(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/593
A61K 31/59

(11) 공개번호 10-2004-0102156
(43) 공개일자 2004년12월03일

(21) 출원번호 10-2004-7017019
(22) 출원일자 2004년10월22일
번역문 제출일자 2004년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/008423
(87) 국제공개번호 WO 2003/088977
(86) 국제출원출원일자 2003년03월20일
(87) 국제공개일자 2003년10월30일

(30) 우선권주장 10/127,180 2002년04월22일 미국(US)

(71) 출원인 위스콘신 얼럼나이 리서어치 화운데이션
미국 위스콘신주 53705 매디슨시 노쓰 월넛 스트리트 614

(72) 발명자 델루카,헥터,에프.
미국 53531 위스콘신주 디어필드 하이웨이 비비 1809

시신스키,라팔,알.
폴란드 피엘-04-030 바르샤바 울. 와스징토나 33 엠. 150

그르치왁츠,파웰,케이.
미국 53703 위스콘신주 매디슨 사우쓰 배세트 스트리트 218 아파트 104

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) (20S)-1α-히드록시-2α-메틸 및2β-메틸-19-노르-비타민 D ₃ 및 그의 용도

요약

본 발명은 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D $_3$ 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D $_3$ 및 그의 약제학적 용도를 개시한다. 이 화합물은 분화되지 않은 세포의 증식을 정지시키고 분화되지 않은 세포가 단핵구로 분화되도록 유도하는 데 있어서 뛰어난 활성을 나타내므로, 항암제로서 사용될 수 있고 건선 및 피부 증상 (예컨대, 주름, 처진 피부, 건성 피부 및 불충분한 피지 분비)와 같은 피부 질환의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 이들 화합물은 매우 상당한 칼슘혈증 활성을 나타내므로 인간에서 면역 질환 및 골다공증과 같은 대사성 골 질병의 치료에 사용할 수 있다.

대표도

도 1

색인어

(20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D3, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D3, 건선, 골다공증, 피부 증상, 면역 질환, 칼슘혈증 활성

명세서

기술분야

본 발명은 비타민 D 화합물, 보다 구체적으로 전구약물 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸 및 2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 그의 약제학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

천연 호르몬 1α,25-디히드록시비타민 D_3 및 그의 에르고스테롤계 동족체, 즉 1α,25-디히드록시비타민 D_2 는 동물 및 인간에서 매우 강력한 칼슘 항상성 조절자로 알려져 있고, 세포 분화에서의 이들의 활성도 확립되어 있다 [Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987)]. 1α-히드록시비타민 D_3, 1α-히드록시비타민 D_2, 다양한 측쇄 동족체화 비타민 및 불소화 동족체를 비롯한, 상기 대사물질의 많은 구조적 동족체가 제조되고 시험되었다. 흥미롭게도, 이들 화합물들 중 일부는 세포 분화에서의 활성과 칼슘 조절에서의 활성의 차이를 보인다. 이러한 활성 차이는 신성 골이영양증, 비타민 D-내성 구루병, 골다공증, 건선 및 일부 악성종양과 같은 다양한 질병의 치료에 유용할 수 있다.

최근, 비타민 D 동족체의 새로운 부류, 즉 비타민 D 계의 특유한 A-고리 엑소시클릭 메틸렌기 (탄소 19)의 2개의 수소 원자에 의한 치환을 특징으로 하는 소위 19-노르-비타민 D 화합물이 발견되었다. 이러한 19-노르-동족체 (예를 들어, 1α,25-디히드록시-19-노르-비타민 D_3)의 생물학적 시험은 세포 분화를 유도하는 데 있어서의 높은 효능 및 매우 낮은 칼슘 가동화 활성을 갖는 선택적 활성 프로필을 보였다. 따라서, 이 화합물들은 악성종양의 치료 또는 다양한 피부 질환의 치료를 위한 치료제로서 잠재적으로 유용할 수 있다. 이러한 19-노르-비타민 D 동족체의 두 가지 다른 합성법이 문헌 [Perlman et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), and DeLuca et al., 미국 특허 제5,086,191호]에 기재되어 있다.

미국 특허 제4,666,634호에서, 1α,25-디히드록시 비타민 D_3 의 2β-히드록시 및 알콕시 (예컨대, ED-71) 동족체가 골다공증을 위한 잠재적 약물 및 항종양제로서 추가이 (Chugai) 그룹에 의해 기재되고 조사된 바 있다. 문헌 [Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989)]을 참조한다. 1α,25-디히드록시 비타민 D_3 의 다른 2-치환 (히드록시알킬로 치환 (예컨대, ED-120) 및 플루오로알킬기로 치환) A-고리 동족체도 제조되고 시험된 바 있다 [Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993); Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993); Posner et al., J. Org. Chem. 59, 7855 (1994), and J. Org. Chem. 60, 4617 (1995)].

최근, 흥미로운 선택적 활성 프로필을 나타내는 1α,25-디히드록시-19-노르-비타민 D_3 의 2-치환 동족체, 즉 2-위치에서 히드록시기 또는 알콕시기로 치환된 화합물 (DeLuca et al., 미국 특허 제5,536,713호), 2-위치에서 2-알킬기로 치환된 화합물 (DeLuca et al., 미국 특허 제5,945,410호), 2-위치에서 2-알킬리덴기로 치환된 화합물 (DeLuca et al., 미국 특허 제5,843,928호)도 합성된 바 있다. 이들 모든 연구들은 비타민 D 수용체에서의 결합 부위가 합성된 비타민 D 동족체의 C-2에서 다양한 치환체를 가질 수 있음을 보여준다.

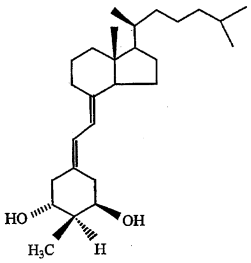
약리학적으로 중요한 비타민 D 화합물의 19-노르 부류를 연구하기 위한 꾸준한 노력에서, 탄소 2 (C-2)에 메틸렌 치환체가 존재하고 측쇄의 탄소 25 (C-25)에 히드록실기가 부재하는 것을 특징으로 하는 동족체가 합성되고 시험된 바 있다. 이러한 2가지 동족체, 즉 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸 및 2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 는 탄소 1에서의 히드록실기 및 비천연 또는 epi 배향의 탄소 20에 부착된 메틸기를 갖는 비타민 D_3 측쇄의 존재에 의해 특징지어 진다. 이들 비타민 D 동족체는 C-2에 존재하는 상대적으로 작은 메틸기가 비타민 D 수용체를 방해하지 않기 때문에 흥미로운 표적으로 생각된다. 또한, 분자 역학 연구에 의하면 이러한 분자 변형이 시클로헥산디올 고리 A의 구조를 실질적으로 변화시켜, 그의 구조 평형을 C-2에서 수평 배향된 메틸 치환체를 갖는 의자형으로 이동시킨다.

발명의 요약

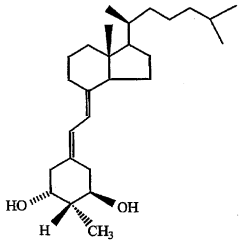
본 발명은 전구약물 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 (하기 화학식 Ia) 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 (하기 화학식 Ib), 이들의 생물학적 활성 및 이들 화합물의 다양한 약제학적 용도에 관한 것이다.

구조적으로, 이들 2α-메틸 및 2β-메틸 19-노르 동족체는 각각 하기 화학식 Ia 및 Ib를 특징으로 한다.

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 2가지 화합물은 매우 유리한 목적하는 패턴의 생물학적 활성을 나타낸다. 이들 화합물은 비타민 D 수용체와 결합하지 않거나, 또는 거의 결합하지 않는다. 그러나, 2α-메틸 화합물은 1α,25-디히드록시비타민 D_3에 비해 장 칼슘 수송 활성이 더 높고, 1α,25-디히드록시비타민 D_3에 비해 골로부터의 칼슘 가동화 능력 이 더 크다. 2β-메틸 화합물은 1α,25-디히드록시비타민 D_3와 거의 동일한 장 칼슘 수송 활성 및 골로부터의 칼슘 가동화 능력을 갖는다. 그러므로, 상기 화합물은 매우 높은 칼슘혈증 활성을 특징으로 하고, 칼슘혈증 활성에 있어서 매우 특이적일 수 있다. 골로부터의 칼슘 가동화 활성 및 높거나 정상인 장 칼슘 수송 활성은 골 손실이 주로 관련된 대사성 골 질병의 치료에서 상기 화합물의 생체내 투여를 가능하게 한다. 골에 대한 이들의 활성 때문에, 상기 화합물들은 골 형성이 요구되는 질병, 예컨대 골다공증, 특히 저골전환 골다공증, 스테로이드 유도성 골다공증, 노인성 골다공증 또는 폐경후 골다공증 뿐만 아니라 골연화증의 치료를 위한 치료제로서 바람직할 것이다.

또한, 본 발명의 화합물은 면역계에서의 불균형을 특징으로 하는 인간 질환, 예를 들어, 다발성 경화증, 루프스, 당뇨병, 숙주 대 이식편 반응, 기관 이식의 거부증을 비롯한 자가면역 질병의 치료 및 예방; 및 류마티스성 관절염, 천식 및 염증성 장질환 (예컨대, 셀리악병 및 크론병)과 같은 염증성 질병의 치료에 특히 적합한 것으로 밝혀졌다. 여드름, 탈모증 및 고혈압은 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 증상이다.

상기 화합물들은 또한 높거나 상당한 세포 분화 활성을 특징으로 한다. 따라서, 이들 화합물은 또한 건선의 치료를 위한 치료제 또는 항암제, 특히 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암에 대한 항암제로서 제공된다. 또한, 본 발명은 상대적으로 높은 세포 분화 활성을 갖기 때문에, 주름, 적당한 피부 수분의 결핍 (즉, 건성 피부), 적당한 피부 탄력의 결핍 (즉, 늘어진 피부), 및 불충분한 피지 분비를 비롯한 다양한 피부 증상의 치료를 위한 치료제를 제공한다. 따라서, 상기 화합물의 사용은 피부에 수분을 제공할 뿐 아니라 피부의 차단 기능도 개선시킨다.

본 발명의 화합물은 조성물 1 gm 당 약 0.01 μg 내지 약 100 μg의 양으로 상기 나열된 질병 및 질환의 치료용 조성물에 존재할 수 있고, 1일 당 약 0.01 μg 내지 약 100 μg의 투여량으로 국소, 경피, 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 1α,25-디히드록시비타민 D_3가 비타민 D-돼지 장내 핵 수용체에 대한 [^{3}H]-1,25-$(OH)_2$-D_3의 결합을 위해 경쟁하는 상대적인 활성을 예시하는 그래프이고;

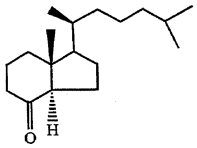
도 2는 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 1α,25-디히드록시비타민 D_3의 농도의 함수로서의 HL-60 세포 분화%를 예시하는 그래프이다.

발명의 상세한 설명

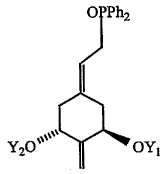
(20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 를 합성하고 시험하였다. 구조적으로, 이들 19-노르 동족 체들은 본 명세서에 앞서 기재된 화학식 Ia 및 Ib을 나타낸다.

화학식 Ia 및 Ib의 구조를 갖는 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 의 제조는 통상적인 방법에 의해, 즉 비시클릭 윈다우스-그룬드만 (Windaus-Grundmann) 타입 케톤 (화학식 II)를 알릴릭 포스핀 옥사이드 (화학식 III)와 축합시켜 상응하는 2-메틸렌-19-노르-비타민 D 동족체 (화학식 IV)를 형성한 후, 2-메틸렌-19-노르-비타민 D 동족체 (화학식 IV) 화합물의 C-1 및 C-3에서 히드록실을 탈보호시키고, 이어서 화학식 V의 화합물의 C-2에서 엑소메틸렌기를 선택적으로 환원시킴으로써 2α-메틸 이성질체 (화학식 Ia) 및 2β-메틸 이성질체 (화학식 Ib)를 제조할 수 있다.

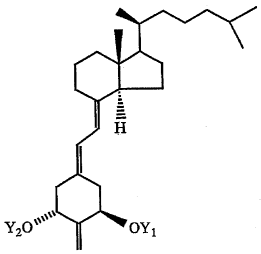
화학식 II



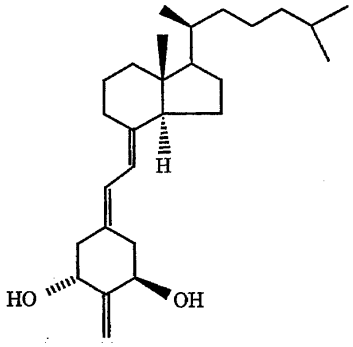
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



상기 화학식 III 및 IV에서, 기 Y_1 및 Y_2 는 히드록시-보호기이고, 바람직하게는 $tBuMe_2Si$기이고, 축합 반응에 민감하거나 축합 반응을 방해할 수 있는 임의의 관능기는 당업계에 널리 공지된 바와 같이 적절하게 보호될 수 있다는 것도 이해할 것이다. 상술된 방법은 비타민 D 화합물의 제조에 효과적으로 적용되고 있는 수렴 합성 개념을 적용시킨 것이다 [예를 들어, Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., 미국 특허 제5,086,191호; DeLuca et al., 미국 특허 제5,536,713호].

화학식 II의 히드린다논은 공지된 방법의 변법에 의해 시판되는 비타민 D_2 로부터 제조할 수 있는 신규 화합물이다. 따라서, 출발 알콜 1은 시판되는 비타민 D_2 로부터 3 단계로 제조하였다 (반응식 1). 생성된 C-22 알콜 1을 알데히드 2로 산화시킨 후에, C-20에서 평형시켰다. (20R)- 및 (20S)-알데히드의 혼합물을 환원시키고, (20R)-알콜 3을 크로마토그래피로 단리하였다. 이것을 다시 토실화시키고, 토실레이트 4를 디리튬 테트라클로로쿠프레이트의 존재하에서 그리냐르 시약 (Grignard reagent) 5와 커플링시켰다. 수득된 히드린다놀 6을 산화시켜 신규한 (20S)-그룬드만케톤 동족체 (화학식 II)를 수득하였다.

화학식 III의 요구되는 포스핀 옥사이드의 제조를 위해, 문헌 [Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) and DeLuca et al., 미국 특허 제5,086,191호]에 기재된 바와 같이 시판되는 (1R,3R,4S,5R)-(-)-퀸산으로부터 쉽게 얻어지는 메틸 퀴니케이트 유도체로부터 출발하는 새로운 합성 경로가 개발되었다.

상기 방법의 최종 단계는 트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 클로라이드 [윌킨슨 (Wilkinson) 촉매, $(Ph_3P)_3RhCl$]의 존재하에서 효율적으로 실시된 화학식 V의 비타민의 탄소 2에서 엑소메틸렌기의 선택적 균일계 촉매 수소화이다. 이러한 환원 조건은 C(2)=CH_2 단위만 환원시키고 C(5)-C(8) 부타디엔 잔기는 환원되지 않도록 한다. 단리된 물질은 C-2에서의 배열이 다른 2-메틸-19-노르-비타민 Ia 및 Ib의 에 피머 혼합물 (약 1:1)이다. 이 혼합물은 분리하지 않고 사용할 수 있거나, 원한다면 효율적인 HPLC에 의해 개별적인 2α- 및 2β-이성질체로 분리할 수 있다.

화학식 Ia 및 Ib의 화합물의 전체 합성 과정은 미국 특허 제5,945,410호 (발명의 명칭: '2-알킬-19-노르 비타민 D 화합물')에 보다 상세하게 예시 및 기재되었으며, 그 전문이 본 명세서에 참고 문헌으로 인용된다.

특히, 화학식 II의 히드린다논의 제조를 이하에 기재하고 반응식 1에 예시하였다. 수렴 합성의 최종 단계, 즉 상기 화합물과 포스핀 옥사이드 7의 커플링에 이은 비타민 D 화합물 8의 히드록실 탈보호 및 2-메틸렌-19-노르-비타민 D 화합물 V에서 엑소메틸렌 단위의 환원/수소화도 또한 이하에 기재하고 반응식 2에 예시하였다.

실시예

(20S)-데-A,B-8β-벤조일옥시-20-(히드록시메틸)프레그난 (1)의 제조

출발 알코올 1을 문헌 [J.C. Hanekamp, R.B. Rookhuizen, H.J.T. Bos, L. Brandsma, Tetrahedron, 1992, 48, 9283-9294]에 의해 공개된 과정에 따라 70% 수율로 시판되는 비타민 D_2 로부터 제조하였다.

오존을 50분 동안 -78 ℃에서 메탄올 (250 ml) 중 비타민 D_2 (3 g, 7.6 mmol)과 피리딘 (2.44 g, 2.5 ml, 31 mmol)의 용액에 통과시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 15분 동안 산소로 플러싱하여 잔류 오존을 제거하고, 용액을 $NaBH_4$ (0.75 g, 20 mmol)으로 처리하였다. 20분 후, $NaBH_4$ 의 제2 부분 (0.75 g, 20 mmol)을 가하 고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 그 후, $NaBH_4$ 의 제3 부분 (0.75 g, 20 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (40 ml)로 켄칭시키고, 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (3×80 ml)로 추출하고, 합쳐진

유기상을 1 M HCl 수용액, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (75:25)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 백색 결정으로서 (20S)-데-A,B-20-(히드록시메틸)프레그난-8β-올 (1.21 g, 75% 수율)을 수득하였다.

벤조일 클로라이드 (2.4 g, 2 ml, 17 mmol)를 0 ℃에서 무수 피리딘 (20 ml) 중 8β,20-디올 (1.2 g, 5.7 mmol)과 DMAP (30 mg, 0.2 mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 4 ℃에서 24시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (100 ml)로 희석시키고, 5% HCl 수용액, 물, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사 (3.39 g)를 실온에서 무수 에탄올 (30 ml) 중 KOH (1 g, 15.5 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, pH=6일 때까지 얼음 및 5% HCl 수용액을 가하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (3×50 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (75:25)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서 알코올 1 (1.67 g, 93 % 수율)을 수득하였다:

$[\alpha]_D$ +56.0 (*c* 0.48, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + TMS) δ 8.08-8.02 (2H, m, *o*-H_{Bz}), 7.59-7.53 (1H, m, *p*-H_{Bz}), 7.50-7.40 (2H, m, *m*-H_{Bz}), 5.42 (1H, d, J = 2.4 Hz, 8α-H), 3.65 (1H, dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 22-H), 3.39 (1H, dd, J = 10.5, 6.8 Hz, 22-H), 1.08 (3H, d, J = 5.3 Hz, 21-H_3), 1.07 (3H, s, 18-H_3); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 166.70 (s, C=O), 132.93 (d, *p*-C_{Bz}), 131.04 (s, *i*-C_{Bz}), 129.75 (d, *o*-C_{Bz}), 128.57 (d, *m*-C_{Bz}), 72.27 (d, C-8), 67.95 (t, C-22), 52.96 (d), 51.60 (d), 42.15 (s, C-13), 39.98 (t), 38.61 (d), 30.73 (t), 26.81 (t), 22.91 (t), 18.20 (t), 16 87 (q, C-21), 13.81 (q, C-18); MS (EI) *m/z* 316 (5, M^+), 301 (3, M^+ - Me), 299 (1, M^+ - OH), 298 (2, M^+ - H_2O), 285 (10, M^+ - CH_2OH), 257 (6), 230 (9), 194 (80), 135 (84), 105 (100); $C_{20}H_{28}O_3$의 정확한 질량에 대한 계산치 316.2038, 실측치 316.2019.

(20S)-데-A,B-8β-벤조일옥시-20-포르밀프레그난 (2)의 제조

무수 메틸렌 클로라이드 (30 ml) 중 알코올 1 (1.63 g, 5.2 mmol), 피리디늄 디크로메이트 (6.05 g, 16.1 mmol)과 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (100 mg, 0.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트의 짧은 층을 통해 여과시켰다. 흡착제를 에테르로 세척하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (90:10)를 사용하여 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 알데히드 2 (1.36 g, 83% 수율)를 오일로서 수득하였다:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$+TMS) δ 9.60 (1H, d, J = 3.1 Hz, CHO), 8.05 (2H, m, *o*-H_{Bz}), 7.57 (1H, m, *p*-H_{Bz}), 7.45 (2H, m, *m*-H_{Bz}), 5.44 (1H, s, 8α-H), 2.39 (1H, m, 20-H), 2.03 (2H, dm, J = 11.5 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz, 21-H_3), 1.10 (3H, s, 18-H_3); MS (EI) *m/z* 314 (1, M^+), 299 (0.5, M^+ - Me), 286 (1, M^+ - CO), 285 (5, M^+ - CHO), 257 (1, M^+ - C_3H_5O), 209 (10, M^+ - PhCO), 192 (38), 134 (60), 105 (100), 77 (50); $C_{20}H_{26}O_3$의 정확한 질량에 대한 계산치 314.1882, 실측치 314.1887.

(20R)-데-A,B-8β-벤조일옥시-20-(히드록시메틸)프레그난 (3)의 제조

알데히드 2 (1.36 g, 4.3 mmol)를 CH_2Cl_2 (15 ml)에 용해시키고, 40% n-Bu_4NOH 수용액 (5.6 ml, 5.57 g, 8.6 mmol)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (30 ml)로 희석시키고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (95:5)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 알데히드 2와 그의 20-에피머의 혼합물 (730 mg, 53% 수율)을 약 1:1.7 비 (^{1}H NMR에 의해)로 수득하였다.

알데히드 (730 mg, 2.3 mmol)의 상기 혼합물을 THF (5 ml)에 용해시키고, $NaBH_4$ (175 mg, 4.6 mmol)를 가한 후, 에탄올 (5 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭시켰다. 혼합물을 에테르 (3×30 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (95:5 →80:20)로 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 오일로서의 목적하는 순수한 (20R)-알코올 3 (366 mg, 52% 수율) 및 약 1:4 비 (^{1}H NMR에 의해)로 화합물 3과 그의 20-에피머 1의 혼합물 (325 mg, 45% 수율)을 수득하였다.

3: $[\alpha]_D$ +43.0 (*c* 0.54, $CHCl_3$); ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ + TMS) δ 8.10-8.00 (2H, m, *o*-H_{Bz}), 7.60-7.53 (1H, m, *p*-H_{Bz}), 7.48-7.41 (2H, m, *m*-H_{Bz}), 5.42 (1H, br s, 8α-H), 3.75 (1H, dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 22-H), 3.48 (1H, dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 22-H), 1.069 (3H, s, 18-H_3), 0.973 (3H, d, J = 6.7 Hz, 21-H_3); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 166.70 (s, C=O), 132.94 (d, *p*-C_{Bz}), 131.05 (s, *i*-C_{Bz}), 129.76 (d, *o*-C_{Bz}), 128.59 (d, *m*-C_{Bz}), 72.28 (d, C-8), 66.95 (t, C-22), 52.94 (d), 51.77 (d), 41.96 (s, C-13), 39.56 (t), 37.78 (d), 30.75 (t), 26.67 (t), 22.71 (t), 18.25 (t), 16.76 (q, C-21), 14.14 (q, C-18); MS (EI) *m/z* 316 (16, M^+), 301 (5, M^+ - Me), 299 (2, M^+ - OH), 298 (3, M^+ - H_2O), 285 (9, M^+ - CH_2OH), 257 (5), 242 (11), 230 (8), 194 (60), 147 (71), 105 (100); $C_{20}H_{28}O_3$의 정확한 질량에 대한 계산치 316.2038, 실측치 316.2050.

(20R)-데-A,B-8-벤조일옥시-20-[(p-톨루엔술포닐)옥시메틸]프레그난 (4)의 제조

무수 메틸렌 클로라이드 (10 ml) 중 알코올 3 (393 mg, 1.24 mmol), DMAP (10 mg, 0.08 mmol)과 Et_3N (0.7 ml, 0.51 g, 5.04 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (320 mg, 1.68 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 (4시간), 추가 22시간 동안 교반을 계속하였다. 메틸렌 클로라이드 (60 ml)를 가하고, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (95:5)를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서 토실레이트 4 (533 mg, 91% 수율)를 수득하였다:

$[\alpha]_D$= +15.0 (c 0.54, $CHCl_3$); ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ + TMS) δ 8.02 (2H, m, *o*-H_{Bz}), 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz, *o*-H_{Ts}), 7.55 (1H, m, *p*-H_{Bz}), 7.44 (2H, m, *m*-H_{Bz}), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz, *m*-H_{Ts}), 5.39 (1H, br s, 8α-H), 4.15 (1H, dd, J = 9.4, 3.4 Hz, 22-H), 3.83 (1H, dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 22-H), 2.457 (3H, s, Me_{Ts}), 1.98 (1H, m), 0.978 (3H, s, 18-H_3), 0.898 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H_3); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 166.60 (s, C=O), 144.87 (s, *p*-C_{Ts}), 133.35 (s, *i*-C_{Ts}), 132.98 (d, *p*-C_{Bz}), 130.94 (s, *i*-C_{Bz}), 129.97 (d, *m*-C_{Ts}), 129.72 (d, *o*-C_{Bz}), 128.58 (d, *m*-C_{Bz}), 128.13 (d, *o*-C_{Ts}), 74.21 (t, C-22), 72.03 (d, C-8), 52.44 (d), 51.52 (d), 41.82 (s, C-13), 39.30 (t), 35.00 (d), 30.57 (t), 26.56 (t), 22.54 (t), 21.85 (q, Me_{Ts}), 18.12 (t), 16.85 (q, C-21), 14.09 (q, C-18); MS (EI) *m/z* 470 (1, M^+), 365 (33, M^+ - PhCO), 348 (64, M^+ - PhCOOH), 193 (52), 176 (71), 134 (72), 105 (100); $C_{27}H_{34}O_5S$의 정확한 질량에 대한 계산치 470.2127, 실측치 470.2091.

(20S)-데-A,B-콜레스탄-8β-올 (6)의 제조

마그네슘 터닝 (1.32 g, 55 mmol), 1-클로로-3-메틸부탄 (3.3 ml, 2.9 g, 27.2 mmol) 및 요오드 (2개 결정)을 무수 THF (18 ml)에서 10시간 동안 환류시켰다. 형성된 그리냐르 시약 5의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, -78 °C에서 무수 THF (5 ml) 중 토실레이트 4 (348 mg, 0.74 mmol)의 용액에 카눌라를 통해 적가하였다. Li_2CuCl_4의 용액 [무수 THF (27 ml)에 건조 LiCl (232 mg, 5.46 mmol) 및 건조 $CuCl_2$ (368 mg, 2.75 mmol)를 용해시켜 제조함] 6 ml를 -78 °C에서 반응 혼합물에 카눌라를 통해 적가하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 얼음 (약 100 g)를 함유하는 1 M H_2SO_4 수용액 (25 ml)에 부었다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3×50 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서 알코올 6 (149 mg, 76% 수율)을 수득하였다:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + TMS) δ 4.07 (1H, d, J = 2.2 Hz, 8α-H), 1.98 (1H, dm, J = 13.1 Hz), 0.93 (3H, s, 18-H_3), 0.86 (6H, d, J = 6.6 Hz, 26- 및 27-H_3), 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz, 21-H_3); ^{13}C NMR (125 MHz) δ 69.41 (d, C-8), 56.27 (d), 52.62 (d), 41.84 (s, C-13), 40.28 (t), 39.38 (t), 35.40 (t), 34.83 (d), 33.51 (t), 28.03 (d), 27.10 (t), 23.93 (t), 22.72 (q, C-26/27), 22.63 (q, C-26/27), 22.40 (t), 18.53 (q, C-21), 17.47 (t), 13.73 (q, C-18); MS (EI) *m/z* 266 (7, M^+), 251 (6, M^+ - Me), 248 (2, M^+ - H_2O), 233 (4, M^+ - Me - H_2O), 163 (6), 152 (11), 135 (38), 111 (100); $C_{18}H_{34}O$의 정확한 질량에 대한 계산치 266.2610, 실측치 266.2601.

(20S)-데-A,B-콜레스탄-8-온 (II)의 제조

피리디늄 디크로메이트 (90 mg, 239 μmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (6 ml) 중 알코올 6 (15 mg, 56 μmol)과 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (2 mg, 8 μmol)의 용액에 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 워터스 실리카 셉-팍 (Waters silica Sep-Pak) 카트리지 (2 g)를 통해 여과 하고, $CHCl_3$로 추가 세척

하였다. 용매의 제거후, 케톤 II (13 mg, 88% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + TMS) δ 2.46 (1H, dd, J = 11.5, 7.6 Hz), 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz, 26- 및 27-H_3), 0.87 (3H, d, J = 6.1 Hz, 21-H_3), 0.65 (3H, s, 18-H_3); MS (EI) *m/z* 264 (41, M^+), 249 (37, M^+ - Me), 246 (3, M^+ - H_2O), 231 (3, M^+ - Me - H_2O), 221 (50, M^+ - C_3H_7), 152 (34), 125 (100), 111 (69); $C_{18}H_{32}O$의 정확한 질량에 대한 계산치 264.2453, 실측치 264.2454.

(20S)-1α-히드록시-2-메틸렌-19-노르비타민 D_3 (V)의 제조

-20 ℃에서 무수 THF (450 μℓ) 중 포스핀 옥사이드 7 (34 mg, 58 μmol)의 용액에, 교반하면서 아르곤하에 PhLi (시클로헥산-에테르중 1.7 M, 75 μℓ, 128 μmol)를 서서히 가하였다. 상기 용액은 짙은 오렌지색으로 변했다. 30분 후, 혼합물을 -78 ℃로 냉각시키고, 무수 THF (200+100 μℓ) 중 케톤 II (12 mg, 45 μmol)의 예비냉각된 (-78 ℃) 용액을 서서히 가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 아르곤하에 3시간 동안 교반하고, 0 ℃에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 잔사를 헥산에 용해시키고, 워터스 실리카 셉-팍 카트리지 (2 g)에 적용하였다. 카트리지를 헥산 및 헥산/에틸 아세테이트 (99.5:0.5)로 세척하여 19-노르비타민 유도체 8 (12 mg)을 수득하였다. 그 후, 셉-팍을 헥산/에틸 아세테이트 (96:4)로 세척하여 불변 C,D-고리 케톤 II (7 mg)을 회수하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 디페닐포스핀 옥사이드 7 (19 mg)를 회수하였다. 보호된 비타민 8을 헥산/2-프로판올 (99.9:0.1) 용매 시스템을 사용하여 HPLC (10×250 mm 졸박스-실리카 (Zorbax-Silica) 컬럼, 4 ml/ 분)에 의해 추가 정제하였다. 순수한 화합물 8 (10 mg, 36% 수율)을 무색 오일로서 Rv=15 ml로 용출시켰다: UV (헥산 중) λ_{max} 262.5, 252.5, 243.5 nm;

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21 및 5.82 (1H 및 1H, 각각의 d, J = 11.1 Hz, 6- 및 7-H), 4.95 및 4.90 (1H 및 1H, 각각의 s, =CH_2), 4.41 (2H, m, 1β- 및 3α-H), 2.80 (1H, dd, J = 11.9, 3.5 Hz, 9β-H), 2.49 (1H, dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 10α-H), 2.44 (1H, dd, J = 12.7, 4.6 Hz, 4α-H), 2.32 (1H, dd, J = 13.2, 3.1 Hz, 10β-H), 2.16 (1H, dd, J = 12.7, 8.2 Hz, 4β-H), 1.98 (2H, m), 1.84 (1H, m), 0.876 (9H, s, Si-*t*-Bu), 0.851 (6H, d, J = 6.0 Hz, 26- 및 27-H_3), 0.845 (9H, s, Si-*t*-Bu), 0.820 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H_3), 0.521 (3H, s, 18-H_3), 0.060, 0.046, 0.029 및 0.006 (각각의 3H, 각각의 s, 4 × Si-CH_3); MS (EI) *m/z* 628 (3, M^+), 613 (1, M^+ - Me), 571 (3, M^+ - *t*-Bu), 496 (63, M^+ - *t*-$BuMe_2SiOH$), 383 (4, M^+ - *t*-$BuMe_2SiOH$ – C_8H_{17}), 366 (21), 234 (20), 129 (41), 75 (100); $C_{39}H_{72}O_2Si_2$의 정확한 질량에 대한 계산치 628.5071, 실측치 628.5068.

보호된 비타민 8 (10 mg, 16 μmol)을 무수 THF (3 ml)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (THF 중 1 M, 160 μℓ, 160 μmol)을 가한 후, 새롭게 활성화된 분자체 4A (300 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 아르곤하에 2시간 동안 교반한 후, 헥산/에틸 아세테이트 (6:4) 2 ml로 희석시키고, 워터스 실리카 셉-팍 카트리지 (2 g)상에 적용하였다. 동일한 용매 시스템을 사용한 용출을 통해 조생성물 V를 얻고, 이를 헥산/2-프로판올 (9:1) 용매 시스템을 사용하여 HPLC (10×250 mm 졸박스-실리카 컬럼, 4 ml/분)에 의해 추가 정제하였다. 분석적으로 순수한 2-메틸렌-19-노르비타민 V (3.3 mg, 52% 수율)를 무색 오일로서 Rv=32 ml로 수거하였다: UV (EtOH 중) λ_{max} 261.5, 251.5, 243.5 nm;

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+TMS) δ 6.36 및 5.88 (1H 및 1H, 각각의 d, J = 11.3 Hz, 6- 및 7-H), 5.11 및 5.09 (각각의 1H, 각각의 s, =CH_2), 4.47 (2H, m, 1β- 및 3α-H), 2.85 (1H, dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 10β-H), 2.81 (1H, br d, J = 13.9 Hz, 9β-H), 2.58 (1H, dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 4α-H), 2.33 (1H, dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 4β-H), 2.29 (1H, dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 10α-H), 1.99 (2H, m), 1.86 (1H, m), 0.867 (6H, d, J = 6.6 Hz, 26- 및 27-H_3), 0.839 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H_3), 0.547 (3H, s, 18-H_3); MS (EI) *m/z* 400 (100, M^+), 385 (5, M^+ - Me), 382 (16, M^+ - H_2O), 367 (6, M^+ - Me - H_2O), 349 (3, M^+ - Me - $2H_2O$), 315 (46), 287 (56, M^+ - C_8H_{17}), 269 (52), 247 (42); $C_{27}H_{44}O_2$의 정확한 질량에 대한 계산치 400.3341, 실측치 400.3346.

(20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르비타민 D_3 (Ia) 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르비타민 D_3 (Ib)의 제조

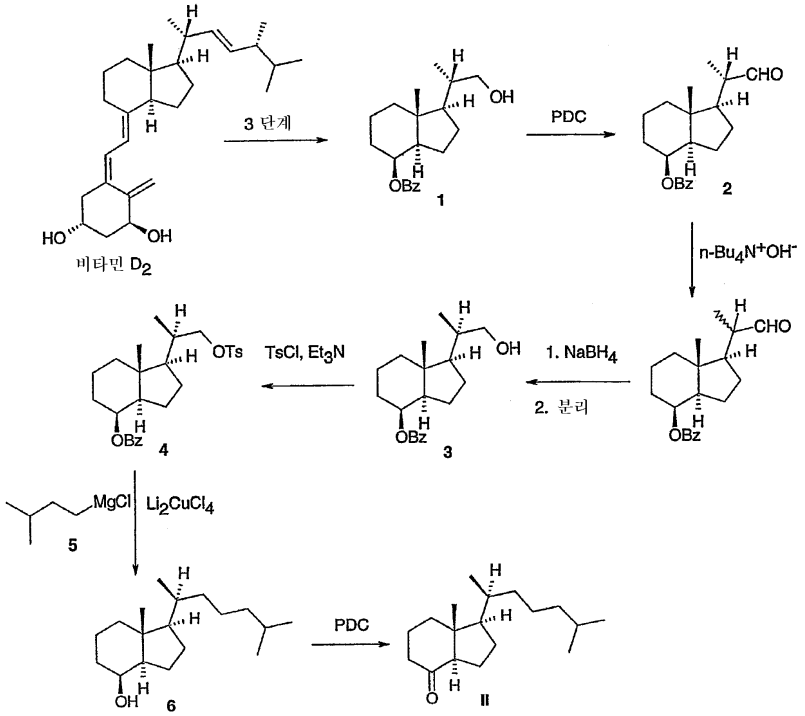
트리스(트리페닐포스핀)로듐 (I) 클로라이드 (3.5 mg, 3.8 μmol)를 수소로 예비포화된 건조 벤젠 (2.5 ml)에 가하였다. 균일한 용액이 형성될 때까지 (약 45분) 혼합물을 실온에서 교반하였다. 그 후, 건조 벤젠 (400+400 μℓ) 중 비타민 V (1.8 mg, 4.5 μmol)의 용액을 가하고, 반응을 3시간 동안 수소의 연속 스트림하에 진행시켰다. 벤젠을 진공하에 제거하고, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (1:1)에 재용해시키고, 워터스 실리카 셉-팍 카트리지 (2 g)에 적용하였다. 2-메

틸 비타민의 혼합물을 동일한 용매 시스템으로 용출시켰다. 화합물을 헥산/2-프로판올 (9:1) 용매 시스템을 사용하여 HPLC (10×250 mm 졸박스-실리카 컬럼, 4 ml/분)에 의해 추가 정제하였다. 2-메틸-19-노르비타민 Ia 및 Ib의 혼합물은 Rv=34 ml에서 단일 피크를 제공하였다. 양쪽 에피머의 분리를 메탄올/물 (9:1) 용매 시스템을 사용한 역상 HPLC (10×250 mm 크로메가본드 (Chromegabond) C18 컬럼, 3 ml/분)에 의해 달성하였다. 2β-메틸 비타민 Ib (280 μg, 15% 수율)를 Rv=47 ml에서 수거하고, 그의 2α-에피머 Ia (382 μg, 21% 수율)를 Rv=51 ml에서 수거하였다.

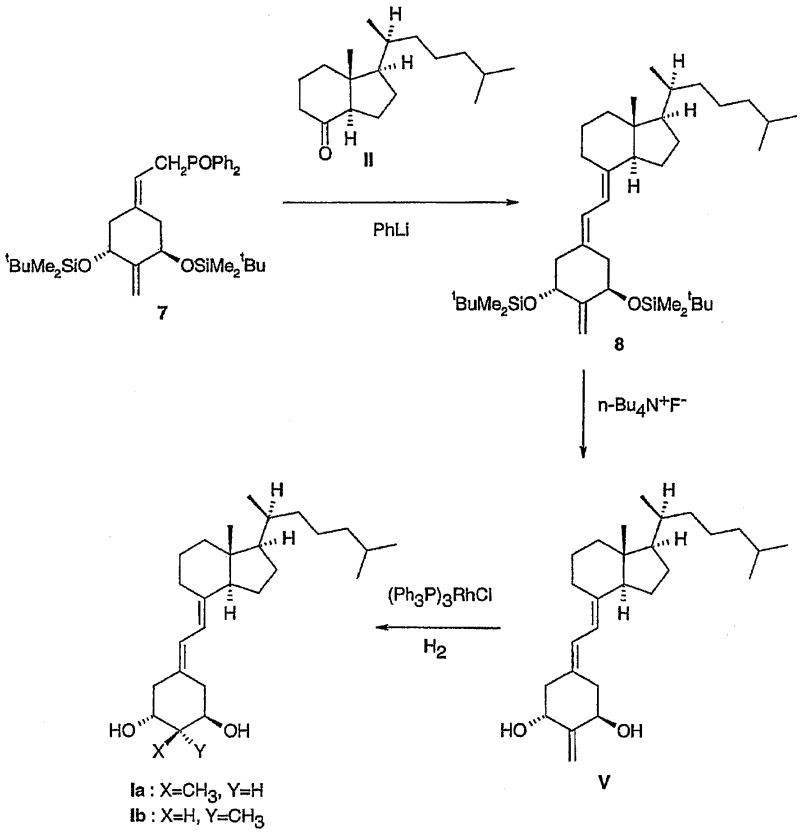
Ia: UV (EtOH 중) λ_{max} 260.5, 250.5, 242.5 nm; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+TMS) δ 6.37 및 5.82 (1H 및 1H, 각각의 d, J = 11.1 Hz, 6- 및 7-H), 3.96 (1H, m, w/2 = 14 Hz, 1β-H), 3.61 (1H, m, w/2 = 20 Hz, 3α-H), 2.80 (2H, br m, 9β- 및 10α-H), 2.60 (1H, dd, J = 13.0, 4.5 Hz, 4α-H), 2.22 (1H, br d, J = 12.8 Hz, 10β-H), 2.13 (1H, ~ t, J = 13.0 Hz, 4β-H), 1.133 (3H, d, J = 6.8 Hz, 2α-CH_3), 0.866 (6H, d, J = 6.6 Hz, 26- 및 27-H_3), 0.833 (3H, d, J = 6.4 Hz, 21-H_3), 0.530 (3H, s, 18-H_3); MS (EI) *m/z* 402 (100, M^+), 387 (4, M^+ - Me), 384 (7, M^+ - H_2O), 369 (3, M^+ - Me - H_2O), 317 (24), 289 (60, M^+ - C_8H_{17}), 271 (33), 259 (40), 247 (63); $C_{27}H_{46}O_2$의 정확한 질량에 대한 계산치 402.3498, 실측치 402.3496.

Ib: UV (EtOH 중) λ_{max} 260.5, 250.0, 242.0 nm; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+TMS) δ 6.26 및 5.87 (1H 및 1H, 각각의 d, J = 11.3 Hz, 6-H 및 7-H), 3.90 (1H, m, w/2 = 14 Hz, 3α-H), 3.50 (1H, m, w/2 = 26 Hz, 1β-H), 3.08 (1H, dd, J = 12.6, 4.3 Hz, 10β-H), 2.80 (1H, dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 9β-H), 2.43 (1H, br d, J = ca. 14 Hz, 4α-H), 2.34 (1H, dd, J = 13.9, 3.0 Hz, 4β-H), 1.143 (3H, d, J = 6.8 Hz, 2β-CH_3) 0.867 (6H, d, J = 6.6 Hz, 26-27-H_3), 0.839 (3H, d, J = 6.5 Hz, 21-H_3), 0.543 (3H, s, 18-H_3); MS (EI) *m/z* 402 (100, M^+), 387 (8, M^+ - Me), 384 (8, M^+ - H_2O), 369 (5, M^+ - Me - H_2O), 317 (42), 289 (88, M^+ - C_8H_{17}), 271 (52), 259 (55), 247 (66); $C_{27}H_{46}O_2$의 정확한 질량에 대한 계산치 402.3498, 실측치 402.3486.

반응식 1



반응식 2



(20S)-1α-히드록시-2α-메틸 및 2β-메틸-19-노르-비타민 D $_3$의 생물학적 활성

2β-메틸-(20S)-1α-히드록시비타민 D $_3$는 비타민 D 수용체에 결합하지 않는 반면, 2α-메틸-(20S)-1α-히드록시비타민 D $_3$는 상기 수용체에 결합하긴 하나 1α,25-디히드록시비타민 D $_3$ (1,25-(OH) $_2$ D $_3$)에 비해 100 배 낮은 친화성으로 결합한다 (도 1). 이들 화합물에서 25-히드록실기의 부재는 이러한 감소된 활성과 큰 관련이 있다 (문헌 [Eisman, J.A. and H.F. DeLuca, Steroids 30, 245-257, 1977] 참 조). 중요하게는, 상기 수용체에 결합하는 데 있어서 상기 2α-메틸 유도체가 상기 2β-메틸 동족체에 비해 우수하다.

놀랍게도, 도 2는 HL-60 분화에 있어서 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D $_3$가 거의 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 만큼 강력하여서, 건선 및 암, 특히 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암의 치료를 위한 뛰어난 후보물질이 된다는 것을 나타낸다. 또한, 상기 화합물의 비교적 높은 세포 분화 활성으로 인해, 주름, 적당한 피부 수분의 결핍 (즉, 건성 피부), 적당한 피부 탄력의 결핍 (즉, 늘어진 피부), 및 불충분한 피지 분비를 비롯한 다양한 피부 증상의 치료를 위한 치료제를 제공한다. 따라서, 상기 화합물의 사용은 피부를 보습시킬 뿐만 아니라, 피부의 차단 기능도 개선시킨다. 상기 2β유도체는 1,25-(OH) $_2$ D $_3$에 비해 활성이 100배 낮아서, 이 분야에서는 덜 효과적이다.

표 1의 데이타는 장 칼슘 수송을 자극하는 데 있어서 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D $_3$가 천연 호르몬인 1,25-(OH) $_2$ D $_3$에 비해 높은 활성을 갖는다는 것을 보여준다. 또한, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D $_3$는 장 칼슘 수송을 자극하는 데 있어 상당한 활성을 가지며, 그의 활성은 1,25-(OH) $_2$ D $_3$와 거의 동일하다.

표 1의 데이타는 또한 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D $_3$가 1,25-(OH) $_2$ D $_3$에 비해 높은 골 칼슘 가동화 활성을 갖는다는 것을 입증한다. 또한, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D $_3$는 상당한 골 칼슘 가동화 활성을 가지며, 그의 활성은 1,25-(OH) $_2$ D $_3$와 거의 동일하다.

이들 동족체의 매우 중요한 특징은, 이들이 비타민 D 수용체에 잘 결합하지 않거나 전혀 결합하지 않으면서도, 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 보다 높거나 또는 그와 동일한 생물학적 활성을 갖는다는 것이다. 이는 이들 동족체가 전구약물임을 시사한다. 즉, 이들은 25-히드록실화에 의해 생체내에서 활성화되는 것으로 여겨진다. 일단 25-히드록실화되면, 이들은 비타민 D 수용체에 결합하여 활성을 제공할 수 있다. 이러한 결과는, 이들 화합물이 신체내에서 서서히 활성화되어 보다 제어되고 연장된 활성을 제공한다는 점에서 최종 약물보다 바람직할 수 있다는 것을 시사한다.

따라서, 표 1의 데이타는 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3가 1,25-$(OH)_2D_3$보다 큰, 상당하고 매우 강력한 칼슘혈증 활성을 갖는 것을 특징으로 할 수 있고, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 또한 1,25-$(OH)_2D_3$와 거의 동일한, 상당하고 매우 강력한 칼슘혈증 활성을 갖는다는 것을 나타낸다.

돼지 장내 수용체에 대한 상기 동족체들의 경쟁적 결합은 문헌 [Dame et al., Biochemistry 25, 4523-4534, 1986]에 기재된 방법으로 수행하였다.

HL-60 전골수구의 단핵구로의 분화는 문헌 [Ostrem et al., J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987]에 기재된 바와 같이 측정하였다.

장 칼슘 수송은 문헌 [Perlman et al., Biochemistry 29, 190-196, 1990]에 기재된 바와 같이 측정하였다.

데이타의 해석

저칼슘 식이 중인 래트의 혈청 칼슘 농도를 측정하기 위한 생체내 시험은 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3의 조골세포 활성 또는 골 활성에 대한 식견을 제공한다. 표 1의 데이타는 조골세포의 자극을 통해 혈장 중 칼슘을 증가시키는 데 있어서 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3가 1,25-$(OH)_2D_3$에 비해 상당히 더 강력하다는 것을 보여준다. 동시에, 장 칼슘 수송에 대한 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3의 활성 또한 1,25-$(OH)_2D_3$의 활성에 비해 상당히 높다 (표 1). 따라서, 이들 데이타는 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3가 1,25-$(OH)_2D_3$보다 높은, 상당하고 매우 강력한 골 활성을 갖는다는 것을 보여준다.

표 1의 데이타는 또한 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3가 조골세포의 자극을 통해 혈장 중 칼슘 농도를 증가시키는 데 있어서 1,25-$(OH)_2D_3$에 비해 단지 약간 덜 강력하다는 것을 보여준다. 동시에, 장 칼슘 수송에 대한 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3의 활성도 1,25-$(OH)_2D_3$의 활성과 거의 동일하다 (표 1). 따라서, 이들 데이타는 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3가 1,25-$(OH)_2D_3$과 거의 동일한, 상당하고 매우 강력한 골 활성을 갖 는다는 것을 보여준다.

화합물 Ia 및 Ib는 매우 유리한 목적하는 패턴의 생물학적 활성을 나타낸다. 이들 화합물은 1α,25-디히드록시비타민 D_3에 비해 비교적 높은 장 칼슘 수송 활성을 나타내고, 골로부터의 칼슘 가동화 능력에 있어서도 1α,25-디히드록시비타민 D_3에 비해 비교적 높은 활성을 나타내는 것을 특징으로 한다. 따라서, 이들 화합물은 그들의 칼슘혈증 활성에 있어서 매우 특이적이다. 골로부터의 칼슘 가동화에 대한 활성, 및 높거나 정상인 장 칼슘 수송 활성은 골 손실과 주로 관련된 대사성 골 질병의 치료를 위해 이들 화합물의 생체내 투여를 가능하게 한다. 이들의 골에 대한 칼슘혈증 활성 때문에, 이들 화합물은 골 형성을 목적으로 하는 질병, 예컨대 골다공증, 특히 저골전환 골다공증, 스테로이드 유도성 골다공증, 노인성 골다공증 또는 폐경후 골다공증 뿐만 아니라, 골연화증의 치료를 위한 바람직한 치료제일 것이다.

비타민 D 수용체와의 결합에 있어서 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3는 1,25-$(OH)_2D_3$보다 훨씬 더 낮은 활성을 나타내고 (도 1), 또한, 이들은 전골수구 HL-60을 단핵구로 분화시키는 데 있어서 1,25-$(OH)_2D_3$보다 단지 약간 더 낮은 활성을 나타낸다 (도 2). 이 결과는 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 둘 다가 세포 분화를 일으키고 세포 성장을 억제 하는 데 있어서 직접적인 세포 활성을 나타내기 때문에 건선에 매우 효과적일 것임을 시사한다. 또한, 상기 결과는 상기 두 화합물이 항암제, 특히 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암에 대한 항암제로서 뿐만 아니라, 건성 피부 (피부 수분의 결핍), 과도한 피부 처짐 (불충분한 피부 탄력), 불충분한 피지 분비 및 주름과 같은 피부 증상에 대한 치료제로서 상당한 활성을 가질 것임을 나타낸다. 상기 결과는 또한 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3 둘 다 수많은 인간 치료법에 대한 뛰어난 후보물질이고, 암, 건선 및 자가면역 질병을 비롯한 수많은 질환에 유용할 수 있음을 나타낸다.

수컷 새끼 스프라그-돌리 래트에게 식이 11 (0.47%의 Ca) + AEK를 11일 동안 제공한 후 식이 11 (0.02%의 Ca) + AEK를 31일 동안 제공하였다. 투여 (복강내 투여)를 시작한지 7일 후 치사시켰다. 투여량을 24시간 간격으로 매일 공급하였다. 창자 수송 연구를 위해 장의 처음 10 cm를 채취하고, 골 Ca 가동화 분석을 위해 혈청을 모았다. 결과는 표 1에 기재되어 있다.

[표 1]

1α,25-$(OH)_2D_3$ 및 (20S)-1α-(OH)-2α-메틸-19-노르-D_3 및 (20S)-1α-(OH)-2β-메틸-19-노르-D_3의 장기 투여에 대한 장 칼슘 수송 및 혈청 칼슘 (골 칼슘 동원) 활성의 반응

화합물	양 (pmol/ 일)	Ca 수송 S/M (평균 ± SEM)	혈청 Ca (평균 ± SEM)
없음(대조군)	0	4.5 ± 0.40	4.4 ± 0.07
1α,25-$(OH)_2D_3$	130	5.3 ± 0.42	5.0 ± 0.05
	260	6.5 ± 0.84	5.5 ± 0.16
(20S)-1α-(OH)-2α-메틸-19-노르-D_3	130	8.6 ± 0.90	10.0 ± 0.20
	260	6.7 ± 0.68	12.7 ± 0.15
(20S)-1α-(OH)-2β-메틸-19-노르-D_3	130	6.8 ± 0.73	4.8 ± 0.04
	260	5.7 ± 0.45	5.1 ± 0.04

* 상기 데이타는 5마리 동물 실험 결과의 평균 및 표준 오차 (SE)이다.

치료 목적의 경우, 화학식 Ia 및 Ib로 정의되는 본 발명의 화합물은 당업계의 통상적인 방법에 따라 무해한 용매 중의 용액으로서; 적당한 용매 또는 담체 중의 에멀젼, 현탁액 또는 분산액으로서; 또는 고체 담체와 함께 환제, 정제 또는 캡슐제로서 약제학적으로 사용할 수 있도록 제제화될 수 있다. 이러한 임의의 제제은 안정화제, 항산화제, 결합제, 착색제, 유화제 또는 풍미 개선제와 같은 약제학적으로 허용되는 다른 무독성 부형제도 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구, 국소, 비경구 또는 경피 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 적합한 멸균 용액의 주사 또는 정맥내 주입에 의해; 소화관을 통한 액체 또는 고체 투여 형태로; 또는 크림, 연고, 패치, 또는 경피 투여에 적합한 유사 비히클의 형태로 투여하는 것이 유리하다. 1일 당 0.01 μg 내지 100 μg 투여량 의 화합물이 치료 목적에 적당하지만, 이러한 투여량은 당업계에 잘 알려진 바와 같이 치료할 증상, 증상의 심각도 및 대상체의 반응에 따라 조절한다. 본 발명의 화합물은 작용 특이성을 나타내기 때문에, 각각 단독으로 적합하게 투여하거나, 다양한 골 미네랄 동원도 및 칼슘 수송 자극도가 유리한 것으로 밝혀진 경우에는 다양한 양의 다른 활성 비타민 D 화합물 (예를 들어, 1α-히드록시비타민 D_2 또는 D_3, 또는 1α,25-디히드록시비타민 D_3)과 함께 투여할 수 있다.

상기 치료에 사용하기 위한 조성물은 활성 성분으로서 상기 화학식 Ia 및 Ib로 정의되는 유효량의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 및 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3, 및 적당한 담체를 포함한다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 화합물의 유효량은 조성물 1 gm 당 약 0.01 μg 내지 약 100 μg이고, 1일 당 약 0.01 μg 내지 약 100 μg의 투여량으로 국소, 경피, 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 크림, 로션, 연고, 국소 패치, 환제, 캡슐제 또는 정제로서 제제화될 수 있거나, 약제학적으로 허용되는 무독성 용매 또는 오일 중의 용액, 에멀젼, 분산액 또는 현탁액과 같은 액상 형태로 제제화될 수 있고, 이러한 제제는 안정화제, 항산화제, 유화제, 착색제, 결합제 또는 풍미 개선제와 같은 약제학적으로 무해한 또는 유익한 다른 성분도 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 전골수구가 정상 대식세포로 분화되는 데 충분한 양으로 투여하는 것이 유리하다. 상기 기재한 투여량이 적합하지만, 이 투여량은 당업계 에 잘 인식되어 있는 바와 같이 질병의 중증도, 및 대상체의 증상 및 반응에 따라 조절될 수 있다는 것도 알아야 한다.

본 발명의 제제는 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 활성 성분을 포함한다. 상기 담체는 제제의 다른 성분과 상용가능하고 제제의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 '허용가능'해야 한다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 샤세, 정제 또는 로젠지와 같은 분리된 단위 형태; 산제 또는 과립제 형태, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액의 형태; 또는 유중수형 에멀젼 또는 수중유형 에멀젼의 형태일 수 있다.

직장 투여용 제제는 활성 성분 및 담체 (예컨대, 코코아 버터)를 포함하는 좌제의 형태, 또는 관장제의 형태일 수 있다
.

비경구 투여에 적합한 제제는 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장성인 활성 성분의 멸균 유성 또는 수성 제제를 포함한다.

국소 투여에 적합한 제제로는 도포제 (liniment), 로션, 도포제, 유중수형 또는 수중유형 에멀젼 (예컨대, 크림, 연고 또는 페이스트)와 같은 액상 또는 반액상 제제; 점적제와 같은 용액제 또는 현탁액제; 또는 분무제가 포함된다.

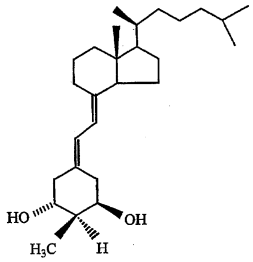
천식 치료의 경우, 스프레이 캔, 분무제 또는 분사제에 의해 분배되는 산제, 자가-추진제 또는 분무제의 흡입을 이용할 수 있다. 분무될 때 제제의 입자 크기는 바람직하게는 10 내지 100 μ이다.

제제는 편리하게는 투여량 단위 형태로 제공될 수 있고, 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 용어 '투여량 단위'는 활성 성분을 단독으로 포함하거나 약제학적 고체 또는 액체 희석제 또는 담체와의 혼합물 형태로 포함하는 물리적 및 화학적으로 안정한 단위 투여량으로서 환자에게 투여될 수 있는 단위, 즉 단일 투여량을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 건선을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 건선 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 2.
제1항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 3.
제1항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

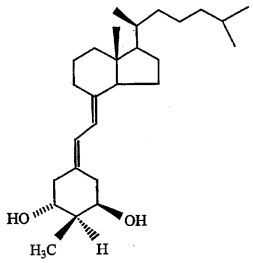
청구항 4.
제1항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 5.
제1항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 국소 투여하는 방법.

청구항 6.
제1항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 7.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병의 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 8.
제7항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경구 투여하는 방법.

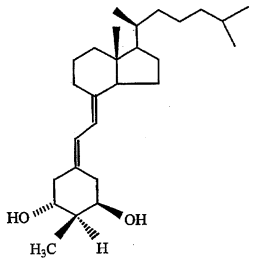
청구항 9.
제7항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 비경구 투여하는 방법.

청구항 10.
제7항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경피 투여하는 방법.

청구항 11.
제7항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 12.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 다발성 경화증, 루프스, 당뇨병, 숙주 대 이식편 반응 및 기관 이식 거부증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 자가면역 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 자가면역 질병의 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 13.
제12항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경구 투여하는 방법.

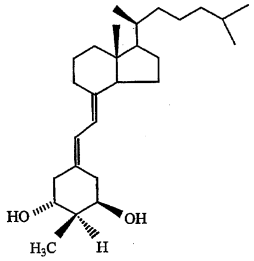
청구항 14.
제12항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 비경구 투여하는 방법.

청구항 15.
제12항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경피 투여하는 방법.

청구항 16.
제12항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 17.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 류마티스성 관절염, 천식 및 염증성 장질병으로 구성되는 군으로부터 선택되는 염증성 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 질병의 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 18.
제17항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경구 투여하는 방법.

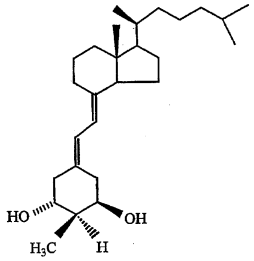
청구항 19.
제17항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 비경구 투여하는 방법.

청구항 20.
제17항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경피 투여하는 방법.

청구항 21.
제17항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

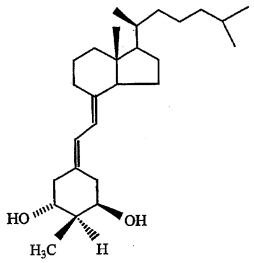
청구항 22.
하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3.

<화학식 Ia>



청구항 23.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을, 주름, 적당한 피부 탄력의 결핍, 적당한 피부 수분의 결핍 및 불충분한 피지 분비로 구성되는 군으로부터 선택되는 피부 증상을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 피부 증상의 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 24.
제23항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 경구 투여하는 방법.

청구항 25.
제23항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3 을 비경구 투여하는 방법.

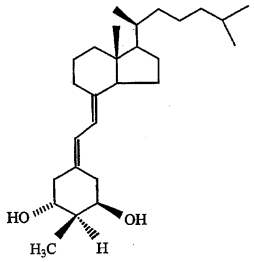
청구항 26.
제23항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 27.
제23항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 국소 투여하는 방법.

청구항 28.
제23항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 29.
유효량의 하기 화학식 Ia의 (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 골 질량의 유지 또는 증가가 필요한 대사성 골 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대사성 골 질병의 치료 방법.

<화학식 Ia>



청구항 30.
제29항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 31.
제29항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

청구항 32.
제29항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 33.
제29항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2α-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 34.
제29항에 있어서, 질병이 노인성 골다공증인 방법.

청구항 35.
제29항에 있어서, 질병이 폐경후 골다공증인 방법.

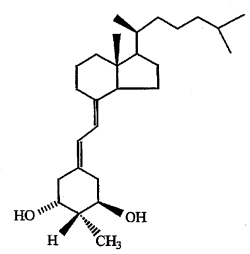
청구항 36.
제29항에 있어서, 질병이 스테로이드-유도성 골다공증인 방법.

청구항 37.
제29항에 있어서, 질병이 저골전환 골다공증인 방법.

청구항 38.
제29항에 있어서, 질병이 골연화증인 방법.

청구항 39.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 건선을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 건선 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 40.
제39항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 41.
제39항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

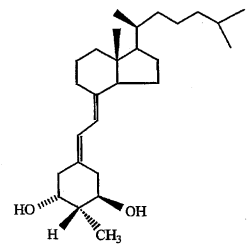
청구항 42.
제39항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 43.
제39항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 국소 투여하는 방법.

청구항 44.
제39항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 45.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병의 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 46.
제45항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 47.
제45항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

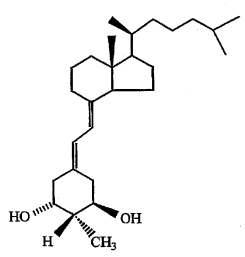
청구항 48.
제45항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 49.
제45항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 50.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 다발성 경화증, 루프스, 당뇨병, 숙주 대 이식편 반응 및 기관 이식 거부증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 자가면역 질병을 앓는 환자에게 투여하

는 것을 포함하는, 상기 자가면역 질병의 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 51.
제50항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

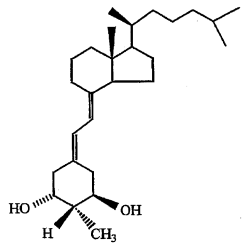
청구항 52.
제50항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

청구항 53.
제50항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 54.
제50항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 55.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 류마티스성 관절염, 천식 및 염증성 장질병으로 구성되는 군으로부터 선택되는 염증성 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 질병의 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 56.
제55항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

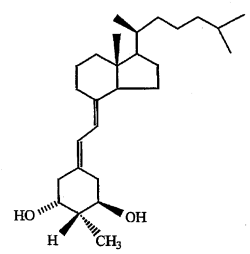
청구항 57.
제55항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

청구항 58.
제55항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 59.
제55항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

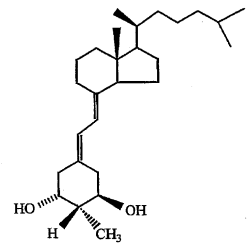
청구항 60.
하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3.

<화학식 Ib>



청구항 61.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 주름, 적당한 피부 탄력의 결핍, 적당한 피부 수분의 결핍 및 불충분한 피지 분비로 구성되는 군으로부터 선택되는 피부 증상을 갖는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 피부 증상의 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 62.
제61항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 63.
제61항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

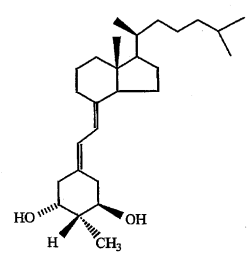
청구항 64.
제61항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 65.
제61항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 국소 투여하는 방법.

청구항 66.
제61항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 67.
유효량의 하기 화학식 Ib의 (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 골 질량의 유지 또는 증가가 필요한 대사성 골 질병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대사성 골 질병의 치료 방법.

<화학식 Ib>



청구항 68.
제67항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경구 투여하는 방법.

청구항 69.
제67항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 비경구 투여하는 방법.

청구항 70.
제67항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 경피 투여하는 방법.

청구항 71.
제67항에 있어서, (20S)-1α-히드록시-2β-메틸-19-노르-비타민 D_3을 약 0.01 μg/일 내지 약 100 μg/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 72.
제67항에 있어서, 질병이 노인성 골다공증인 방법.

청구항 73.
제67항에 있어서, 질병이 폐경후 골다공증인 방법.

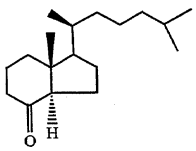
청구항 74.
제67항에 있어서, 질병이 스테로이드-유도성 골다공증인 방법.

청구항 75.
제67항에 있어서, 질병이 저골전환 골다공증인 방법.

청구항 76.
제67항에 있어서, 질병이 골연화증인 방법.

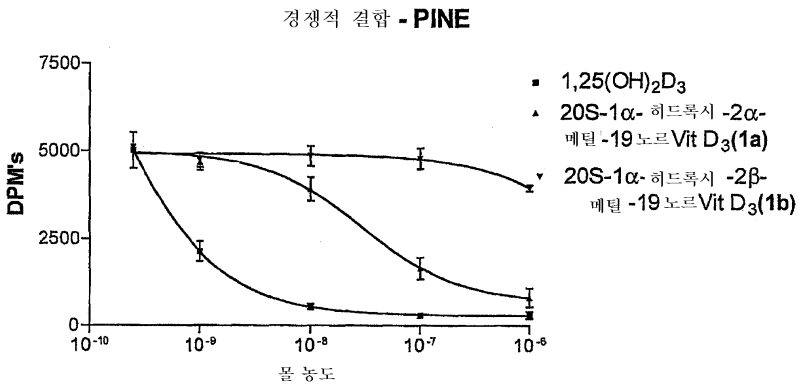
청구항 77.
하기 화학식 II의 화합물.

<화학식 II>

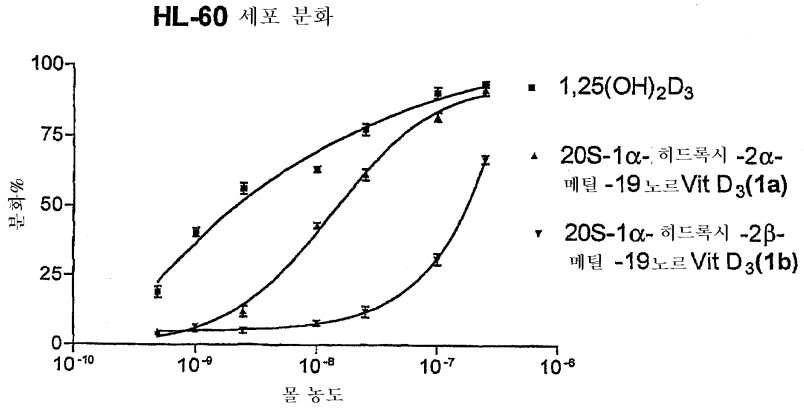


도면

도면1



도면2


HL-60 세포 분화
100
75
50
25
0
분화%
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
몰 농도
1,25(OH)2D3
20S-1α-히드록시 -2α-메틸 -19노르Vit D3(1a)
20S-1α-히드록시 -2β-메틸 -19노르Vit D3(1b)