



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 12 598 T2 2004.09.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 082 298 B1

(51) Int Cl.⁷: C07C 401/00

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 12 598.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/12062

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 928 357.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/061418

(86) PCT-Anmeldetag: 28.05.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 02.12.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.03.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 05.11.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.09.2004

(30) Unionspriorität:

87439 29.05.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Bone Care International Inc., Madison, Wis., US

(72) Erfinder:

BISHOP, W., Charles, Madison, US; KNUTSON, C., Joyce, Madison, US; STRUGNELL, Stephen, Madison, US

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(54) Bezeichnung: 1Alpha-Hydroxy-25-Ene-Vitamin D, deren Analogen und Verwendung davon

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft neue 1 α -Hydroxyvitamin-D-Verbindungen und ihre Verwendung bei der Behandlung und Prävention von Hyperparathyreoidismus und hyperproliferativen Erkrankungen, bei der Modulation der Immunreaktion sowie bei der Behandlung von Knochenschwunderkrankungen.

[0002] Seit langem ist bekannt, dass Vitamin D eine bedeutende biologische Rolle im Knochen- und Mineralstoffwechsel spielt. Vitamin D spielt beispielsweise eine entscheidende Rolle bei der Stimulierung der Kalziumabsorption und der Regulierung des Kalziumstoffwechsels. Die Entdeckung aktiver Formen von Vitamin D in den 1970ern (M. F. Holick et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 803–804 (1971); G. Jones et al., Biochemistry 14, 1250–1256 (1975)) und aktiver Vitamin-D-Analoga (M. F. Holick et al., Science 180, 190–191 (1973); H. Y. Lam et al., Science 186, 1038–1040 (1974)) löste große Aufregung und Spekulationen über die Nützlichkeit dieser Vitamin-D-Verbindungen in der Behandlung von Knochenschwunderkrankungen aus.

[0003] Tierstudien und frühe klinische Studien, in denen die Wirkungen dieser aktiven Vitamin-D-Verbindungen untersucht wurden, lassen vermuten, dass solche Wirkstoffe zur Wiederherstellung des Kalziumgleichgewichts eingesetzt werden können. Eine frühe klinische Studie ergab, dass die orale Verabreichung von 0,5 μ g/Tag 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃, der hormonell aktiven Form von Vitamin D₃, an eine Gruppe postmenopausaler Frauen die intestinale Kalziumabsorption sowie das Kalziumgleichgewicht der Frauen verbesserte. Daraus ausgehend beschrieb und beanspruchte das US-Patent 4.225.596 („'596-Patent“) die Verwendung von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ zur Erhöhung der Kalziumabsorption und -retention.

[0004] Der beste Indikator für die Wirksamkeit von Vitamin-D-Verbindungen bei der Prävention oder Behandlung von Knochenschwunderkrankungen ist jedoch der Knochen selbst und nicht die Kalziumabsorption oder das Kalziumgleichgewicht. Neuere klinische Daten zeigen auf, dass bei Dosisbereichen, die im Patent '596 angeführt wurden, das 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ nur bescheidene Wirkung in der Prävention oder Wiederherstellung verlorener Knochenmasse oder verlorenen Knochenmineralgehalts aufweist (S. M. Ott und C. H. Chesnut, Ann. Int. Med. 110, 267–274 (1989); J. C. Gallagher et al., Ann. Int. Med. 113, 649–655 (1990); J. Aloia et al., Amer. J. Med. 84, 401–408 (1988)).

[0005] Diese klinischen Studien mit 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und eine weitere Studie mit 1 α -Hydroxyvitamin D₃ (M. Shiraki et al., Endocrinol. Japan 32, 305–315 (1985)) zeigen, dass die Fähigkeit dieser beiden Vitamin-D-Verbindungen, verlorene Knochenmasse oder verlorenen Knochenmineralgehalt wiederherzustellen, von der Dosis abhängt. Diese Studien zeigen aber auch, dass bei einer Dosis, die erforderlich ist, damit diese Verbindungen wirklich wirksam sind, Toxizität in Form von Hyperkalzämie und Hyperkalzurie zu einem bedeutenden Problem werden. Vor allem Versuche, die Menge von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ über 0,5 μ g/Tag zu erhöhen, haben häufig zu Toxizität geführt. Bei Dosen unter 0,5 μ g/Tag wurden kaum klinisch relevante Wirkungen auf Knochen beobachtet (siehe G. F. Jensen et al., Clin. Endocrinol. 16, 515–524 (1982); C. Christiansen et al., Eur. J. Clin. Invest. 11, 305–309 (1981)).

[0006] Daten über klinische Studien in Japan, einer Bevölkerungsgruppe, die eine sehr geringe Kalziumaufnahme aufweist, zeigen, dass schon 1 μ g/Tag 1 α -Hydroxyvitamin D₃ Wirkung hat (M. Shiraki et al., Endocrinol. Japan. 32, 305–315 (1985); H. Orimo et al., Bone and Mineral 3, 47–52 (1987)). Zwei μ g/Tag 1 α -Hydroxyvitamin D₃ erhöhten die Knochenmasse bei Patienten mit Altersosteoporose (O. N. Sorensen et al., Clin. Endocrinol. 7, 19S–175S (1977)). Bei 2 μ g/Tag 1 α -Hydroxyvitamin D₃ trat jedoch bei etwa 67 Prozent der Patienten Toxizität auf, und bei 1 μ g/Tag lag dieser Prozentsatz bei etwa 20 Prozent. Somit können diese 1 α -hydroxylierten Vitamin-D₃-Verbindungen aufgrund ihrer inhärenten kalzämischen Aktivität zu gefährlich erhöhten Blutkalziumwerten führen.

[0007] Aufgrund dieser Toxizität können 1-hydroxylierte Vitamin-D₃-Verbindungen nur in oralen Dosen verabreicht werden, die bestenfalls mäßige Wirkung in der Behandlung oder Prävention von Knochenschwund oder Rückgang des Knochenmineralgehalts aufweist. Tatsächlich empfiehlt Aloia, alternative Verabreichungswege zu suchen, durch welche die Toxizitätsprobleme vermieden werden und höhere Dosen erreicht werden können (J. Aloia et al., Amer. J. Med. 84, 401–408 (1988)). Trotz bekannter Berichte über die Toxizität von 1 α -Hydroxyvitamin D₃ und 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ werden diese beiden Verbindungen immer noch bei der Behandlung vieler Knochenschwunderkrankungen eingesetzt.

[0008] Diese zwei Medikamente sind auch die einzigen zugelassenen Formen des 1 α -hydroxylierten Vitamin D zur Behandlung oder Prävention von Hyperparathyreoidismus, der sekundär zum Endstadium eines Nierenleidens auftritt, obwohl die beiden Medikamente derzeit nicht auf allen wichtigen pharmazeutischen Märken zugelassen sind. Hyperparathyreoidismus ist eine verallgemeinerte Störung, die aus übermäßiger Sekretion des Parathormons (PTH) durch eine oder mehrere Nebenschilddrüsen resultiert. Somit ist sie durch erhöhte Blutwerte des Parathormons gekennzeichnet. Typischerweise weisen eine oder mehrere Nebenschilddrüsen eine deutliche Vergrößerung auf. Im Fall von primärem Hyperparathyreoidismus ist die Vergrößerung der Drüse normalerweise auf ein Neoplasma oder einen Tumor zurückzuführen. Im Fall von sekundärem Hyperparathy-

reoidismus kommt es aufgrund der Resistenz gegenüber den metabolischen Wirkungen des Hormons typischerweise zu Nebenschilddrüsenhyperplasie. Sekundärer Hyperparathyreoidismus kommt bei Patienten mit beispielsweise Nierenversagen, Osteomalazie und intestinalem Malabsorptionssyndrom vor. Sowohl bei primärem als auch bei sekundärem Hyperparathyreoidismus treten häufig Knochenanomalien, wie beispielsweise Verlust von Knochenmasse oder verringelter Mineralgehalt, auf, und auch eine Schädigung der Niere ist möglich. Hyperparathyreoidismus ist somit durch Kalzium-, Phosphor- und Knochenstoffwechselanomalien gekennzeichnet.

[0009] Vor kurzem wurden andere Aufgaben von Vitamin D aufgedeckt. So wurden in Zellen von verschiedenen Organen, die nicht an der Kalziumhomöostase beteiligt sind, spezifische Kernrezeptoren für 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ gefunden. Miller et al., Cancer Res. 52, 515–520 (1992), haben beispielsweise in der humanen Prostatakarzinom-Zelllinie LNCaP biologisch aktive, spezifische Rezeptoren für 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ nachgewiesen.

[0010] Berichte zeigen, dass bestimmte Vitamin-D-Verbindungen und -Analoga potente Inhibitoren maligner Zellproliferation und Induktoren/Stimulanzien von Zelldifferenzierung sind. Das US-Patent 4.391.802 von Suda et al. offenbart beispielsweise, dass 1 α -Hydroxyvitamin-D-Verbindungen, insbesondere 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und 1 α -Hydroxyvitamin D₃, starke antileukämische Wirkung aufweisen, da sie die Differenzierung von malignen Zellen (vor allem Leukämiezellen) zu nicht-malignen Makrophagen (Monozyten) induzieren, und zur Behandlung von Leukämie eingesetzt werden können. In einem weiteren Beispiel berichteten Skowronski et al., Endocrinology 136, 20–26 (1995), über antiproliferative und differenzierende Wirkungen von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und anderen Vitamin-D₃-Analoga auf Prostatakrebszelllinien.

[0011] Frühere Proliferationsstudien, wie beispielsweise die oben genannten, konzentrierten sich ausschließlich auf Vitamin-D₃-Verbindungen. Obwohl solche Verbindungen tatsächlich große Wirkung in der Differenzierung maligner Zellen in einer Kultur aufweisen können, ist ihr praktischer Nutzen als Mittel zu Behandlung von Krebs in der Differenzierungstherapie stark begrenzt, weil sie ebenso große Wirkung auf den Kalziumstoffwechsel haben. Bei den *in vivo* zur wirksamen Verwendung als antileukämische Wirkstoffe erforderlichen Dosen können dieselben Verbindungen aufgrund ihrer inhärenten kalzämischen Aktivität stark erhöhte und möglicherweise gefährliche Blutkalziumwerte verursachen. Mit anderen Worten ist die klinische Verwendung von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und anderen Vitamin-D₃-Analoga als Krebsbehandlungsmittel durch das Risiko von Hyperkalzämie ausgeschlossen oder stark beschränkt.

[0012] Ein weiterer Bereich, in denen Vitamin D eventuell eine Rolle spielt, ist die Modulation von Immunreaktionen (siehe beispielsweise das US-Patent 4.749.710 von Truitt et al.; das US-Patent 5.559.107 von Gates et al.; und die US-Patente 5.540.919., 5.518.725 und 5.562.910 von Daynes et al.) und Entzündungsreaktionen (siehe beispielsweise das US-Patent 5.589.471 von Hansen et al.).

[0013] In Anbetracht der unterschiedlichen biologischen Wirkungen von Vitamin D und seines Potentials als therapeutischer Wirkstoff sollten Verbindungen mit höherer spezifischer Aktivität und Wirkungsselektivität entwickelt werden, beispielsweise Vitamin-D-Verbindungen mit antiproliferativen und differenzierenden Wirkungen, die jedoch geringere kalzämische Aktivität aufweisen als therapeutische Mengen der bekannten Verbindungen oder Analoga von Vitamin D₃.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt neue 1 α -Hydroxyvitamin-D-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bereit:

D-Z (I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1 α -Hydroxyvitamin D-Gruppierung ist, D² eine 1 α -Hydroxyprävitamin-D-Gruppierung ist und D³ eine 1 α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1 α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist, die hierin nachher als Formeln (II), (III) bzw. (IV) beschrieben sind, und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte, verzweigte oder zyklische C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist. Die Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von bestimmten Erkrankungen und Störungen unter Verwendung solcher Verbindungen bereit. Solche Erkrankungen und Störungen umfassen (i) Hyperparathyreoidismus durch Senkung (oder Beibehaltung) von Nebenschilddrüsenhormon-Spiegeln; (ii) hyperproliferative Erkrankungen; (iii) Ungleichgewicht von Immunreaktionen; (iv) Entzündungserkrankungen; und (v) Knochenschwunderkrankungen.

[0015] Der oben genannte und andere Vorteile der vorliegenden Erfindung sind in einem ihrer Aspekte in einer Verbindung der Formel (I), die im Folgenden beschrieben wird, umgesetzt worden. Die Verbindung der Formel (I) ist eine Vitamin-D-Verbindung, die durch eine Doppelbindung an der C-25-Position der C-17-Seitenkette eines Vitamin D gekennzeichnet ist und die im Vergleich zu den aktiven Formen von Vitamin D₃ starke biologi-

sche Aktivität aber geringe kalzämische Aktivität aufweist. Vorzugsweise sind solche Verbindungen 1 α -hydroxylierte Prodrugs, die in vivo an der C-24-Position hydroxyliert sind, um 1,24-dihydroxylierte Verbindungen zu bilden.

[0016] Der Begriff „Vitamin-D-Verbindung“ bezeichnet hierin Verbindungen, welche die generische Struktur der Formel (I) aufweisen und hormonale Vitamin-D-Bioaktivität besitzen. Außerdem ist anzumerken, dass für die D-Hormone oft Kurzbezeichnungen verwendet werden, beispielsweise kann 1 α -Hydroxyvitamin D₂ einfach als 1 α -OH-D₂ bezeichnet werden.

[0017] In einem weiteren Aspekt umfasst die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer Vitamin-D-Verbindung der Formel (I) und einen pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten in einer Dosierungseinheit umfasst.

[0018] Die Behandlungsmethoden der vorliegenden Erfindung stellen Alternativen zu herkömmlichen Therapien mit dem 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder 1 α -Hydroxyvitamin D₃ dar; die Methoden sind dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) mit gleicher Bioaktivität aber viel geringerer Toxizität als bei diesen herkömmlichen Therapien bereitgestellt wird.

[0019] Weitere Vorteile und eine genauere Einschätzung der spezifischen Merkmale dieser Erfindung sind in den folgenden Abbildungen, der detaillierten Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen und den beiliegenden Ansprüchen zu entnehmen. Es ist offensichtlich, dass die Abbildungen nur zur Veranschaulichung und Beschreibung dienen und nicht als Definition der Grenzen der Erfindung zu verstehen sind.

KURZBESCHREIBUNG DER ABBILDUNGEN

[0020] Im Folgenden wird die als Beispiel angeführte bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die beiliegenden Abbildungen beschrieben, worin ähnliche Bezeichnungen sich auf ähnliche Elemente beziehen und wobei:

[0021] **Fig. 1** ein Beispiel eines Reaktionsschemas zur Herstellung eines 1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin D₂ ist.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft 1 α -Hydroxyvitamin-D-Verbindungen, die 1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin-D-Verbindungen und Analoga davon sind. Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung sind zur Verwendung in der Behandlung und Vorbeugung von bestimmten Krankheiten und Leiden besonders angepasst, wie beispielsweise von hyperproliferativen Erkrankungen, Hyperparathyreoidismus und bestimmten Immunreaktionszuständen. Solche Hyperproliferationsleiden umfassen Haut-, Brust-, Darm- und Prostatakrebs und Psoriasis. Hyperparathyreoidismusleiden umfassen primären und sekundären Hyperparathyreoidismus. Immunreaktionszustände umfassen Autoimmundiabetes, Multiple Sklerose und Abstoßung von Transplantaten. Demgemäß wird die vorliegende Erfindung nun unter Bezugnahme auf solche Bemühungen genauer beschrieben; Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung wird jedoch klar sein, dass solch eine Beschreibung der Erfindung nur als Beispiel dient und nicht als Einschränkung ihres Schutzmfangs zu betrachten ist.

[0023] Die 1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin-D-Verbindungen und Derivate davon finden als pharmazeutischen Wirkstoffe Verwendung. Diese Verbindungen sind geeignete Prodrugs für 1 α ,24-dihydroxylierte Vitamin-D-Verbindungen, da sie in vivo an der 24-Position hydroxyliert werden, um aktive Formen von Vitamin D zu bilden. Als Prodrugs umgehen diese wirksamen Verbindungen das wichtigste Problem in Zusammenhang mit intestinaler Vitamin-D-Rezeptorbindung, die intestinale Kalziumabsorption vermittelt, was im Vergleich zu bekannten Dosen bekannter aktiver Vitamin-D-Verbindungen, wie beispielsweise 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃, in verringrigerter oder keiner Hyperkalzämie resultiert.

[0024] In der folgenden Beschreibung des Verfahrens gemäß vorliegender Erfindung werden die Prozessschritte bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck durchgeführt, sofern nicht anders angegeben ist.

[0025] Die Begriffe „im Wesentlichen rein“ oder „im Wesentlichen frei“ beziehen sich hierin auf eine Reinheit von zumindest 90%. Der Begriff „im Wesentlichen weniger“ bezieht sich auf zumindest 25% weniger als die Vergleichssubstanz. Darüber hinaus bezeichnet der Begriff „Nieder-“ als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl, Fluoralkenyl oder Cycloalkyl eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Spezifische Beispiele für solche Kohlenwasserstoffgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Isopropenyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Cyclopropyl. Der Begriff „Kohlenwasserstoffgruppierung“ bezeichnet hierin ein Niederalkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niedercycloalkyl, d. h. eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₄-Kohlenwasserstoffgruppe. Außerdem bezieht sich der Begriff „äquivalente Position“, wie beispielsweise in C-24- oder einer äquivalenten Position, auf einen bestimmten Kohlenstoff in der C-17-Seitenkette einer Vitamin-D-Verbindung, worin dieser Kohlenstoff außer für die Homologierung der Seitenkette der C-24-Kohlenstoff wäre.

[0026] In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung neue 1 α -hydroxylierte Vitamin-D-Verbindungen und

Analoga davon bereit. Die Vitamin-D-Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, werden durch die allgemeine Formel (I) dargestellt:

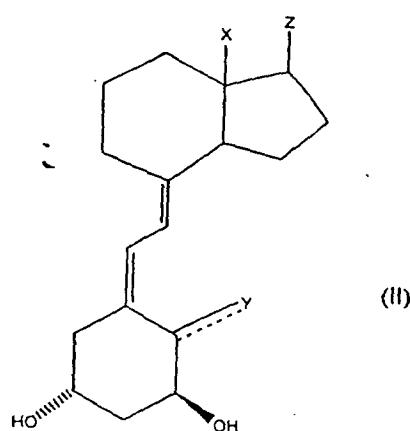
D-Z

(I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1 α -Hydroxyvitamin-D-Gruppierung ist, D² eine 1 α -Hydroxyprävitamin-D-Gruppierung ist und D³ eine 1 α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1 α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist, welche weiter unten in den Formeln (II), (III) bzw. (IV) beschrieben werden, und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte, verzweigte oder zyklische C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist, und worin die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist.

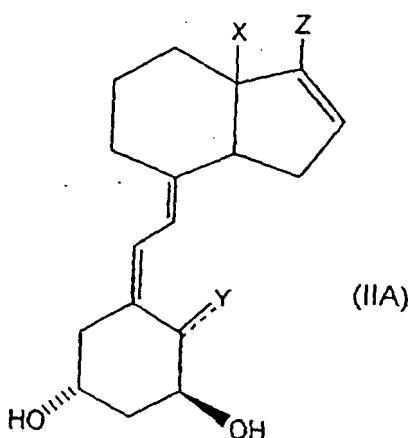
[0027] Es ist anzumerken, dass Prävitamin-D-Verbindungen die thermischen Isomere der entsprechenden Vitamin-D-Verbindungen sind, 1-Hydroxyprävitamin D₂ ist beispielsweise das thermische Isomer von 1-Hydroxyvitamin D₂, und in thermischem Gleichgewicht mit denselben vorkommen. Cholesterin- und Ergosterinverbindungen sind die bekannten Vorläufer in Biosynthese von Vitamin-D-Verbindungen.

[0028] D¹-Z ist vorzugsweise eine 1 α -Hydroxyvitamin-D-Verbindung, die durch die allgemeine Formel (II) gekennzeichnet ist:



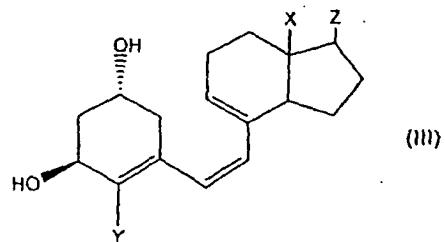
worin Z wie oben beschrieben ist; Y eine Methylengruppe ist, wenn die Bindung an Y eine Doppelbindung ist, oder eine Methylgruppe oder Wasserstoff ist, wenn die Bindung an Y eine Einfachbindung ist, d. h. wenn Y Wasserstoff ist, ist die Verbindung der Formel (II) eine 19-nor-Verbindung; und X Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist.

[0029] Ein weiteres Beispiel für die D¹-Z-Verbindung ist durch die folgende Formel (IIA) dargestellt:



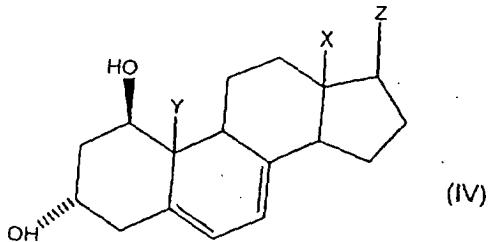
worin Z, X und Y wie oben definiert sind.

[0030] D²-Z ist eine 1 α -Hydroxyprävitamin-D-Verbindung der allgemeinen Formel (III):



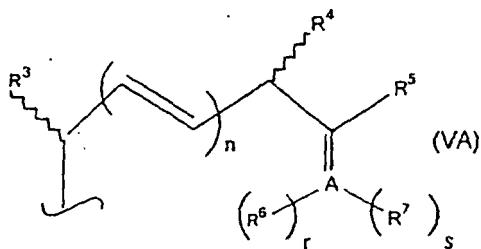
worin Z und X wie oben beschrieben sind und Y Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist.

[0031] D³-Z ist eine 1 α -Hydroxycholesterin- oder 1 α -Hydroxyergosterin-Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



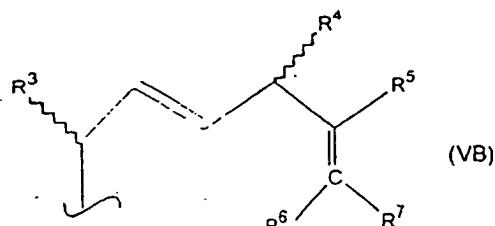
worin Z und X wie oben beschrieben sind und Y Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist.

[0032] Z, die C-17-Seitenkette, ist vorzugsweise durch die allgemeine Formel (VA) dargestellt:



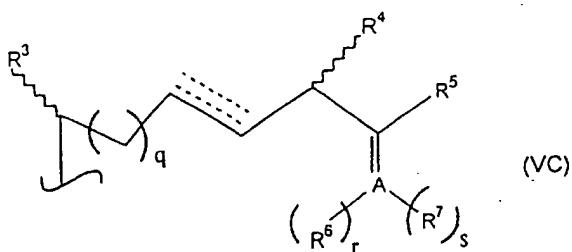
worin n eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r = 1 und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind. In Bezug auf die Bindung, auf die sich n bezieht, ist diese Bindung eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe.

[0033] Z umfasst beispielsweise eine Seitenkette, worin A Kohlenstoff ist, r und s = 1 sind und n = 1 ist, die durch die folgende Formel (VB) dargestellt ist:



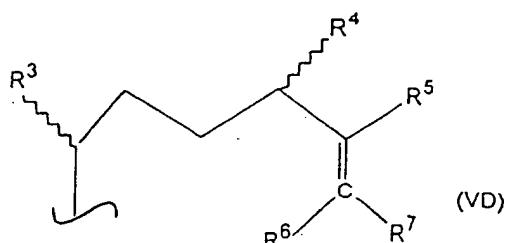
worin R³, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind und R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind.

[0034] Außerdem umfasst Z eine Seitenkette der folgenden Formel (VC):



worin eine punktierte Linie entlang der Seitenkette eine optionale zusätzliche C-C-Bindung darstellt; q = 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r = 1 ist und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 1 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind. In Bezug auf die optionalen C-C-Bindungen kann, wenn beispielsweise q = 0 ist, eine Einfach-, Doppel- oder Dreifachbindung zwischen C-22 und C-23 vorhanden sein. In Bezug auf die Gruppe, auf die sich q bezieht, ist diese Gruppe -CH₂-.

[0035] Z umfasst beispielsweise eine Seitenkette, worin q = 0 ist, A Kohlenstoff ist, r und s = 1 sind und die durch die folgende Formel (VD) dargestellt ist:



worin R³, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind.

[0036] Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (I) sind die 1 α -Hydroxyverbindungen, die Prodrugs für ein 1 α ,24-dihydroxyliertes Vitamin D sind. Beispiele für die Verbindungen der Formel (I) sind:

1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin D₂
 1 α -Hydroxy-25-oxo-Vitamin D₂
 1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin D₄
 1 α -Hydroxy-25-oxo-Vitamin D₄.

[0037] Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (III) sind die 1-Hydroxyprävitamin-D-Verbindungen, die Prodrugs und Isomere für ein 1 α ,24-dihydroxyliertes Vitamin D sind. Beispiele für die Verbindungen der Formel (III) sind:

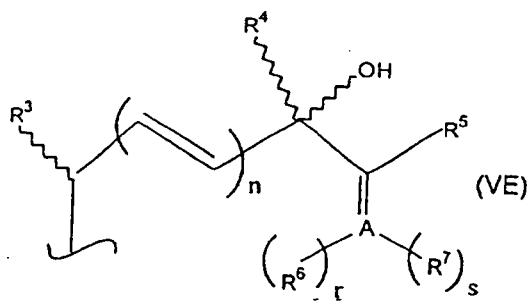
1 α -Hydroxy-25-en-Prävitamin D₂
 1 α -Hydroxy-25-oxo-Prävitamin D₂
 1 α -Hydroxy-25-en-Prävitamin D₄
 1 α -Hydroxy-25-oxo-Prävitamin D₄.

[0038] Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (IV) sind die 1-hydroxylierten Vorläuferverbindungen von Vitamin-D-Verbindungen, d. h. 1-hydroxylierte Cholesterin- oder Ergosterinverbindungen, die auch Prodrugs für 1 α ,24-dihydroxyliertes Vitamin D sind. Beispiele für die Verbindungen der Formel (IV) sind:

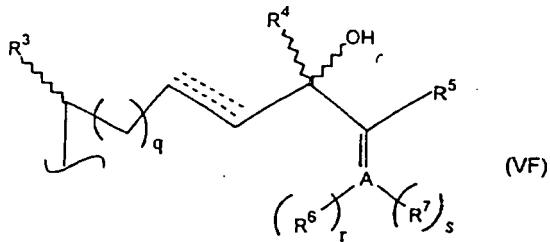
1 α -Hydroxy-24-methyl-25-en-cholesterin
 1 α -Hydroxy-25-en-ergosterin
 1 α -Hydroxy-24-methyl-25-oxo-cholesterin
 1 α -Hydroxy-25-oxo-ergosterin.

[0039] Es versteht sich, dass von diesen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die ein Chiralitätszentrum, beispielsweise in der C-17-Seitenkette bei C-20 oder C-24, aufweisen, beide Diastereomere (z. B. R und S) und deren Gemisch innerhalb des Schutzmfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

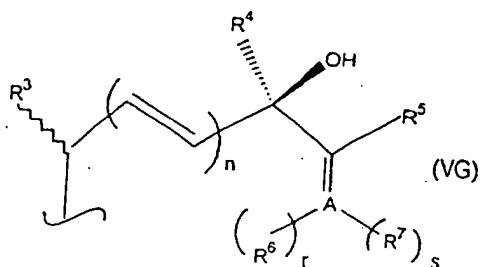
[0040] Die Verbindungen der Formel (I) sind, wenn sie in vivo verabreicht werden, an C-24 hydroxyliert. Eine 1 α ,24-hydroxylierte Verbindung gemäß vorliegender Erfindung weist beispielsweise eine Z-Seitenkette der Formel (VE)



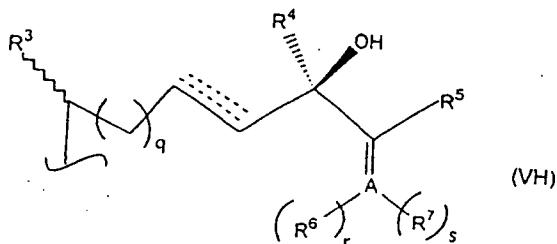
oder der Formel (VF)



auf, worin alle punktierten Linien, n, q, A und R-Gruppen wie oben definiert sind. Außerdem kann eine spezifische Stereoisomer-Konfiguration an der C-24- oder einer äquivalenten Position durch die Formel (VG)



oder die Formel (VH)



dargestellt sein, worin alle punktierten Linien, n, q, A und R-Gruppen wie oben definiert sind.

[0041] Die Verbindungen der Formel (I) können im Allgemeinen durch den als Beispiel angeführten und in **Fig. 1** dargestellten Reaktionsprozess hergestellt werden. Die Synthese ist durch die Kopplung der geeigneten und separat synthetisierten Seitenketteneinheit an den gewünschten vorher gebildeten Vitamin-D-Nucleus, der an C-22 eine entfernbarer Gruppe enthält, gekennzeichnet. Die erforderliche Seitenkette wird als Phenylphosphinderivat, d. h. als Wittig-Reagens (siehe beispielsweise White et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 759 (1993); Nishigaichi et al., Chem. Lett. 961 (1996), die beide durch Verweis hierin aufgenommen sind) oder als Phenylsulfonderivat, das in der Parallelanmeldung desselben Anmelders mit dem Titel „Method for Making Hydroxy-25-Ene-Vitamin D Compounds“, die durch Verweis hierin aufgenommen ist, hergestellt.

[0042] Genauer gesagt umfasst das Verfahren gemäß vorliegender Erfindung zur Herstellung der 1 α -hydroxylierten Verbindungen die Verwendung von Vitamin D₂ oder 1 α -Hydroxyvitamin D₂ als Ausgangsmaterial und die Bildung von 1 α -Hydroxy-25-en-Vitamin D₂.

[0043] Wie in **Fig. 1** dargestellt ist, wird 1 α -Hydroxyvitamin D₂ (1) mit SO₂ umgesetzt, und die Hydroxyfunktionalitäten an den C-3- und C-1-Positionen werden mit t-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol geschützt, um das Addukt-Zwischenprodukt (2) zu erhalten. Ozonolyse und Reduktion ergeben einen C-22-Alkohol (3) (siehe Manchand et al., J. Org. Chem. 60, 6574 (1995), durch Verweis hierin aufgenommen). SO₂-Verdrängung (NaHCO₃; EtOH), Isomerisierung (n. Acetylanthracen) und darauf folgende Oxidation unter

Einsatz der bekannten Swern-Oxidation ($(COCl)_2$; DMSO) ergibt den C-22-Aldehyd (4). Die Seitenkette wird durch Umsetzung des Aldehyds (4) mit dem Wittig-Reagens und Entfernung der Schutzgruppen durch ein geeignetes bekanntes Verfahren eingeführt, wodurch die 1α -Hydroxy-25-en-Vitamin-D₂-Verbindung (5) erhalten wird. Die oben genannte Parallelanmeldung beschreibt ein alternatives Phenylsulfoxiderivatverfahren.

[0044] Die Verbindungen der Formel (III) können im Allgemeinen durch die Verfahren aus **Fig. 1** hergestellt werden, worin die Prävitamin-Ausgangsmaterialien durch die in beispielsweise dem US-Patent 5.252.191 von Pauli et al.; dem US-Patent 5.035.783 von Goethals et al.; und dem US-Patent 4.388.243, die durch Verweis hierin aufgenommen sind, als Beispiele angeführten Reaktionsverfahren hergestellt werden können. Die 19-nor-Verbindungen der Formel (I) können im Allgemeinen durch die hierin als Beispiele angeführten Reaktionsverfahren hergestellt werden, wobei das Ausgangsmaterial durch das im US-Patent 5.710.294, das durch Verweis hierin aufgenommen ist, als Beispiel angeführte Umsetzungsverfahren hergestellt werden kann. Das in **Fig. 1** dargestellte Verfahren ist auch zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) geeignet, wobei die Cholesterin- oder Ergosterin-Ausgangsmaterialien im Handel erhältlich sind.

[0045] Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung können, im Vergleich zu den bekannten Analoga von aktiven Formen von Vitamin D₃, 1α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und 1α -Hydroxyvitamin D₃, mit verringerten Nebenwirkungen und geringer Toxizität als aktive Verbindungen in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden. Die Verbindungen sind vor allem für lokale, einschließlich topische, und systemische Behandlung und Prophylaxe von Leiden bei Mensch und Tier geeignet, die durch (i) abnormale Zellproliferation und/oder Zelldifferenzierung, wie beispielsweise Krebsarten, z. B. Haut-, Brust-, Darm- und Prostatakrebs, und dermatologische Leiden, z. B. Psoriasis; (ii) Ungleichgewicht des Immunsystems, wie beispielsweise Autoimmunerkrankungen, z. B. Multiple Sklerose und Diabetes, und Abstoßung von Transplantaten; (iii) abnormale Interleukin-1-Produktion, wie beispielsweise Entzündungsreaktionserkrankungen, z. B. rheumatoide Arthritis und Asthma; (iv) abnormale Parathormonproduktion, wie beispielsweise primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus; und (v) Verlust von Knochenmasse oder Knochenmineralgehalt gekennzeichnet sind.

[0046] Die 1-Hydroxyvitamin-D-Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung neigen weniger dazu und sind sogar unfähig, die unerwünschten Nebenwirkungen von Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie zu verursachen. Mit anderen Worten können die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung in Dosen verabreicht werden, in denen sie beispielsweise als antiproliferative Wirkstoffe und Zelldifferenzierungswirkstoffe agieren können, wenn sie malignen oder anderen hyperproliferativen Zellen ausgesetzt werden, ohne den Kalziumstoffwechsel wesentlich zu verändern. Durch diese Selektivität und Spezifität der Wirksamkeit sind die 1-Hydroxyvitamin-D-Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützliche und bevorzugte Wirkstoffe, um beispielsweise Hyperproliferation sicher zu hemmen und die Differenzierung von malignen oder hyperplastischen Zellen zu fördern. Die 1-Hydroxyvitamin-D-Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung heben somit Mängel der bekannten, oben beschriebenen aktiven Vitamin-D₃-Verbindungen auf und können als bevorzugte Wirkstoffe zur Überwachung und Behandlung von malignen Erkrankungen, wie beispielsweise Prostatakrebs oder benigner Prostatahyperplasie, Hauterkrankungen, wie beispielsweise Hautkrebs und Psoriasis, Brustkrebs und Darmkrebs, Immun- und Entzündungsreaktionserkrankungen und Hyperparathyreoidismus, eingesetzt werden. In Bezug auf letzteres sind die Analoga der Formel (I) beispielsweise wesentlich weniger toxisch als ihre Vitamin-D₃-Gegenstücke, wenn sie an Patienten mit Hyperparathyreoidismus verabreicht werden. Für Patienten, die orale Kalziumphosphatbindemittel verwenden, kann die Verabreichung der Analoga der Formel (II) in höheren Dosen, als sie mit Vitamin-D₃-Verbindungen möglich sind, größere Wirksamkeit erreichen als bisher in der Behandlung von Hyperparathyreoidismus möglich war.

[0047] Die pharmakologisch aktiven Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung werden nach herkömmlichen pharmazeutischen Verfahren verarbeitet, um medizinische Zusammensetzung zur Verabreichung an Patienten, beispielsweise Säugetiere einschließlich Menschen, herzustellen, beispielsweise in Gemischen mit herkömmlichen Arzneimittelträgern, wie z. B. pharmazeutisch annehmbare organische oder anorganische Trägersubstanzen, die keine schädliche Reaktion mit den aktiven Verbindungen aufweisen, und gegebenenfalls anderen therapeutischen Bestandteilen. Jeder geeignete Verabreichungsweg kann verwendet werden, um eine wirksame Dosis der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung bereitzustellen. So kann das Medikament beispielsweise oral, rektal, topisch, parenteral, intravenös, intramuskulär, subkutan, Okular, nasal, bukkal oder auf ähnliche Weise verabreicht werden.

[0048] Therapeutische und prophylaktische Zusammensetzungen sind solche, die für die verschiedenen hierin beschriebenen Verabreichungswege geeignet sind, obwohl der geeignete Weg in jedem Fall von der Art und Schwere des zu behandelnden Leidens und von der Art des aktiven Bestandteils abhängt. Die Zusammensetzungen werden am besten in Dosierungseinheiten bereitgestellt.

[0049] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger zur Verwendung in der Zusammensetzung und im Verfahren gemäß vorliegender Erfindung umfassen Wasser, Salzlösungen (z. B. Pufferlösungen), Alkohole, einschließlich Benzylalkoholen, Gummi arabicum, mineralische und pflanzliche Öle (z. B. Maisöl, Baumwollöl, Erdnussöl, Olivenöl, Kokosnussöl), Fischleberöle, Ölester, wie z. B. Polysorbat 80, Polyethylen- und Propylen-glykole, Gelatine, Kohlenhydrate (z. B. Lactose, Amylose oder Stärke), Magnesiumstearat, Talk, Kieselsäure,

viskoses Paraffin, Fettsäuremonoglyceride und -diglyceride, Pentaerythritolfettsäureester, Hydroxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon usw., sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0050] Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert und, falls gewünscht, mit Hilfsstoffen, wie beispielsweise Schmierstoffen, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Benetzungsmitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Puffern, Farbstoffen und Geschmacksstoffen, vermischt werden. Wird ein fester Träger verwendet, können die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung in Tabletten, Kapseln, Pulvern, Zäpfchen oder Pastillen dosiert werden. Wird ein flüssiger Träger verwendet, sind Weichgelatinekapseln, transdermale Pflaster, Aerosol-Sprays, topische Cremen, Sirupe oder flüssige Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen als Dosierungsform geeignet.

[0051] 1-Hydroxyprävitamin D wird jedoch am besten mit Trägern, wie beispielsweise Stärke, Lactose oder Amylose, dosiert, die keine schädlichen Reaktionen mit den aktiven Verbindungen aufweisen. Die Zubereitungen können in Tabletten-, Kapsel-, Pulver- und Pastillenform hergestellt werden. Egal welches Zubereitungsverfahren eingesetzt wird, wichtig ist, dass die Zubereitung keinen Lösungsmitteln und keiner Hitze ausgesetzt wird, da 1-Hydroxyprävitamin D unter solchen Bedingungen häufig in 1-Hydroxyvitamin D übergeführt wird, d. h. die Verbindungen der Formel (III) werden vorzugsweise in lösungsmittelfreier, kristalliner, hitzebeständiger Form hergestellt. Da Hitze und Lösungsmittel vermieden werden müssen, ist das bevorzugte Verfahren zur Herstellung von Tabletten Trockengranulierung.

[0052] Zur parenteralen Verabreichung sind vor allem injizierbare, sterile Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, einschließlich Zäpfchen, geeignet. Auch Ampullen eignen sich bequem zur Dosierung. Die Dosis der Analoga gemäß vorliegender Erfindung bei parenteraler Verabreichung beträgt im Allgemeinen etwa 1 bis 30 µg 1- bis 3-mal wöchentlich.

[0053] Wie oben erwähnt, sind zur enteralen Verabreichung vor allem Tabletten, Dragees, Flüssigkeiten, Tropfen, Zäpfchen oder Kapseln geeignet. Ein Sirup, Elixier oder dergleichen, in dem ein gesüßtes Vehikel enthalten ist, kann auch verwendet werden.

[0054] Zur rektalen Verabreichung werden Verbindungen zu einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einer Zäpfchenbasis, wie beispielsweise Kakaoöl oder andere Triglyceriden, verarbeitet. Um die Lagerfähigkeit zu verlängern, umfasst die Zusammensetzung vorzugsweise ein Antioxidans, wie beispielsweise Ascorbinsäure, butyliertes Hydroxyanisol oder Hydrochinon.

[0055] Zur topischen Verabreichung werden auch nicht-spraybare Formen, viskose bis halbfeste oder feste Formen verwendet, die einen mit topischer Anwendung verträglichen Träger umfassen und vorzugsweise eine größere dynamische Viskosität als Wasser aufweisen. Geeignete topische Zubereitungen umfassen transdermale Vorrichtungen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Aerosole, Cremen, Wundsalben, Linimente, Salben, Lotionen, Puder und dergleichen, die, falls gewünscht, sterilisiert oder mit Hilfsstoffen, wie beispielsweise Konservierungsmitteln usw., vermischt werden können.

[0056] Die Größe einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung variiert je nach Art oder Schwere des zu behandelnden Leidens und je nach Zusammensetzung und Verabreichungsweg. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß vorliegender Erfindung werden vorzugsweise oral verabreicht.

[0057] Im Allgemeinen beträgt die tägliche Dosis der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung etwa 0,025 bis etwa 7,5 nmol/kg Körpergewicht des Patienten, vorzugsweise etwa 0,025 bis etwa 1 nmol/kg. Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung werden üblicherweise in Dosierungseinheiten in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger bereitgestellt. Normalerweise werden die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung in Dosierungseinheiten von etwa 0,25 bis etwa 50,0 µg in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger bereitgestellt. Die Dosierung der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung beträgt im Allgemeinen etwa 3,5 µg bis etwa 1.000 µg/Woche, vorzugsweise etwa 10 µg bis etwa 500 µg/Woche.

[0058] Zur Behandlung von hyperproliferativen Leiden, wie beispielsweise Krebs und Psoriasis, beträgt die entrale Dosis der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung etwa 1 nmol bis etwa 100 nmol pro Dosierungseinheit; für Hyperparathyreoidismus etwa 0,5 nmol bis 50 nmol pro Dosierungseinheit; zur Behandlung von Entzündungserkrankungen etwa 1 nmol bis 150 nmol pro Dosierungseinheit; zur Modulation einer Immunreaktion etwa 1 nmol bis 150 nmol pro Dosierungseinheit. Somit beträgt die wirksame tägliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten etwa 0,01 µg/kg/Tag bis etwa 3,0 µg/kg/Tag.

[0059] Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung werden außerdem erkennen, dass solche Dosierungen in Form von Depotpräparaten zur Langzeit-, verzögerten oder gesteuerten Abgabe, wie beispielsweise in Form eines Liposomabgabesystems, in Form von Polysacchariden mit einem langsamen Abgabemechanismus, in Form von salistischen oder anderen Polymerimplantaten oder Mikrokügelchen sowie in Form von Zubereitungen, in denen der aktive Bestandteil beispielsweise durch Mikroeingekapselung, eine darmlösliche Beschichtung, Mehrfachbeschichtung usw. mit einer oder mehreren unterschiedlich abbaubaren Überzügen geschützt ist, wobei solche Mittel eine kontinuierliche Dosierung von darin enthaltenen Zusammensetzung ermöglichen, vorliegen können. Eine darmlösliche Beschichtung ist beispielsweise resistent gegenüber Auflösung in Magensaften. Außerdem ist es möglich, den aktiven Bestandteil gefrierzutrocknen und das erhaltene gefriergetrocknete

Produkt beispielsweise zur Herstellung von Injektionen zu verwenden.

[0060] Natürlich variieren die jeweils in einem bestimmten Fall bevorzugten Mengen eines aktiven Analogs je nach der verwendeten Verbindung, der formulierten Zusammensetzungen, der Verabreichungsart und den zu behandelnden Stellen. Die Dosierungen können nach herkömmlichen Überlegungen bestimmt werden, beispielsweise durch einen üblichen Vergleich zwischen den unterschiedlichen Aktivitäten der jeweiligen Verbindungen und eines bekannten Wirkstoffs, z. B. mithilfe einer geeigneten herkömmlichen pharmakologischen Arbeitsvorschrift.

[0061] Die für einen bestimmten Patienten geeigneten Dosen hängen von einer Reihe von Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der jeweiligen verwendeten Verbindung, vom Alter, vom Körpergewicht, vom allgemeinen Gesundheitszustand, vom Geschlecht des Patienten, von der Ernährung, von der Verabreichungszeit und -art, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit und von anderen, in Kombination eingesetzten Medikamenten und der Schwere des jeweiligen Leidens, gegen das sich die Therapie richtet.

[0062] Wie hierin weiter oben beschrieben wurde, werden die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung vorzugsweise in einer oralen Dosisformulierung an einen Menschen (oder ein Tier) verabreicht. Wenn eine Verbindung gemäß vorliegender Erfindung vor der oralen Dosisformulierung abgegeben wird, geht diese vom Darm in das Blut über. Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung durchlaufen dann eine Hydroxylierung an der 1 α -Position des D-Rings der Vitamin-Ringstruktur, wodurch eine aktive Form der Vitamin-D-Verbindung bereitgestellt wird, die 1 α ,24-dihydroxyliert ist. In Bezug auf die Verbindungen der Formel (I) ist wenig oder keine First-Pass-Wechselwirkung mit den intestinalen Vitamin-D-Rezeptoren zu erwarten, wodurch wenig oder keine Stimulierung von intestinaler Kalziumabsorption ausgelöst wird. Im Fall der 1-Hydroxyprävitamin-D-Verbindungen der Formel (III) werden diese, da diese Verbindungen durch die Kerntemperatur des Menschen oder Tiers erwärmt werden, in das entsprechende 1-Hydroxyvitamin D übergeführt, das dann 24-hydroxyliert wird, um die 1,24-Dihydroxyverbindungen zu bilden. Außerdem ist anzumerken, dass 1 α -Hydroxyprävitamin-D-Verbindungen vor thermischer und metabolischer Aktivierung nicht mit den intestinalen Vitamin-D-Rezeptoren interagieren und somit keine intestinale First-Pass-Kalziumabsorption auslösen.

[0063] Die Dosierungsformen können auch Adjuvantien sowie andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten oder mehr als eine der hierin angeführten Verbindungen als Gemisch umfassen.

[0064] Somit betrifft ein weiterer Aspekt innerhalb des Schutzmfangs der vorliegenden Erfindung die Verabreichung wirksamer Dosen der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung zusammen mit der Verabreichung anderer Hormone oder Wirkstoffe, die sich bei der Behandlung und Vorbeugung von hierin beschriebenen Erkrankungen und Leiden als wirksam herausgestellt haben.

[0065] Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung werden beispielsweise geeigneterweise zusammen mit Wirkstoffen verabreicht, die bekannterweise Knochenerkrankungen oder -leiden lindern. Solche Knochenwirkstoffe umfassen konjugierte Östrogene oder ihre Äquivalente, Antiöstrogene, Calcitonin, Bisphosphonate, Kalziumergänzungen, Kalziumrezeptoragonisten, Cobalamin, Pertussis-Toxin, Bor, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und andere Knochenwachstumsfaktoren, wie beispielsweise den Transformierenden Wachstumsfaktor Beta, Activin oder ein morphogenetisches Knochenprotein. Mögliche Dosen für bestimmte dieser gemeinsam verabreichten Wirkstoffe sind in Tabelle 1 angeführt.

TABELLE 1

Mögliche orale Dosen für verschiedene Wirkstoffe, die gemeinsam mit 1 α -Hydroxyvitamin D₂ verabreicht werden

Wirkstoff	Dosisbereiche		
	allgemein	bevorzugt	ideal
Konjugierte Östrogene oder Äquivalente (mg/Tag)	0,3 - 5,0	0,4 - 2,4	0,6 - 1,2
Natriumfluorid (mg/Tag)	5 - 150	30 - 75	40 - 60
Calcitonin (IU/Tag)	5 - 800	25 - 500	50 - 200
Kalziumrezeptoragonisten (mg/Tag)	4 - 1.000	20 - 800	50 - 60
Bisphosphonate (μ g/Tag)	50 - 20.000	100 - 15.000	250 - 10.000
Kalziumergänzungen (μ g/Tag)	250 - 2.500	500 - 1.500	750 - 1.000
Cobalamin (μ g/Tag)	5 - 200	20 - 100	30 - 50
Pertussis-Toxin (mg/Tag)	0,1 - 2.000	10 - 1.500	100 - 1.000
Bor (mg/Tag)	0,10 - 3.000	1 - 250	2 - 100

[0066] Antiöstrogene, wie beispielsweise TamofixenTM, sind ebenfalls bekannte Knochenwirkstoffe und anti-proliferative Wirkstoffe und können zusammen mit den 1 α -Hydroxyvitamin-D- und 1 α -Hydroxyprävitamin-D-Verbindungen gemäß vorliegender Erfahrung eingesetzt werden.

[0067] Obwohl sich die oben genannten Beispiele auf orale Verabreichung beziehen, versteht es sich, dass die Kombinationen von Wirkstoffen auch auf andere Weise verabreicht werden können, beispielsweise intranasal, transdermal, intrarektal, intravaginal, subkutan, intravenös und intramuskulär.

[0068] Außerdem stellt die vorliegende Erfahrung die gemeinsame Verabreichung der Verbindungen gemäß vorliegender Erfahrung mit bekannten zytotoxischen Wirkstoffen bereit. Solche Wirkstoffe umfassen Estramustinphosphat, Prednimustin, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Melphalan, Hydroxyharnstoff, Mitomycin, Idarubicin, Methotrexat, Adriamycin und Daunomycin. Es ist zu erwarten, dass ein 1 α -Hydroxyvitamin D gemäß vorliegender Erfahrung, das in Kombination mit verschiedenen Krebsbehandlungsmitteln verwendet wird, eine bedeutend erhöhte zytotoxische Wirkung auf Krebszellen aufweist, wodurch eine verbesserte therapeutische Wirkung erzielt wird. Vor allem weil mit den oben genannten Kombinationen mit Vergleich zu Behandlungsformen, bei denen die Medikamente alleine eingesetzt werden, bei geringerer Konzentration des Krebsbehandlungsmittels stärkere wachstumshemmende Wirkung erzielt wird, besteht die Möglichkeit, eine Therapie bereitzustellen, bei der unerwünschte Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem Krebsbehandlungsmittel im Vergleich zu normalen Behandlungen mit dem Krebsbehandlungsmittel, das alleine und in größeren Dosen eingesetzt wird, bedeutend verringert werden können. Mögliche Dosisbereiche dieser gemeinsam verabreichten zweiten Krebsbehandlungsmittel betragen etwa 0,1 bis 1 μ g/kg/Tag.

[0069] Die Verbindungen gemäß vorliegender Erfahrung sind auch zur gemeinsamen Verabreichung mit bekannten entzündungshemmenden Wirkstoffen geeignet. Solche Wirkstoffe umfassen sowohl steroidale (z. B. Corticosteroide) als auch nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (z. B. Salicylate, Naproxen). Es ist zu erwarten, dass eine Verbindung gemäß vorliegender Erfahrung in Kombination mit diesen verschiedenen entzündungshemmenden Medikamenten zu bedeutend erhöhter entzündungshemmender Aktivität führen kann, wodurch stärkere therapeutische Wirkung bereitgestellt werden kann.

[0070] Der Schutzmfang der vorliegenden Erfahrung umfasst auch die gemeinsame Verabreichung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfahrung mit bekannten Wirkstoffen zur Erhöhung der Immunreaktion. Solche Wirkstoffe umfassen die Cyclosporine, DHEA und DHEA-Derivate, wie beispielsweise DHEA-Sulfat, 16 α -Brom-DHEA, 7-Oxo-DHEA, 16 α -Brom-DHEA-sulfat und 7-Oxo-DHEA-sulfat. Außerdem ist zu erwarten, dass eine Verbindung gemäß vorliegender Erfahrung in Kombination mit diesen verschiedenen Immunreaktionen erhöhenden Medikamenten zu bedeutend erhöhter Immunmodulationsaktivität führen kann, wodurch stärkere therapeutische Wirkung bereitgestellt wird.

[0071] Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand einiger Beispiele genauer erläutert, die nicht zur Einschränkung des Schutzmfangs der vorliegenden Erfindung dienen.

Beispiel 1: In-vivo-Bildung von $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ aus $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$

[0072] $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ wurde (entweder oral oder als intraperitoneale Ergänzung) an Ratten mit Vitamin-D-Mangel verabreicht. Lipidextrakte des Plasmas wurden hergestellt und die Metabolite durch das weiter unten beschriebene Verfahren nach Strugnell et al., Biochem. J. 310, 233–241 (1995), (durch Verweis hierin aufgenommen) gereinigt, um herkömmliche biologische $1\alpha,24$ -dihydroxylierte Vitamin-D₂-Verbindungen herzustellen.

[0073] Herkömmliches biologisches $1\alpha,24(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ wurde in vitro aus $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ synthetisiert, indem 10 µg $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ in einem Kolben, der 5 ml aus Hühnern mit Vitamin-D-Mangel hergestellte 20% Nierenhomogenate enthielt, inkubiert wurden. Das Produkt dieser Umsetzung wurde durch HPLC isoliert und durch Massenspektrometrie identifiziert. In den Lipidextrakten des Plasmas von den Ratten mit Vitamin-D-Mangel, denen $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ verabreicht wurde, wanderte ein isolierter Metabolit auf einer HPLC gemeinsam mit dem herkömmlichen $1\alpha,24(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$.

Beispiel 2: In-vivo-Bildung von $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ aus $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$

[0074] Männliche Wanderratten wurden auf Vitamin-D-arme Diät mit normalem Kalziumgehalt (0,47%) gesetzt. Nach vier Wochen wurden die Ratten in zwei Gruppen geteilt und erhielten oral entweder $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$ (0,25 µg/kg) in einem Vehikel, wie beispielsweise Lactose, oder das Vehikel alleine (Kontrolle). Vier Stunden nach der Verabreichung wurden die Ratten getötet, und ihr Gehalt an $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ im Blut wurde unter Verwendung eines herkömmlichen Verfahrens gemessen.

[0075] Dieses Verfahren zeigte, dass der Gehalt an $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ im Blut bedeutend erhöht war.

Beispiel 3: Bildung von $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ bei an Osteoporose leidenden Frauen, denen $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ verabreicht wurde

[0076] Frauen, die an Osteoporose litten, wurden eine Woche lang täglich Dosen von 25 µg/Tag $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-D}_2$ verabreicht. Dann wurde ihnen Blut abgenommen, das auf den Metaboliten $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ analysiert wurde. Ein Lipid wurde aus dem Blut extrahiert, und der Metabolit wurde durch HPLC-Standardverfahren gereinigt und mithilfe des Radiorezeptor-Assays von Incstar (Stillwater, Minnesota, USA) quantifiziert. Einen Tag nach der letzten 25 µg-Dosis zeigten die Ergebnisse, dass ein bedeutender Gehalt an $1\alpha,24(\text{S})-(\text{OH})_2-25\text{-en-D}_2$ im Blut vorhanden war.

Beispiel 4: Behandlung von Osteoporose mit $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$

[0077] Eine klinische Studie an ambulanten postmenopausalen Osteoporosepatientinnen im Alter zwischen 55 und 75 Jahren wurde durchgeführt. Die Studie umfasste bis zu 120 Patientinnen, die willkürlich in drei Behandlungsgruppen geteilt wurden, und dauerte 24 Monate. Zwei der Behandlungsgruppen erhielten konstante, oral verabreichte Dosen von $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$ (u.i.d.; zwei unterschiedliche Dosen über 5,0 µg/Tag), und die andere Gruppe erhielt ein entsprechendes Placebo. Alle Patientinnen behielten normale Kalziumaufnahme durch die Ernährung bei (500 bis 800 mg/Tag) und verwendeten keine Kalziumergänzungen. Die Wirksamkeit wurde durch Vergleiche vor und nach der Behandlung von (a) der Knochenmineralgehalte im gesamten Körper, in der Speiche, im Oberschenkelknochen und/oder in der Wirbelsäule der Patienten, bestimmt durch Röntgenabsorptiometrie (DEXA), (b) Knochenbiopsien des Beckenkamms und (c) Bestimmungen von Serum-Osteocalcin bewertet. Die Sicherheit wurde durch Vergleiche der Hydroxyprolinexkretion durch Urin, Serum- und Urinkalziumwerte, Creatininausscheidung, Blutharnstoffstickstoff und andere Routinebestimmungen bewertet.

[0078] Diese Untersuchung zeigte, dass Patientinnen, denen oral $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$ verabreicht worden war, im gesamten Körper, in der Speiche, im Oberschenkelknochen und/oder in der Wirbelsäule bedeutend höhere Knochendichte aufweisen als Patientinnen, die das Placebo erhielten. Die behandelten Patientinnen wiesen auch einen bedeutenden Anstieg an Serum-Osteocalcin auf. Knochenbiopsien von den behandelten Patientinnen zeigten, dass $1\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$ die normale Knochenbildung stimuliert. Die überwachten Sicherheitsparameter bestätigten einen unbedeutenden Anstieg von Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie oder anderen Stoffwechselstörungen durch $1\alpha\text{-OH-}25\text{-en-präD}_2$.

Beispiel 5: Präventive Behandlung von Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter Verwendung von 1α -OH-25-en-D₂

[0079] Eine klinische Studie an ambulanten postmenopausalen Osteoporosepatientinnen im Alter zwischen 55 und 75 Jahren wurde durchgeführt. Die Studie umfasste bis zu 120 Patientinnen, die willkürlich in drei Behandlungsgruppen geteilt wurden, und dauerte 24 bis 36 Monate. Zwei der Behandlungsgruppen erhielten konstante Dosen von 1α -OH-25-en-D₂ (u.i.d.; zwei unterschiedliche Dosen von oder über 5,0 µg/Tag), und die andere Gruppe erhielt ein entsprechendes Placebo. Alle Patientinnen behielten normale Kalziumaufnahme durch die Ernährung bei (500 bis 800 mg/Tag) und verwendeten keine Kalziumergänzungen. Die Wirksamkeit wurde durch Vergleiche (a) der Kalziumretention im gesamten Körper und (b) der Knochenmineraldichte in der Speiche und in der Wirbelsäule, bestimmt durch Doppel-Photon-Absorptiometrie (DPA) oder Doppel-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DEXA), vor und nach der Behandlung bewertet. Die Sicherheit wurde durch Vergleiche der Hydroxyprolinexkretion durch Urin, Serum- und Urinkalziumwerte, Creatininausscheidung, Blutharnstoffstickstoff und andere Routinebestimmungen bewertet.

[0080] Die Ergebnisse zeigten, dass Patientinnen, die mit 1α -OH-25-en-D₂ behandelt worden waren, bedeutend höhere Kalziumwerte im gesamten Körper und bedeutend höhere Knochendichte in der Speiche und in der Wirbelsäule aufweisen als Patientinnen, die mit dem Placebo behandelt worden waren. Die überwachten Sicherheitsparameter bestätigten einen unbedeutenden Vorfall von Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie oder anderen Stoffwechselstörungen durch die 1α -OH-25-en-D₂-Therapie.

Beispiel 6: Behandlung von Psoriasis mit 1α -OH-25-en-D₂

[0081] Eine 1α -OH-25-en-D₂ enthaltende, orale Dosiszubereitung wird in einer Doppelblindstudie auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von (Kontakt- und ektopischer) Dermatitis bewertet. Die bewertete Zubereitung enthielt 100 bis 200 g 1α -OH-25-en-D₂. Die Kontrollzubereitung war identisch, mit der Ausnahme, dass sie das 1α -OH-25-en-D₂ nicht enthielt. Die Patienten wurden in einem Ambulatorium behandelt und in eine Versuchs- und Kontrollpopulation geteilt. Die Patienten sollten das Medikamente ein Mal täglich, vor dem Frühstück, einnehmen.

[0082] Bei jedem Patienten (Versuchs- und Kontrollgruppe) wurde eine Hautstelle mit einer Läion ausgewählt, die normalerweise durch Kleidung bedeckt ist, und die Patienten sollten diese zur Untersuchung ausgewählten Hautstellen keiner Sonne aussetzen. Die Läsionsstelle wurde bewertet und registriert, und die Läsionen(n) wurde(n) fotografiert. Relevante Details des Fotografieverfahrens wurden ebenfalls registriert, so dass sie reproduziert werden konnten, als die Läsionen das nächste Mal fotografiert wurden (Distanz, Blendenöffnung, Winkel, Hintergrund usw.).

[0083] Erytheme, Abschuppungen und Dicke wurden wöchentlich von einem Arzt bewertet. Die Endbewertung wird üblicherweise am Ende einer vier- bis sechswöchigen Behandlung durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine tägliche orale Verabreichung von 1α -OH-25-en-D₂ Erytheme, Abschuppungen und die Dicke im Vergleich zu den Kontrollpatienten bedeutend reduzierte.

Beispiel 7: Behandlung von Psoriasis mit 1α -OH-25-en-präD₂

[0084] Eine 1α -OH-25-en-präD₂ enthaltende, orale Dosiszubereitung wird in einer Doppelblindstudie auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von (Kontakt- und ektopischer) Dermatitis bewertet. Die bewertete Zubereitung enthielt 10,0 bis 20,0 µg 1α -OH-25-en-präD₂. Die Kontrollzubereitung war identisch, mit der Ausnahme, dass sie das 1α -OH-25-en-präD₂ nicht enthielt. Die Patienten wurden in einem Ambulatorium behandelt und in eine Versuchs- und Kontrollpopulation geteilt. Die Patienten sollten das Medikamente ein Mal täglich, vor dem Frühstück, einnehmen.

[0085] Bei jedem Patienten (Versuchs- und Kontrollgruppe) wurde eine Hautstelle mit einer Läion ausgewählt, die normalerweise durch Kleidung bedeckt ist, und die Patienten sollten diese zur Untersuchung ausgewählten Hautstellen keiner Sonne aussetzen. Die Läsionsstelle wurde bewertet und registriert, und die Läsionen(n) wurde(n) fotografiert. Relevante Details des Fotografieverfahrens wurden ebenfalls registriert, so dass sie reproduziert werden konnten, als die Läsionen das nächste Mal fotografiert wurden (Distanz, Blendenöffnung, Winkel, Hintergrund usw.).

[0086] Erytheme, Abschuppungen und Dicke wurden wöchentlich von einem Arzt bewertet. Die Endbewertung wird üblicherweise am Ende einer vier- bis sechswöchigen Behandlung durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine tägliche orale Verabreichung von 1α -OH-25-en-präD₂ Erytheme, Abschuppungen und die Dicke im Vergleich zu den Kontrollpatienten bedeutend reduzierte.

Beispiel 8: Behandlung von Prostatakrebs mit 1α -OH-25-en-D₂

[0087] Patienten mit fortgeschrittenem, Androgen-unabhängigem Prostatakrebs nahmen an einer offenen Studie mit 1α -OH-25-en-D₂ teil. Geeignete Patienten waren zumindest 40 Jahre alt, wiesen histologische Beweise von Adenocarcinomen an der Prostata auf und litten an einer progressiven Erkrankung, die vorher auf (eine) hormonelle Behandlungen angesprochen hatte. Die Studie begann mit einer 26-wöchigen oralen Therapie mit 1α -OH-25-en-D₂, wobei jeglicher Einsatz von vorher verwendeten Kalziumergänzungen, Vitamin-D-Ergänzungen und Vitamin-D-Hormonersatztherapien unterbrochen wurde. Während der Behandlung wurden die Patienten in regelmäßigen Intervallen auf (1) Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphaturie und andere Toxizitäten, (2) Beweise für Veränderungen im Fortschreiten der metastatischen Erkrankung; und (3) Einhaltung der vorgeschriebenen Medikamentendosis untersucht.

[0088] Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt. Während der ersten Phase wurde die maximal verträgliche, orale tägliche Dosis (MTD) von 1α -OH-25-en-D₂ durch Verabreichung immer höherer Dosen an aufeinanderfolgende Patientengruppen bestimmt. Alle Dosen wurden am Morgen vor dem Frühstück verabreicht. Die erste Patientengruppe wurde mit 25,0 µg 1α -OH-25-en-D₂ behandelt. Darauffolgende Patientengruppen wurden mit 50,0, 75,0 und 100,0 µg/Tag behandelt. Die Verabreichung wurde während des gesamten Verlaufs der Studie ohne Unterbrechung fortgesetzt, es sei denn der Serumkalziumwert stieg über 11,6 mg/dl oder eine andere Toxizität 3. oder 4. Grades trat auf, denn in diesem Fall wurde die Verabreichung zurückgestellt, bis die toxische(n) Wirkungen verschwunden waren, und dann mit 10,0 µg weniger wieder aufgenommen.

[0089] Ergebnisse der ersten Phase der Studie zeigten, dass die maximal verträgliche tägliche Dosis für 1α -OH-25-en-D₂ über 25,0 µg/Tag liegt, d. h. 10- bis 50-mal höher als mit 1α , 25 -(OH)₂-D₃ erreicht werden kann. Analysen von Blutproben, die den teilnehmenden Patienten in regelmäßigen Abständen abgenommen wurden, zeigten, dass der Gehalt an zirkulierendem $1,24$ (S)-(OH)₂-25-en-D₂ proportional mit der verabreichten Dosis ansteigt und bei den höchsten Dosen auf Maximalwerte ansteigt, die weit über 100 pg/ml liegen, und dass der Gehalt an zirkulierendem 1α , 25 -(OH)₂-D₃ zurückgeht, häufig auf nicht mehr detektierbare Werte. Der Serum- und Urinkalziumwert stiegen in Abhängigkeit von der Dosis. Patienten, die zumindest sechs Monate lang mit der maximal verträglichen täglichen Dosis 1α -OH-25-en-D₂ behandelt worden waren, berichteten, dass Knochenschmerzen in Zusammenhang mit der metastatischen Erkrankung bedeutend zurückgegangen waren.

[0090] Während der zweiten Phase wurden Patienten 24 Monate lang mit 0,5- und 1,0-mal der maximal verträglichen täglichen Dosis 1α -OH-25-en-D₂ behandelt. Nach ein und zwei Jahren Behandlung zeigten CAT-Scans, Röntgenuntersuchungen und Knochenscans, die zu Bewertung des Fortschreitens der metastatischen Erkrankung durchgeführt wurden, bei vielen Patienten, die mit geringeren Dosen behandelt worden waren, eine Stabilisierung oder eine teilweise Remission der Erkrankung und bei vielen Patienten, die mit höheren Dosen behandelt worden waren, eine Stabilisierung oder eine teilweise oder komplett Remission der Erkrankung auf.

Beispiel 9: Behandlung von Prostatakrebs mit 1α -OH-25-en-präD₂

[0091] Die Studie von Beispiel 8 wurde mit der Vitamin-D-Verbindung 1α -OH-25-en-präD₂ wiederholt. Die Ergebnisse der Phase 1 zeigten, dass Patienten, die zumindest sechs Monate lang mit der maximal verträglichen täglichen Dosis 1α -OH-25-en-präD₂ behandelt worden waren, berichteten, dass Knochenschmerzen in Zusammenhang mit der metastatischen Erkrankung bedeutend zurückgegangen waren. Die Ergebnisse der Phase 2 zeigten, dass, nach zwei Jahren, CAT-Scans, Röntgenuntersuchungen und Knochenscans, die zu Bewertung des Fortschreitens der metastatischen Erkrankung durchgeführt wurden, bei vielen Patienten, die mit geringeren Dosen behandelt worden waren, eine Stabilisierung oder eine teilweise Remission der Erkrankung und bei vielen Patienten, die mit höheren Dosen behandelt worden waren, eine Stabilisierung oder eine teilweise oder komplett Remission der Erkrankung zeigten.

Beispiel 10: Behandlung von älteren Personen mit erhöhten Blut-PTH-Werten aufgrund von sekundärem Hyperparathyreoidismus mit 1α -OH-25-en-D₄

[0092] Eine zwölfmonatige, klinische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde mit vierzig Personen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus durchgeführt. Die ausgewählten Patienten waren zwischen 60 und 100 Jahren alt und wiesen eine Vorgeschichte von sekundärem Hyperparathyreoidismus auf. Die Patienten litten auch an Schenkelhalsosteopenie (Knochenmineraldichte des Schenkelhalses $\leq 0,70$ g/cm²).

[0093] Alle Patienten durchliefen einen sechswöchigen Kontrollzeitraum, nach dem sie willkürlich in zwei Behandlungsgruppen geteilt wurden: eine Gruppe erhielt eine konstante Dosis von 15 µg/Tag 1α -OH-25-en-D₄, und die andere Gruppe erhielt ein entsprechendes Placebo. Beide Gruppen behielten normale Kalziumaufnahme durch die Ernährung bei und verwendeten keine Kalziumergänzungen. Die Wirksamkeit wurde durch Ver-

gleiche der beiden Patientengruppen in Bezug auf (a) intakte PTH (iPTH); (b) Knochenmineraldichte in der Speiche, im Oberschenkelknochen und in der Wirbelsäule; und (c) knochenspezifische Urinmarker (z. B. Pyridinium-Crosslinks) vor und nach der Behandlung bewertet. Die Sicherheit wurde durch (a) Serumkalzium- und -phosphorwerte und (b) Urinkalzium- und -phosphorwerte bewertet.

[0094] Analysen der klinischen Daten zeigten, dass 1α -OH-25-en-D₄ iPTH und knochenspezifischen Urinmarker bedeutend reduziert. Patienten, die mit dieser Verbindung behandelt worden waren, wiesen im Vergleich zu Standardwerten normale Serumkalziumwerte und stabile Knochendichten in der Speiche und in der Wirbelsäule auf. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren, keine Reduzierung von iPTH und knochenspezifischen Urinmarkern auf. In der Behandlungsgruppe trat ein unbedeutender Vorfall von Hyperkalzämie auf.

Beispiel 11: Behandlung von älteren Personen mit erhöhten Blut-PTH-Werten aufgrund von sekundärem Hyperparathyreoidismus mit 1α -OH-25-en-präD₂

[0095] Eine zwölfmonatige, klinische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde mit vierzig Personen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus durchgeführt. Die ausgewählten Patienten waren zwischen 60 und 100 Jahren alt und wiesen eine Vorgeschichte von sekundärem Hyperparathyreoidismus auf. Die Patienten litten auch an Schenkelhalsosteopenie (Knochenmineraldichte des Schenkelhalses $\leq 0,70$ g/cm²).

[0096] Alle Patienten durchliefen einen sechswöchigen Kontrollzeitraum, nach dem sie willkürlich in zwei Behandlungsgruppen geteilt wurden: eine Gruppe erhielt eine konstante Dosis von 15 µg/Tag 1α -OH-25-en-präD₂, und die andere Gruppe erhielt ein entsprechendes Placebo. Beide Gruppen behielten normale Kalziumaufnahme durch die Ernährung bei und verwendeten keine Kalziumergänzungen. Die Wirksamkeit wurde durch Vergleiche der beiden Patientengruppen in Bezug auf (a) intakte PTH (iPTH); (b) Knochenmineraldichte in der Speiche, im Oberschenkelknochen und in der Wirbelsäule; und (c) knochenspezifische Urinmarker (z. B. Pyridinium-Crosslinks) bewertet. Die Sicherheit wurde durch (a) Serumkalzium- und -phosphorwerte und (b) Urinkalzium- und -phosphorwerte bewertet.

[0097] Analysen der klinischen Daten zeigten, dass 1α -OH-25-en-präD₂ iPTH und knochenspezifischen Urinmarker bedeutend reduziert. Patienten, die mit dieser Verbindung behandelt worden waren, wiesen im Vergleich zu Standardwerten normale Serumkalziumwerte und stabile Knochendichten in der Speiche und in der Wirbelsäule auf. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren, keine Reduzierung von iPTH und knochenspezifischen Urinmarkern auf. In der Behandlungsgruppe trat ein unbedeutender Vorfall von Hyperkalzämie auf.

Beispiel 12: Behandlung von Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Endstadium einer Nierenkrankung mit 1α -OH-25-en-D₂

[0098] Dreißig Nierenpatienten wurden in eine klinische Studie aufgenommen, um sekundären Hyperparathyreoidismus zu untersuchen. Die Patienten wiesen iPTH-Standardwerte über 1.000 pg/ml auf. Diese stark erhöhten Werte zeigten, dass eine primäre Komponente des Leidens die Drüse betrifft und eine sekundäre Komponente die Nierenfunktion stört. Eine Anfangsdosis 1α -OH-25-en-D₂ (50 µg 3-mal pro Woche) wurde, je nach Bedarf, erhöht (Maximum: 100 µg 3-mal pro Woche) oder verringert, um den iPTH-Wert in den Bereich von 150 bis 300 pg/ml zu bringen und dort zu halten. Nach 11 bis 12 Wochen Behandlung sanken die iPTH-Werte der Patienten auf unter 1.000 pg/ml und in vielen Fällen sogar unter 500 pg/ml. Einige wenige Fälle von Hyperkalzämie traten in der Studie auf.

Beispiel 13: Behandlung von primärem Hyperparathyreoidismus mit 1α -OH-25-en-präD₂

[0099] Zwanzig Nierenpatienten wurden in eine klinische Studie aufgenommen, um primären Hyperparathyreoidismus zu untersuchen. Die Patienten wiesen iPTH-Standardwerte über 200 pg/ml auf. Eine Anfangsdosis 1α -OH-25-en-präD₂ (2 bis 4 µg/Tag) wurde, je nach Bedarf, erhöht (Maximum: 10 µg/Tag) oder verringert, um den iPTH-Wert in den Normalbereich zu bringen und dort zu halten. Nach 11 bis 12 Wochen Behandlung sanken die iPTH-Werte der Patienten auf unter 100 pg/ml, und in vielen Fällen sogar unter 50 pg/ml. Einige wenige Fälle von Hyperkalzämie traten in der Studie auf.

Beispiel 14: Immunologietest mit 1α -OH-25-en-D₂

[0100] Hierzu wurden 9 bis 12 Wochen alte, weibliche C57BL/6-Mäuse verwendet. Den Mäusen wurde nach Belieben Futter und Wasser gegeben, und sie wurden in einem 12-Stunden-Licht-12-Stunden-Dunkelheit-Zyklus gehalten.

[0101] Eine bekannte ausgeglichene Salzlösung (BSS) wurde hergestellt und auf 0,01 molar mit HEPES-Puf-

fer ergänzt.

[0102] Die Testverbindung 1α -OH-25-en-D₂ wurde in Dimethylsulfoxid gelöst, um eine Endkonzentration von 0,2 oder 0,4 mg/ml zu erhalten. Beim Arbeiten mit Vitamin-D-Verbindungen wurde wenig Licht verwendet.

[0103] Die Mäuse wurden in 4 Gruppen geteilt und intraperitoneal mit 3×10^6 allogenen P815-Tumorzellen inokuliert, und die resultierende zytotoxische, vom Thymus ausgehende Lymphozyten- (CTL-) Aktivität wurde 10 Tage später bewertet. Die Mäuse wurden über den intraperitonealen Weg mit 25 μ l der Testverbindung, die in Dimethylsulfoxid gelöst war, oder nur mit Dimethylsulfoxid (Vehikelkontrolle) behandelt. In Test 1 wurden Mäuse täglich mit 5 μ g 1α -OH-25-en-D₂ behandelt, beginnend einen Tag vor der Immunisierung und bis zum Tag vor dem Assay dauernd. In Test 2 wurden Mäuse nur zwei Mal mit 10 μ g 1α -OH-25-en-D₂ behandelt: am Tag vor der Immunisierung und am Tag der Immunisierung.

[0104] Zehn Tage nach der Immunisierung der Mäuse mit P815-Zellen, wurden einzelne Milzzellsuspensionen hergestellt, indem Milzen durch ein Stahlsieb in BSS gepresst und dann zwei Mal mit BSS gewaschen wurden. Weitere Bearbeitungsschritte von Milzzellen, die Markierung von P815-Zielzellen mit Cr, die Abläufe des Assays und die Berechnung der Ergebnisse aus dem CTL-Assay sind bekannt und wurden im US-Patent 4.749.710, das durch Verweis hierin aufgenommen ist, beschrieben. Die zytotoxische T-Lymphozytenaktivität wurde individuell auf Milzzellen von jedem Tier jeder Gruppe bestimmt, und die Ergebnisse wurden als mittlere CTL-Aktivität (als prozentbezogene spezifische Cr-Abgabe) jeder Gruppe \pm Standardabweichung ausgedrückt.

[0105] Die Ergebnisse zeigten, dass Mäuse, die mit P815-Zellen immunisiert waren, in der Vehikelkontrollgruppe innerhalb von 10 Tagen bedeutende CTL-Aktivität entwickelten. Eine statistisch signifikante Reduktion der CTL-Aktivität wurde in beiden Untersuchungen jener Gruppe beobachtet, die mit 1α -OH-25-en-D₂ behandelt worden waren, was die immunsuppressive Aktivität der Verbindung belegt, wenn sie an Tiere verabreicht wird.

[0106] Die oben angeführten Beispiele zeigen, dass Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung als therapeutische Wirkstoffe verwendet werden können, die im Wesentlichen weniger toxisch sind als $1\alpha,25$ -(OH)₂-Vitamin D₃ und 1α -OH-Vitamin D₃. Es versteht sich, dass, obwohl in den oben genannten Beispielen spezifische Verwendungen von 1α -OH-25-en-D-Verbindungen erläutert wurden, auch andere Verbindungen innerhalb des Schutzmangels der Ansprüche mit im Wesentlichen gleichen Ergebnissen in Behandlungsmethoden gemäß vorliegender Erfindung eingesetzt werden können.

[0107] Zusammengefasst stellt die vorliegende Erfindung 1α -OH-25-en-D-Verbindungen und therapeutische Verfahren für deren Verwendung bei bestimmten Erkrankungen und Störungen bereit, die zu bedeutend weniger Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie führen.

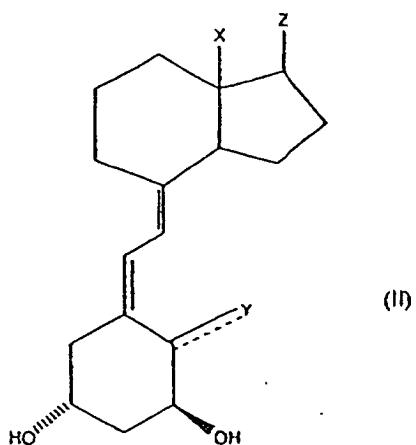
Patentansprüche

1. Verwendung einer Vitamin D-Verbindung der Formel (I):

D-Z (I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1α -Hydroxyvitamin D-Gruppierung ist, D² eine 1α -Hydroxyprävitamin D-Gruppierung ist und D³ eine 1α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte, verzweigte oder zyklische C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist, wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht, und worin die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von oder Vorbeugung gegen Knochenverlust oder Knochenmineralgehalt und/oder Hyperparathyreoidismus und/oder zellulärer Hyperproliferation und/oder Modulation von Immun- und Entzündungsreaktion.

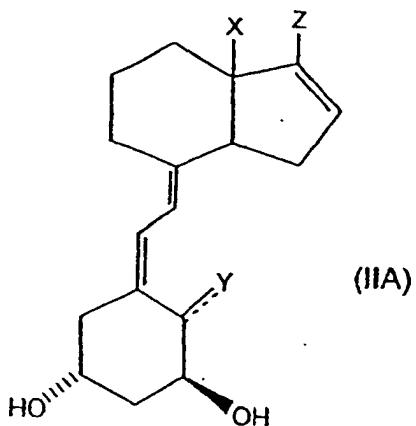
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die 1α -Hydroxyvitamin D-Verbindung eine Verbindung der Formel (II):



ist, worin Y eine Methylengruppe ist, wenn die Bindung zu Y eine Doppelbindung ist, oder eine Methylgruppe oder Wasserstoff ist, wenn die Bindung zu Y eine Einfachbindung ist; und X Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist.

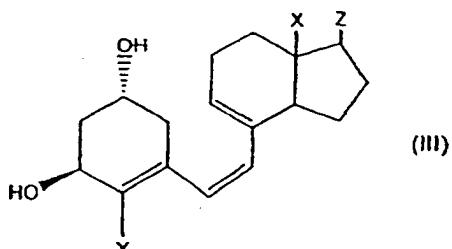
3. Verwendung nach Anspruch 2, worin die 1α -Hydroxyvitamin D-Verbindung 1α -Hydroxy-25-en-D₂; 1α -Hydroxy-25-en-D₄; 1α -Hydroxy-25-oxo-D₂; oder 1α -Hydroxy-25-oxo-D₄ ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, worin das 1α -Hydroxyvitamin D eine Verbindung der Formel (IIA) ist:



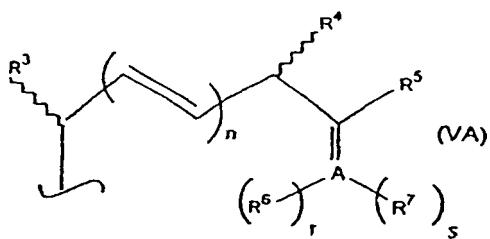
ist, worin Y eine Methylengruppe ist, wenn die Bindung zu Y eine Doppelbindung ist, oder eine Methylgruppe oder Wasserstoff ist, wenn die Bindung zu Y eine Einfachbindung ist; und X Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, worin die 1α -Hydroxyprävitamin D-Verbindung eine Verbindung der Formel (III) ist:



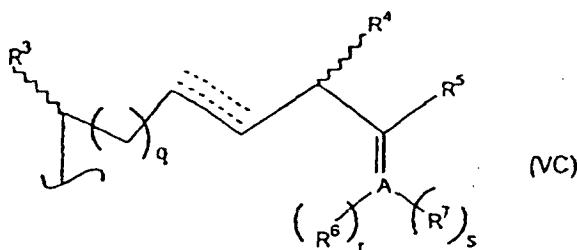
ist, worin X Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist; und Y Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, worin Z eine Seitenkette der Formel (VA) ist:



ist, worin n eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r und s = 1 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r = 1 und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Sauerstoff oder Schwefel ist; und R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind.

7. Verwendung nach Anspruch 1, worin Z eine Seitenkette der Formel (VC):



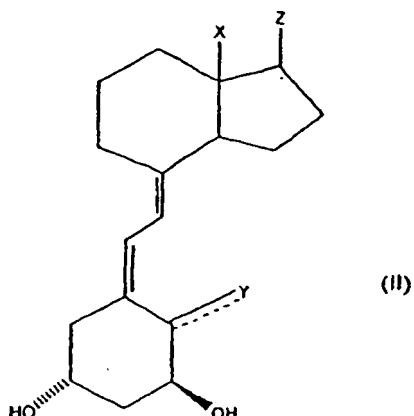
ist, worin eine strichlierte Linie entlang der Seitenkette für eine optionale zusätzliche C-C-Bindung steht; q = 0 oder eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r = 1 und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 1 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl, oder Niederfluoralkenyl sind.

8. Verwendung einer Vitamin D-Verbindung der Formel (1):

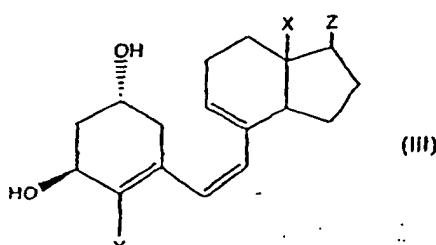
D-Z (I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1 α -Hydroxyvitamin D-Gruppierung ist, D² eine 1 α -Hydroxyprävitamin D-Gruppierung ist und D³ eine 1 α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1 α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte, verzweigte oder zyklische C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist, wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht, und worin die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Steigerung oder Beibehaltung der Knochenmasse oder des Knochenmineralgehalts und/oder zur Senkung oder Beibehaltung eines gesenkten Nebenschilddrüsenhormon-Spiegels und/oder zur Hemmung hyperproliferativer Wirkungen und/oder zur Herbeiführung oder Verstärkung einer die Zelldifferenzierung modulierenden Immunreaktion und/oder zur Modulierung von Entzündungsreaktionen.

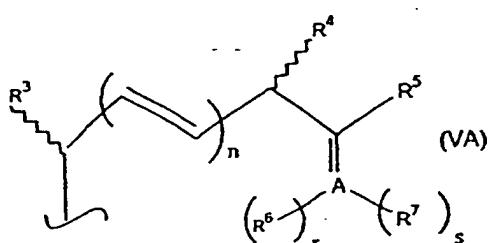
9. Verwendung nach Anspruch 8, worin die Vitamin D-Verbindung eine Verbindung der Formel (II):



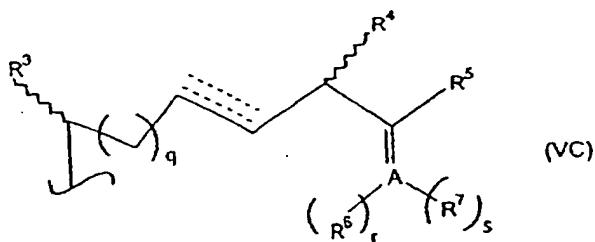
oder der Formel



ist, worin X ein Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist; und Y eine Methylenengruppe ist, wenn die Bindung zu Y eine Doppelbindung ist, oder eine Methylgruppe oder Wasserstoff ist, wenn die Bindung zu Y eine Einfachbindung ist; und worin Z eine Seitenkette der Formel (VA):



ist, worin n eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl und Niederfluoralkenyl ist; R^4 und R^5 unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; $r = 1$ und $s = 0$ ist, wenn A Stickstoff ist; r und $s = 1$ sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und $s = 0$ sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind, oder der Formel (VC):



ist, worin eine strichlierte Linie entlang der Seitenkette für eine optionale zusätzliche C-C-Bindung steht; $q = 0$ oder eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R^4 und R^5 unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; $r = 1$ und $s = 0$ ist, wenn A Stickstoff ist; r und $s = 1$ sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und $s = 0$ sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind.

10. Verwendung einer Vitamin D-Verbindung der Formel (I):

D-Z

(I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1 α -Hydroxyvitamin D-Gruppierung ist, D² eine 1 α -Hydroxyprävitamin D-Gruppierung ist und D³ eine 1 α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1 α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte oder verzweigte C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist, wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht, und worin die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Osteoporose und/oder Hyperparathyreoidismus und/oder Psoriasis und/oder Hautkrebs und/oder Brustkrebs und/oder Dickdarmkrebs und/oder Prostatakrebs und/oder Prostata-Hyperplasie und/oder beeinträchtigter Immunreaktion.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge einer 1 α -Hydroxyvitamin D-Verbindung der Formel (I):

D-Z

(I)

worin D eine D¹-, D²- oder D³-Gruppierung ist, wovon D¹ eine 1 α -Hydroxyvitamin D-Gruppierung ist, D² eine 1 α -Hydroxyprävitamin D-Gruppierung ist und D³ eine 1 α -Hydroxycholesterin-Gruppierung oder eine 1 α -Hydroxyergosterin-Gruppierung ist und Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte oder verzweigte C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist, wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht, und worin die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist, sowie einen) pharmazeutisch annehmbaren/annehmbares Träger, Adjuvans oder Vehikel umfasst.

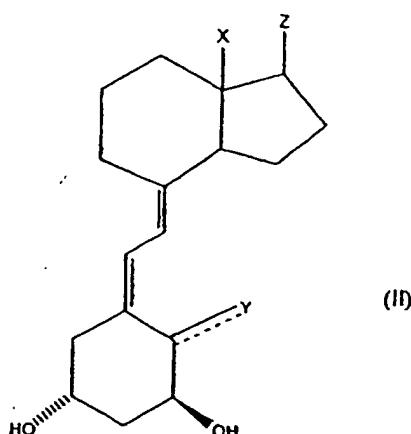
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin die Zusammensetzung oral verabreichbar ist.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin die Vitamin D-Verbindung in einer Dosierung von 3,5 μ g bis etwa 1.000 μ g/Tag gegeben wird.

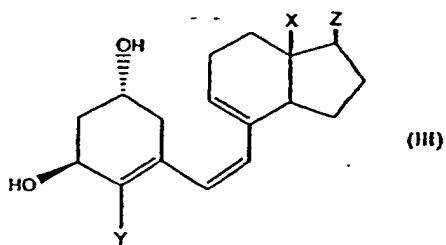
14. Verwendung nach Anspruch 1, worin das Medikament weiters ein Knochenmittel, ein zyotoxisches Mittel, ein die Immunreaktion regulierendes Mittel, ein entzündungshemmendes Mittel oder Kombinationen davon umfasst.

15. Verwendung nach Anspruch 14, worin das Knochenmittel aus anderen Vitamin D-Verbindungen, konjugierten Östrogenen, Natriumfluoriden, Biphosphonaten, Cobalamin, Kalziumrezeptor-Agonisten, Pertussin-toxin, Bor oder DHEA besteht.

16. 1 α -Hydroxyvitamin D-Verbindung, die eine Verbindung der Formel (II):

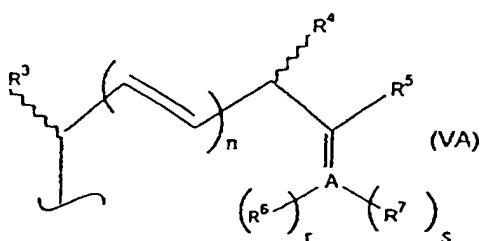


oder eine Verbindung der Formel (III):

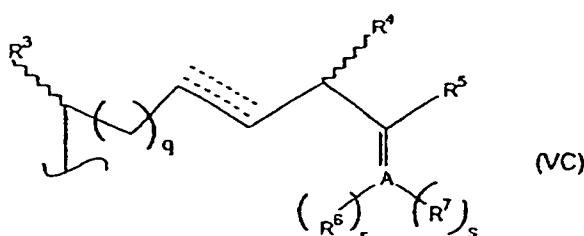


ist, worin Z eine C-17-Seitenkette ist, die eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte, unverzweigte oder verzweigte C₄-C₁₈-Kohlenwasserstoffgruppe ist, in der die C-24- oder eine äquivalente Position über eine C-C-Einfachbindung an ein Niederalkyl, ein Niederfluoralkyl, ein Niederalkenyl oder ein Niederfluoralkenyl gebunden ist und in der die C-25- oder eine äquivalente Position eine Doppelbindung aufweist; Y eine Methylengruppe ist, wenn die Bindung zu Y eine Doppelbindung ist, oder eine Methylgruppe oder Wasserstoff ist, wenn die Bindung zu Y eine Einfachbindung ist; und X Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederfluoralkyl ist; wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin Z eine Seitenkette der Formel (VA):

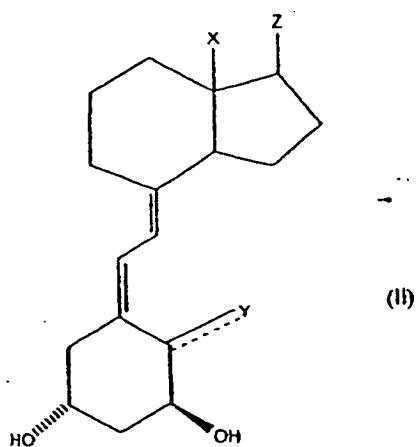


ist, worin n eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl und Niederfluoralkenyl ist; R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; $r = 1$ und $s = 0$ ist, wenn A Stickstoff ist; r und $s = 1$ sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und $s = 0$ sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind, oder der Formel (VC):

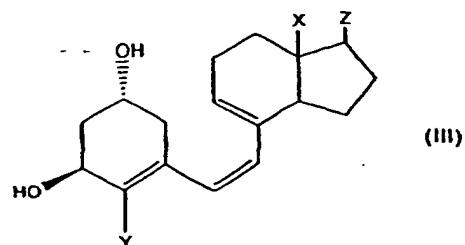


ist, worin eine strichlierte Linie entlang der Seitenkette für eine optionale zusätzliche C-C-Bindung steht; $q = 0$ oder eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R^3 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R^4 und R^5 unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; $r = 1$ und $s = 0$ ist, wenn A Stickstoff ist; r und $s = 1$ sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und $s = 0$ sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R^6 und R^7 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind.

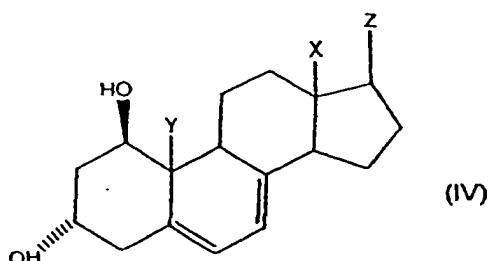
18. 1 α ,24-Dihydroxyvitamin D-Verbindung, die eine Verbindung der Formel (II):



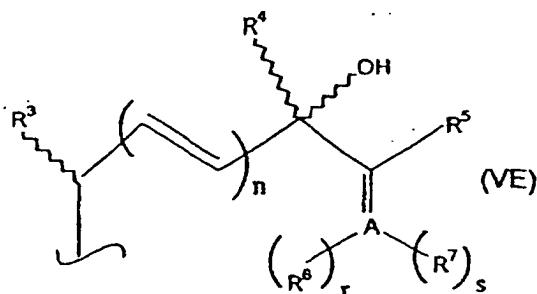
oder eine Verbindung der Formel (III):



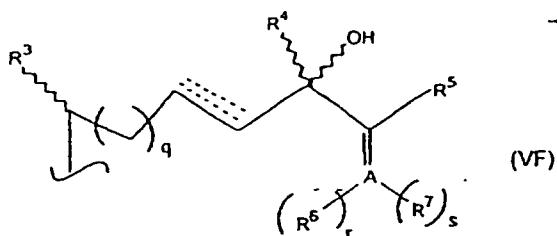
oder eine Verbindung der Formel (IV):



ist, worin Z eine Seitenkette der Formel (VE):

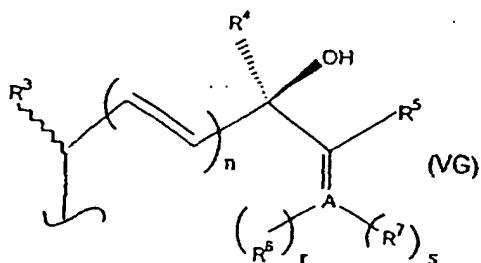


ist, worin n eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl und Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r = 1 und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 1 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R⁶ und R⁷ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl oder Niederfluoralkenyl sind; oder der Formel (VF):

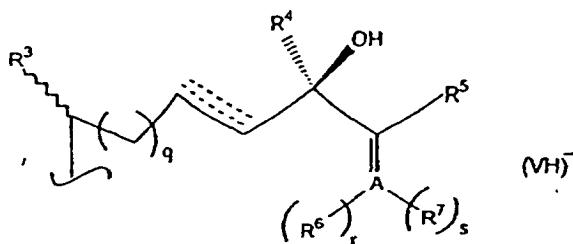


worin q = 0 oder eine ganze Zahl ist, die 1 oder 2 ist; R³ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl ist; R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Niederalkyl, Niederfluoralkyl, Niederalkenyl oder Niederfluoralkenyl sind; A Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist; r = 1 und s = 0 ist, wenn A Stickstoff ist; r und s = 1 sind, wenn A Kohlenstoff ist; r und s = 0 sind, wenn A Schwefel oder Sauerstoff ist; und R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederfluoralkyl, oder Niederfluoralkenyl sind, wobei sich der Begriff "Nieder-" als Modifikator für Alkyl, Alkenyl, Fluoralkyl oder Fluoralkenyl auf eine unverzweigte oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bezieht.

19. Verbindung nach Anspruch 18, worin Z eine Seitenkette der Formel (VG):



oder der Formel (VH):



ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

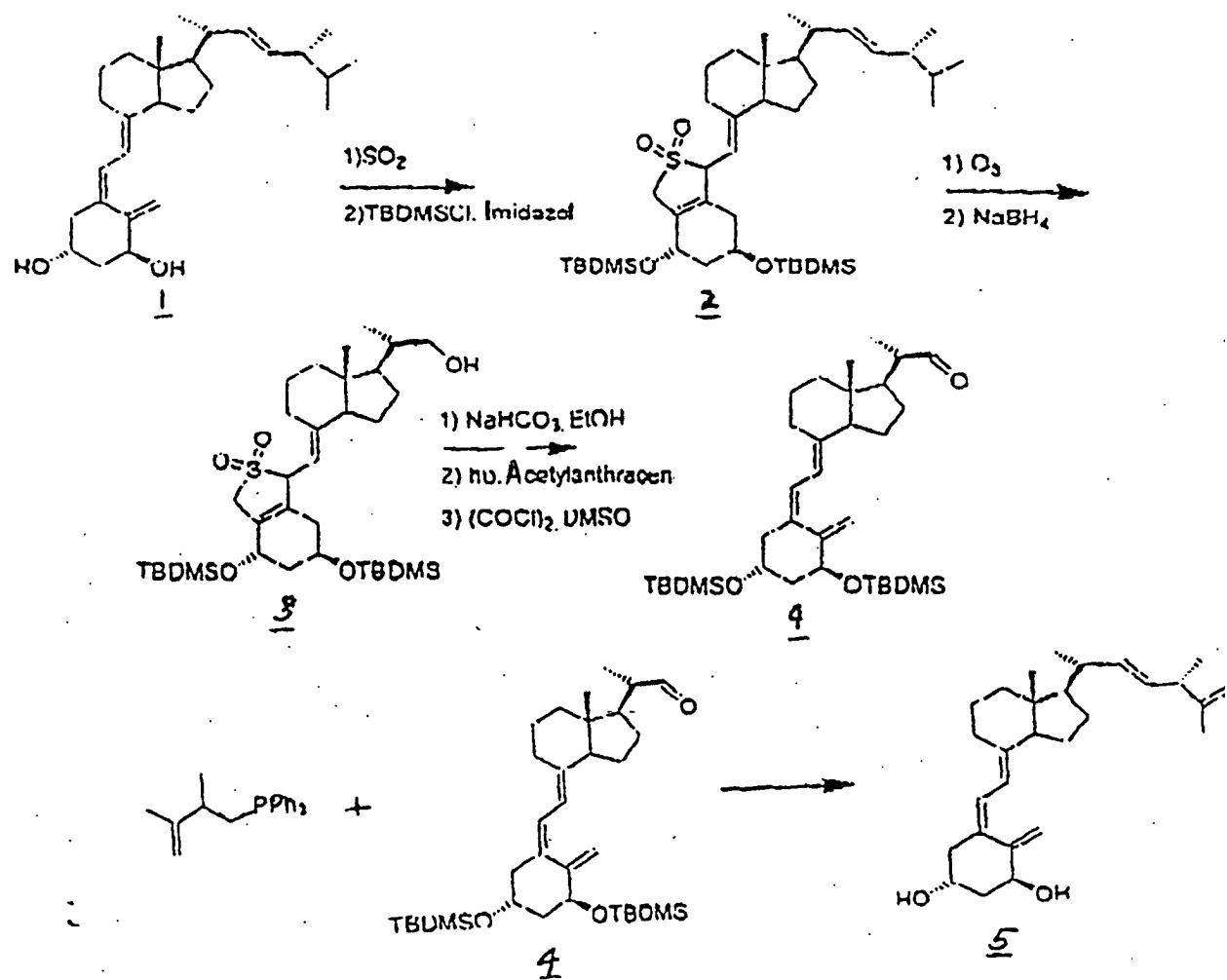


FIG. 1