소 분위기하에 -50 내지 60 ℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 -50 내지 60 ℃에서 1시간 동안 교반한 후, -78 ℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 테트라히드로푸란 20 ml 중의 (20S)-1α,3β-비스(메톡시카르보닐옥시)-20-메틸프레그나-5,7-디엔-21-알(9) 670 mg(1.45 mmol)의 용액을 50분간에 걸쳐서 적가하였다. 이 혼합물을 50분 동안 교반시킨 후, 염화암모늄 포화 용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과 및 농축시켜서 잔분 2.97 g을 얻었다. 이 잔분을 디클로로메탄 20 ml 중에 용해시키고, 이 용액에 4-디메틸아미노 피리딘 2.12 g(17.4 mmol) 및 무수 아세트산 1.3 ml(13.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 얼음 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 부어서, 유기층을 분리하였다. 수성층은 에틸 아세테이트로 추출하였으며, 유기층을 한데 모아서, 이를 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축시켜서 잔분 2.37 g을 얻었다. 이 잔분을 테트라히드로푸란 30 ml 및 메탄올 30 ml의 혼합물 중에 용해시키고, 이 용액을 -40 내지 -30 ℃에서 교반하였다. 이 용액에 중탄산나트륨 2.27 g 및 5 % 나트륨-아말감 (분쇄시켜서 테트라히드로푸란으로 세척시킴) 10.72 g을 첨가하였다. 이 혼합물을 -40 내지 -30 ℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상징액을 셀라이트층을 이용하여 여과시키고, 고상물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 용액을 한데 모아서, 이를 묽은 염산 및 에틸 아세테이트의 차가운 혼합물에 붓고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 한데 모아서, 이를 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축시켜 잔분 2.75 g을 얻었으며, 이 잔분을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 50 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 5 내지 50 %)시켜 정제함으로써 화합물(8a)를 백색 고체로서 648 mg 얻었다(화합물 (9)로부터의 수율=65.2 %). ^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 3.77 (3H, s), 3.78(3H, s), 4.84 (1H, br s), 4.89(1H. m), 5.20 (1H, dd, J=15.2 및 8.5Hz), 5.30 (1H, dd, J=15.2 및 8.6Hz), 5.36 (1H, m), 5.67 (1H, m)

(22E,24S)-26,27-디메틸렌-1α,3β-비스(메톡시카르보닐옥시)-25-트리에틸실록시에르고스타-5,7,22-트리엔(8b)

화합물(8a)의 합성 방법과 동일한 방법으로 화합물(7b) 1.0 g(2.16 mmol)을 화합물(8b) 803 mg으로 전환시켰으며(화합물 (9)로부터의 수율=67.4 %), 이 화합물(8b)는 백색 고체였다.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.84 (1H, br s), 4.90(1H. m), 5.21 (1H, dd, J=15.3 및 8.3Hz), 5.30 (1H, dd, J=15.3 및 8.4Hz), 5.37 (1H, m), 5.68 (1H, m)

(22E,24S)-26,27-디메틸렌-1α-트리에틸실록시에르고스타-5,7,22-트리엔-3β,25-디올(10a)

테트라히드로푸란 12 ml 중의 화합물(8a) 597 g(0.871 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 4.4 ml 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 1M 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 차가운 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 한데 모아서, 이를 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시켜 잔분 0.78 g을 얻었다. 이 잔분에 메탄올 50 ml 및 탄산칼륨 0.5 g을 첨가하고, 이 혼합물을 차가운 실내(8 ℃)에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 차가운 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다.

유기층을 한데 모아서, 이를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축시켜 잔분 1.54 g을 얻었으며, 이 잔분을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 30 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 20 내지 80 %)시켜 정제함으로써 화합물(10a)를 백색 고체로서 313 mg 얻었다(수율=70.1 %).

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.62 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.02(3H. d, J=6.7Hz), 1.03 (3H, d, J=6.2Hz), 3.78 (3H, br), 4.82 (1H, br s), 5.33 (2H, m), 5.36 (1H, m), 5.66 (1H, m)

(22E,24S)-26,27-디메틸렌-1α-메톡시카르보닐옥시에르고스타-5,7,22-트리엔-3β,25-디올(10b)

화합물(10a)의 합성 방법과 동일한 방법으로 화합물(8b) 588 mg(0.858 mmol)을 화합물(10b) 302 mg으로 전환시켰으며(수율=68.7 %), 이 화합물(10b)는 백색 고체였다.

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.63 (3H, s), 1.01(3H, s), 1.03 (3H, d, J=6.8Hz), 1.04 (3H, d, J=6.5Hz), 3.78 (3H, s), 4.00 (1H. m), 4.82 (1H, br s), 5.34 (1H, dd, J=15.4 및 8.2Hz), 5.37 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J=15.4 및 7.4Hz), 5.67 (1H, m)

(5Z,7E,22E,24R)-26,27-디메틸렌-9,10-세코에르고스타-5,7,10(19),22-테트라엔-1α,3β,25-트리올(11a)

디에틸 에테르 100 ml 및 벤젠 20 ml의 혼합물 중의 화합물(10a) 103 mg(0.201 mmol)의 교반 및 빙냉 용액에 중간 압력 수은 램프를 질소 분위기하에 30분 동안 조사하였다. 이 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔분을 벤젠 20 ml 중에 용해시켜서, 알루미늄 호일로 덮개를 씌운채 질소 분위기하 주위 온도에서 15일 동안 방치하였다. 이 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔분을 질소 분위기하 주위 온도에서 1시간 동안 메탄올 중의 1% 수산화리튬 수화물 용약 5 ml로 처리하였다. 이 혼합물을 빙수에 부어서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 한데 모으고, 이를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔분을 감압하에서 여과 및 농축시켜 유상 물질을 얻었으며, 이 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 10 g, n-헥산 중의 에틸 아세테이트 33 내지 80 %)시켜 정제함으로써 화합물(10a) 및 화합물(11b)를 백색 고체로서 각각 37.6 mg(수율=36.5 %) 및 27.4 mg(수율=30.3 % : 화합물(10a)의 회수율을 기준으로 할 때 47.2 %임)얻었다.

UV (에탄올); $\lambda_{최대}$ 266 nm, $\lambda_{최소}$ 228 nm MS (EI) m/z 454(M^+), 436 (M^+-H_2O), 418 (M^+-2H_2O), 400(M^+-3H_2O), 370 (M^++1-C_5H_9O), 352 (M^++1-$C_5H_9O-H_2O$), 334 (M^++1-$C_5H_9O-2H_2O$), 285 (M^++1-$C_5H_{12}O_2-H_2O$), 269 ($M^+-C_{11}H_{19}O-H_2O$), 152 ($C_9H_{12}O_2$), 82 (기준피이크, C_5H_9O)

HRMS m/z $C_{30}H_{46}O_3$의 이론치 454.3447, 실측치 454.3434

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.55 (3H, s), 1.01 (3H, d, J=6.9Hz), 1.02 (3H, d, J=6.4Hz), 4.23 (1H, br s), 4.43 (1H. m), 4.99 (1H, s), 5.36-5.42 (3H), 6.01 (1H, d, J=11.3Hz), 6.38 (1H, d, J=11.3Hz)
HPLC T_R (분); 12.0

(5Z,7E,22E,24R)-26,27-디메틸렌-9,10-세코에르고스타-5,7,10(19),22-테트라엔-1α,3β,25-트리올(11b)

화합물(11a)의 합성 방법과 동일한 방법으로, 화합물(10b) 100 mg(0.195 mmol)을 백색 고체인 화합물(11b) 23.5 mg으로 전환시켰으며(수율=26.5 %; 화합물(10b)의 회수율을 기준으로 하여 55.4 %), 화합물(10b)를 52.2 mg(52.2%) 회수하였다.

UV (에탄올); $\lambda_{최대}$ 266 nm, $\lambda_{최소}$ 228 nm MS (EI) m/z 454(M^+), 436 (M^+-H_2O), 418 (M^+-2H_2O), 352 (M^++1-$C_5H_9O-H_2O$), 334 (M^++1-$C_5H_9O-2H_2O$), 285 (M^++1-$C_9H_{12}O_2-H_2O$), 269 ($M^+-C_{11}H_{19}O-H_2O$), 152 ($C_9H_{12}O_2$), 85 (기준피이크, C_5H_9O)

HRMS m/z $C_{30}H_{46}O_3$의 이론치 454.3447, 실측치 454.3472

^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$, 500MHz); 0.65 (3H, s), 1.03 (6H, d, J=7.0Hz), 4.23 (1H, br s), 4.43 (1H. m), 5.00 (1H, s), 5.32 (1H, s), 5.35 (1H, dd, J=15.4 및 7.6Hz), 5.38 (1H, dd, J=15.4 및 6.8Hz), 6.01 (1H, d, J=11.3Hz), 6.38 (1H, d, J=11.3Hz),

HPLC T_R (분); 12.1

26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2 (화합물 (11b) 및 그의 에피머(화합물 (11a)의 생물학적 활성

[실시예 2]

칼슘혈증 활성

홀쯔만 캄퍼니로부터 입수한 젖을 갖 뗀 쥐 수컷에 칼슘 함량이 낮고(0.02 %)인 함량이 0.3 %이며 비타민 D가 결핍된 식이를 3주 동안 공급하였다. 이후, 이 동물들은 심한 저칼슘혈증에 걸렸다. 이어서, 이

들에게 에탄올 5 % 및 프로필렌 글리콜 95 %에 용해시킨 표1에 지시된 투여량을 함유하는 용액을 1일 약 13 ㎕씩 전달하는 알제트(Alzet) 미니펌프를 이식하였다. 7일 후, 쥐들은 죽었으며, 이들의 십이지장은 외전(外戰) 장낭 기술(마르틴 데루카(Martin Deluca), 1967)을 이용한 장의 칼슘 수송 및 혈청 칼슘(골의 칼슘 이동) 측정에 이용하였다. 이 시험들은 1,25-디히드록시비타민 D_3에 대해서 행하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2 및 26,27-디메틸렌-24-에피-1α,25-디히드록시비타민 D_2의 장의 칼슘 수송 및 골의 칼슘 이동 활성

처리	투여량 (pmole/일)	장의 칼슘 수송 (장막/점막)	골의 칼슘 이동 (혈청 칼슘) (mg/100 ml)
아무 처리도 하지 않음	0	3.0 ± 0.2	4.2 ± 0.2
1,25-$(OH)_2D_3$	130	8.5 ± 0.9	5.7 ± 0.3
디메틸렌	130	5.2 ± 0.4	4.4 ± 0.1
1,25-$(OH)_2D_2$	325	6.6 ± 0.6	5.8 ± 0.1
디메틸렌-24-에피	130	6.3 ± 0.3	4.4 ± 0.1
1,25-$(OH)_2D_2$	325	7.8 ± 0.1	5.1 ± 0.4

이 결과들로부터, 디메틸렌-1,25-디히드록시-비타민 D 및 디메틸렌-24-에피-1.25-디히드록시비타민 D는 모두 골격으로부터의 칼슘 이동 및 장의 칼슘 수송 모두에 있어서 1,25-디히드록시비타민 D 보다 활성이 더 낮다는 점을 알 수 있었다. 그러나, 26,27-디메틸렌-D 화합물들은 모두 장의 칼슘 수송 활성이 상당히 높았다. 골의 칼슘 이동 활성량은 1,25-디히드록시비타민 D 보다 상당히 낮고, 24-에피 화합물의 경우에는 골의 칼슘 이동 활성량이 1,25-디히드록시비타민 D보다 상당히 낮았다. 따라서, 이들 화합물은 장의 칼슘 수송에 대해 우수한 활성을 나타내고 또한 골에서 감소된 칼슘 이동 활성을 나타내는 것으로 보아, 골 손실이 주된 원인인 질병 즉, 골다공증, 골연화증 및 신성 골이영양증을 치료한다는 것을 암시한다.

실시예 3

HL-60 세포의 분화 측정

HL-60 세포(인체 백혈병 세포)의 분화 측정은 델루카 등의 미합중국 특허 제4,717,721호에 기재된 일반적인 방법에 따라서 수행하였다. 하기 표2에 나타낸 바와 같이, 분화도는 표준 분석법, 즉, NBT 감소법에 의해 평가하고, 그 결과들을 여러 농도의 비타민 D 화합물을 이용한 처리에 대해 생성된 분화 세포의 백분율로서 나타내었다.

[표 2]

배양물에서 HL-60 세포의 분화 활성

화합물	분화를 나타내는 세포 (%) 농도 (몰)	NBT 감소
1,25-$(OH)_2D_3$	1×10^{-7}	86 ± 3
	1×10^{-8}	61 ± 3
	1×10^{-9}	38 ± 4
26,27-디메틸렌-1,25-$(OH)_2D_2$	1×10^{-7}	89 ± 3
	5×10^{-8}	73 ± 4
	1×10^{-8}	59 ± 4
	5×10^{-9}	36 ± 4
	1×10^{-9}	23 ± 2
26,27-디메틸렌-24-에피-1,25-$(OH)_2D_2$	1×10^{-7}	90 ± 3
	5×10^{-8}	77 ± 2
	1×10^{-8}	63 ± 4
	5×10^{-9}	44 ± 4
	1×10^{-9}	21 ± 2

[a]는 3 내지 4회 측정치 평균의 표준 오차임

이 분석 결과들은 표 2에 나타내었다. 이들로부터 신규 유차체(화합물 11a 및 11b)는 배양물에서 HL-60 세포의 분화를 일으킬 때, 1,25-(OH)D 자체와 거의 동일한 활성을 나타낸다는 점이 명백해진다.

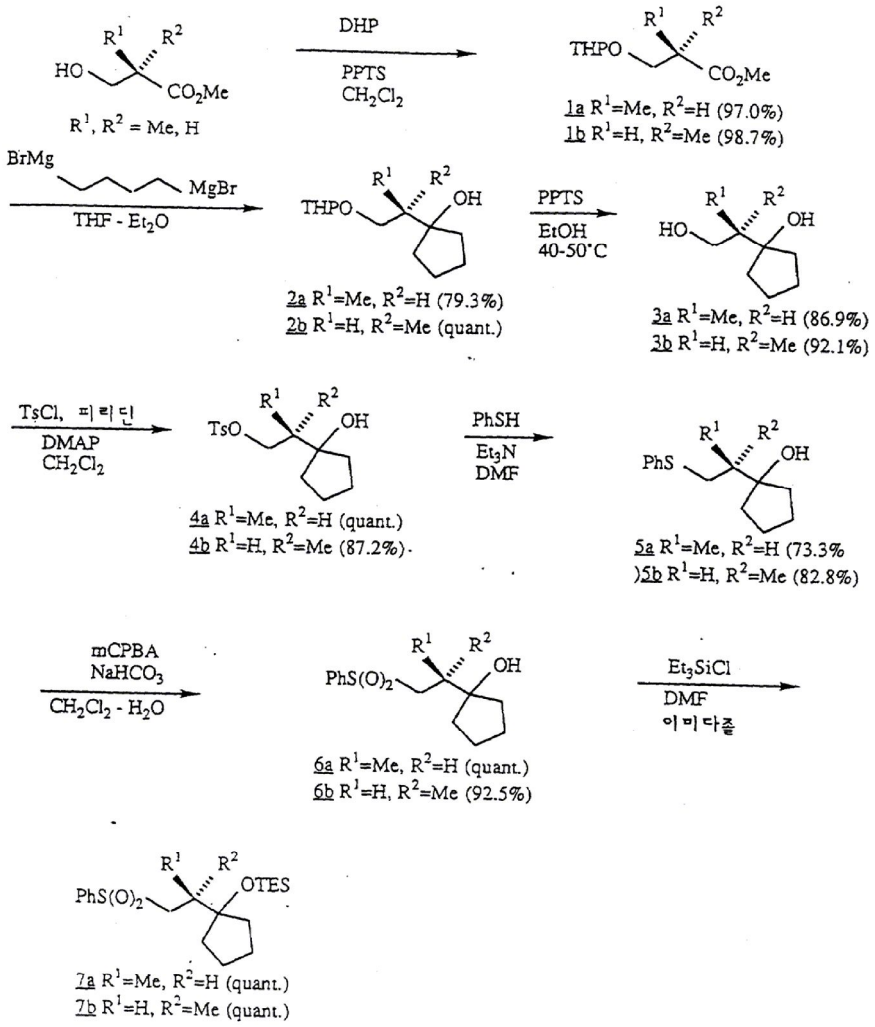
표 1에 나타낸 결과들은 인체 HL-60 세포 배양물에 이들 화합물을 첨가하면 이 화합물들은 이 세포들을 단핵 세포로 분화시키고, 1α,25-디히드록시비타민 D와 거의 동일한 활성을 나타낸다는 점을 보여준다. 표2는 26,27-디메틸렌-1,25-디히드록시비타민 D 및 그의 24-에피머 모두가 1,25-(OH)D 돼지 장의 핵 수용체와의 결합력에 있어서 1,25-(OH)D와 적어도 동일한 활성을 갖는다는 점을 나타낸다.

이들 화합물은 분화, 수용체 결합력에 있어서 1,25-(OH)D와 적어도 동일한 활성을 갖고, 장의 칼슘 수송 활성에 있어서 거의 동일한 활성을 나타내지만, 골의 칼슘 이동에 있어서는 훨씬 낮은 활성을 가지기 때문에, 골 형성을 요하는 질환의 치료에 이상적인 것으로 보인다.

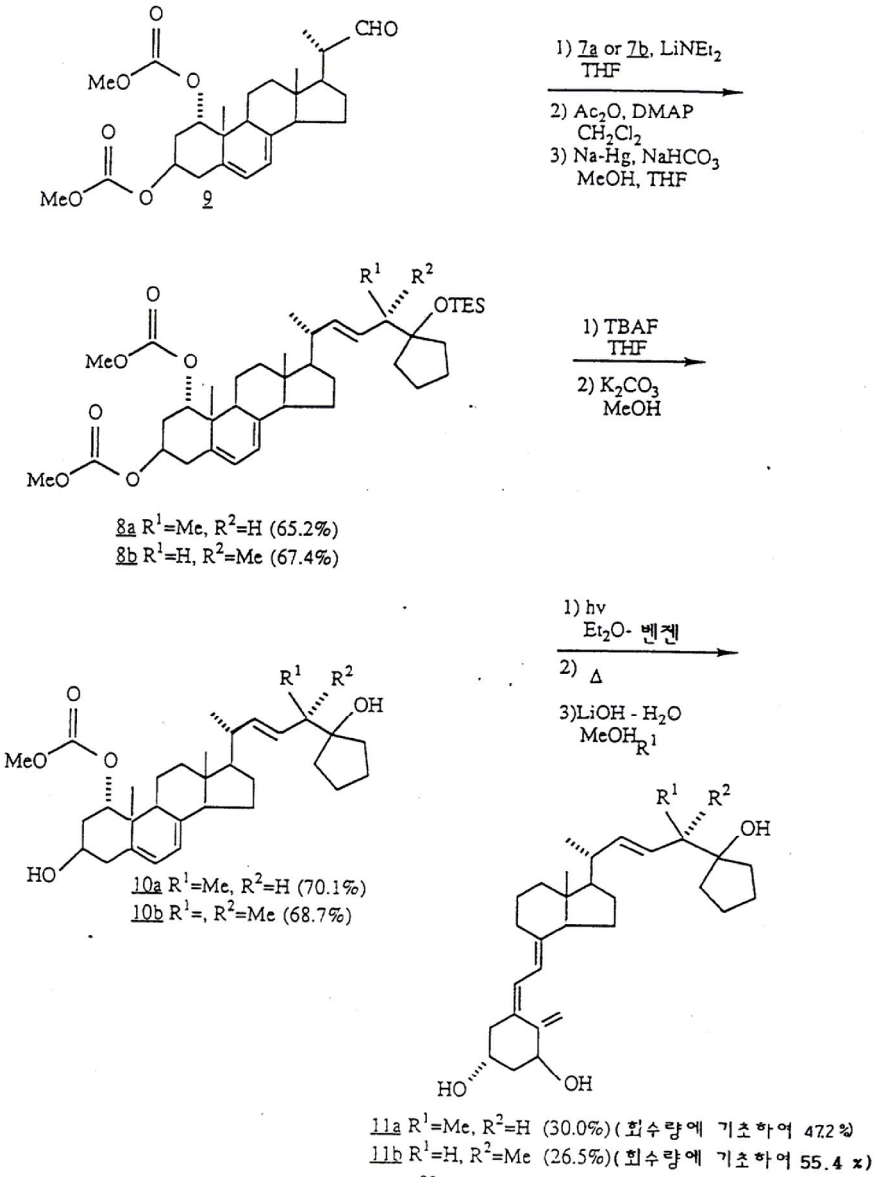
치료 목적상, 본 발명의 신규 화합물들은 제약학적으로 응용하기 위해 당업계에 공지된 통상의 방법에 따라 무해한 용매중의 용액제로서, 또는 적당한 용매 또는 담체 중의 유제, 현탁제 또는 분산제로서, 또는 고상 담체와 함께 환제, 정제 또는 캡슐제로서 제제할 수 있다. 또한, 이러한 모든 제제들은 기타 다른 제약학적으로 허용되는 무독성 부형제 예를 들면 안정화제, 항산화제, 결합제, 착색제 또는 유화제, 풍미 개질제를 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물들은 경구, 비경구 또는 경피 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물들은 적당한 멸균 용액의 주사 또는 정맥내 주입에 의해, 또는 소화관을 통한 액체 또는 고체 투여 형태로서, 또는 크림제, 연고제, 첨제 또는 경피 투여에 적당한 유사한 비히클 형태로서 투여하는 것이 이롭다. 치료 목적상, 본 발명의 화합물의 투여량은 1일에 0.5 μg 내지 50 μg인 것이 적당하고, 당업계에 알려진 바와 같이 이 투여량은 치료될 질환, 질환의 심도 및 환자의 반응도에 따라서 조정된다. 신규 화합물들은 작용의 특이성을 나타내므로, 각 화합물들을 칼슘 수송 자극만을 필요로하는 경우에는 단독으로 투여하는 것이 적당하고, 또는 칼슘 수송 자극과 함께 약간의 골의 무기물 이동이 유리하다고 발견되는 경우에는 또다른 활성 비타민 D 화합물, 예를 들면 1α-히드록시비타민 D, 또는 D, 또는 1α,25-디히드록시 비타민 D를 점진적으로 함께 투여하는 것이 적당할 수 있다.

반응식 1


DHP
PPTS
CH_2Cl_2
R^1, R^2 = Me, H
1a R^1=Me, R^2=H (97.0%)
1b R^1=H, R^2=Me (98.7%)
BrMg
MgBr
THF - Et_2O
2a R^1=Me, R^2=H (79.3%)
2b R^1=H, R^2=Me (quant.)
PPTS
EtOH
40-50°C
3a R^1=Me, R^2=H (86.9%)
3b R^1=H, R^2=Me (92.1%)
TsCl, 피리딘
DMAP
CH_2Cl_2
4a R^1=Me, R^2=H (quant.)
4b R^1=H, R^2=Me (87.2%)
PhSH
Et_3N
DMF
5a R^1=Me, R^2=H (73.3%
)5b R^1=H, R^2=Me (82.8%)
mCPBA
$NaHCO_3$
CH_2Cl_2 - H_2O
6a R^1=Me, R^2=H (quant.)
6b R^1=H, R^2=Me (92.5%)
Et_3SiCl
DMF
이미다졸
7a R^1=Me, R^2=H (quant.)
7b R^1=H, R^2=Me (quant.)

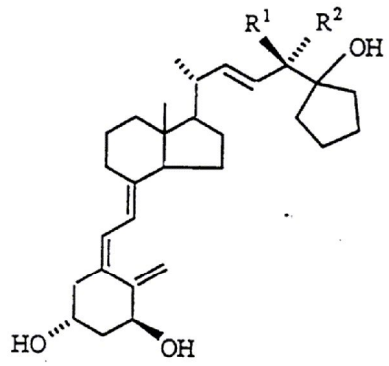
반응식 2



(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식의 화합물.



상기 식중, R^1 및 R^2는 수소 또는 메틸이고, 단, R^1이 수소이면 R^2는 수소일 수 없고, R^1이 메틸이면 R^2는 메틸일 수 없다.

청구항 2

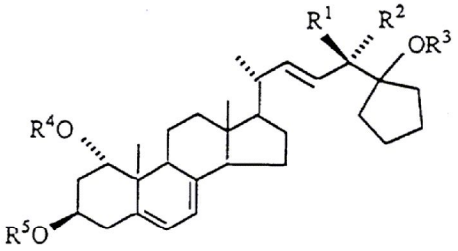
26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2

청구항 3

26,27-디메틸렌-24-에피-1α,25-디히드록시비타민 D_2

청구항 4

하기 일반식의 화합물.



상기 식중, R^1 및 R^2는 수소 또는 메틸이고, 단, R^1이 수소이면 R^2는 수소일 수 없고, R^1이 메틸이면 R^2는 메틸일 수 없고, R^3, R^4 및 R^5는 수소 또는 히드록시 보호기이다.

청구항 5

제4항에 있어서, R^3 및 R^5가 모두 수소이고, R^4가 히드록시 보호기인 화합물.

청구항 6

1종 이상의 제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 대사성 골 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 7

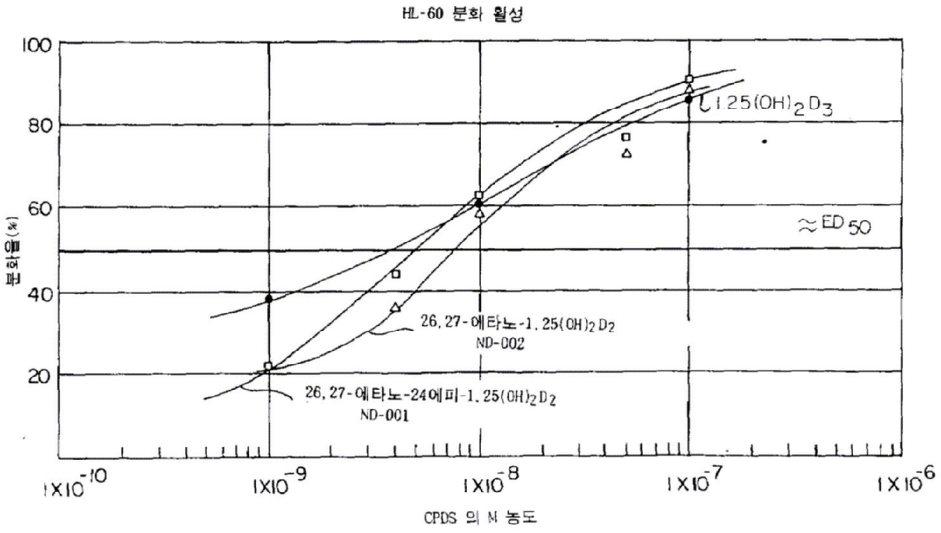
제6항에 있어서, 26,27-디메틸렌-1α,25-디히드록시비타민 D_2 약 0.5 μg 내지 약 50 μg을 함유하는 대사성 골 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 8

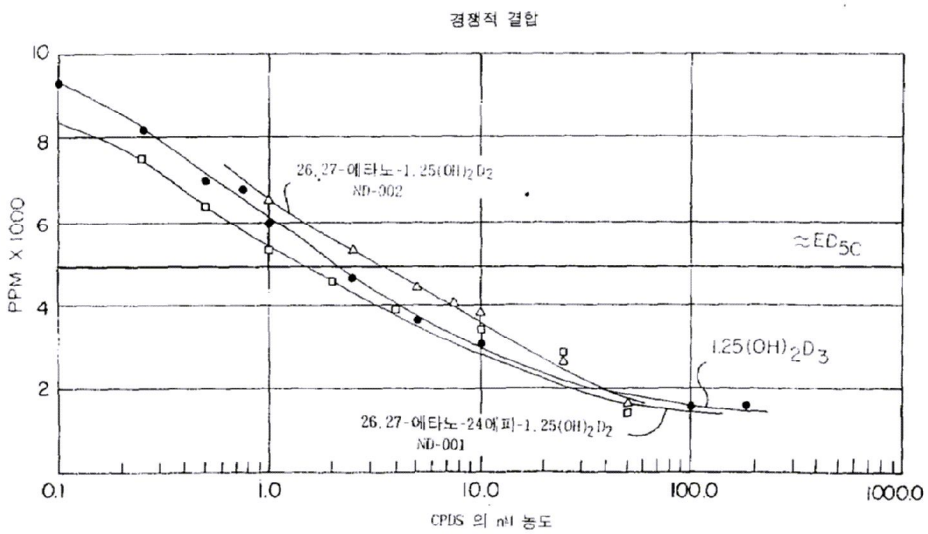
제6항에 있어서, 26,27-디메틸렌-24-에피-1α,25-디히드록시비타민 D_2 약 0.5 μg 내지 약 50 μg을 함유하는 대사성 골 질환 치료용 제약 조성물.

도면

도면1



도면2


경쟁적 결합
PPM X 1000
10
8
6
4
2
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
CPDS 의 nM 농도
26,27-에타노-1,25(OH)2D2
ND-002
≃ED50
1,25(OH)2D3
26,27-에타노-24에피-1,25(OH)2D2
ND-001