

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810130893.6

C07C 49/443 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 1 月 7 日

[11] 公开号 CN 101337871A

[22] 申请日 2003.3.20

[21] 申请号 200810130893.6

分案原申请号 03814616.9

[30] 优先权

[32] 2002.4.22 [33] US [31] 10/127,180

[71] 申请人 威斯康星校友研究基金会

地址 美国威斯康星州

[72] 发明人 赫克托·F·德鲁卡

拉法尔·R·西钦斯基

帕维尔·K·格日瓦奇

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

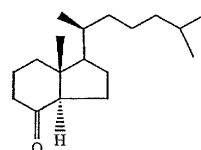
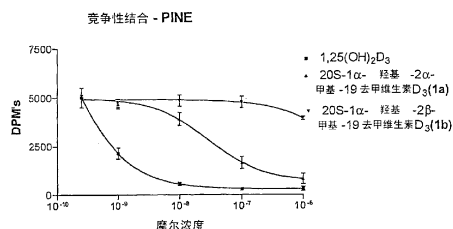
权利要求书 1 页 说明书 20 页 附图 1 页

[54] 发明名称

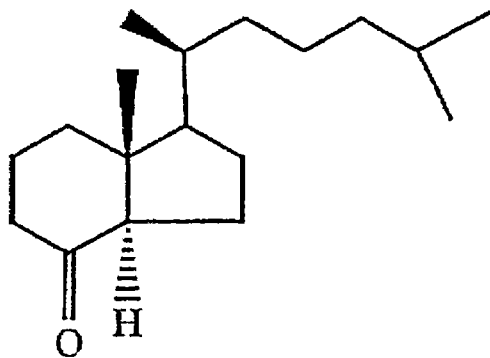
茚烷酮化合物

[57] 摘要

本发明公开了具有下式结构的化合物。



1. 具有下式结构的化合物:



茛烷酮化合物

本申请是发明名称为“(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基和 2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 及它们的用途”的中国发明专利申请(申请号: 03814616.9; 申请日: 2003 年 3 月 20 日)的分案申请。

背景技术

本发明涉及维生素 D 化合物, 更具体而言涉及前药(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基和 2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 及它们的药学用途。

已知天然激素, 1 α ,25-二羟维生素 D₃ 及其麦角固醇系列类似物, 即 1 α ,25-二羟维生素 D₂ 是动物和人的钙体内稳态的强力调节剂, 也已经明确了它们在细胞分化方面的活性, Ostrem 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987)。已经制备并测试了这些代谢产物的许多结构类似物, 包括 1 α -羟维生素 D₃、1 α -羟维生素 D₂、各种侧链确认的(homologated)维生素和氟化类似物。这些化合物中的一些在细胞分化和钙调节方面显示出令人感兴趣的活性分离。此种活性差异对于治疗多种疾病, 如肾性骨营养不良症、维生素 D 抗性佝偻病、骨质疏松症、银屑病和某些癌可能是有用的。

近来, 业已发现一类新的维生素 D 类似物, 即所谓的 19-去甲-维生素 D 化合物, 其特征在于维生素 D 系统典型的 A-环环外亚甲基(碳 19)被两个氢原子替换。对此 19-去甲-类似物(例如, 1 α ,25-二羟-19-去甲-维生素 D₃)的生物学测试表明, 它具有高效诱导细胞分化和极低钙动员活性的选择性活性特征。因此, 这些化合物作为治疗癌或治疗各种皮肤病的治疗剂可能有用。已经描述了两种不同的合成此 19-去甲-维生素 D 类似物的方法(Perlman 等人, Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlman 等人, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), 以及 DeLuca 等人, 美国专利 5,086,191)。

在美国专利 4,666,634 中, Chugai 研究小组已经描述并且检测了作为用

于骨质疏松症的可能药物和作为抗肿瘤药的 $1\alpha,25$ -二羟维生素 D_3 的 2β -羟基和烷氧基(例如,ED-71)类似物。请参阅 Okano 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **163**, 1444 (1989)。也已经制备并且测试了 $1\alpha,25$ -二羟维生素 D_3 的其它 2-取代(用羟烷基取代, 如 ED-120, 和氟烷基取代) A-环类似物 (Miyamoto 等人, *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 1111 (1993); Nishii 等人, *Osteoporosis Int. Suppl.* **1**, 190 (1993); Posner 等人, *J. Org. Chem.* **59**, 7855 (1994), 以及 *J. Org. Chem.* **60**, 4617 (1995))。

最近, 也已合成了 $1\alpha,25$ -二羟-19-去甲-维生素 D_3 的 2-取代类似物, 即在 2-位有羟基或烷氧基取代的化合物(DeLuca 等人, 美国专利 5,536,713), 有 2-烷基取代的化合物(DeLuca 等人, 美国专利 5,945,410), 有 2-亚烷基取代的化合物(DeLuca 等人, 美国专利 5,843,928), 它们显示令人感兴趣的选择性活性特征。所有这些研究表明, 维生素 D 受体中的结合位点可以适应在合成维生素 D 类似物中 C-2 位的不同取代基。

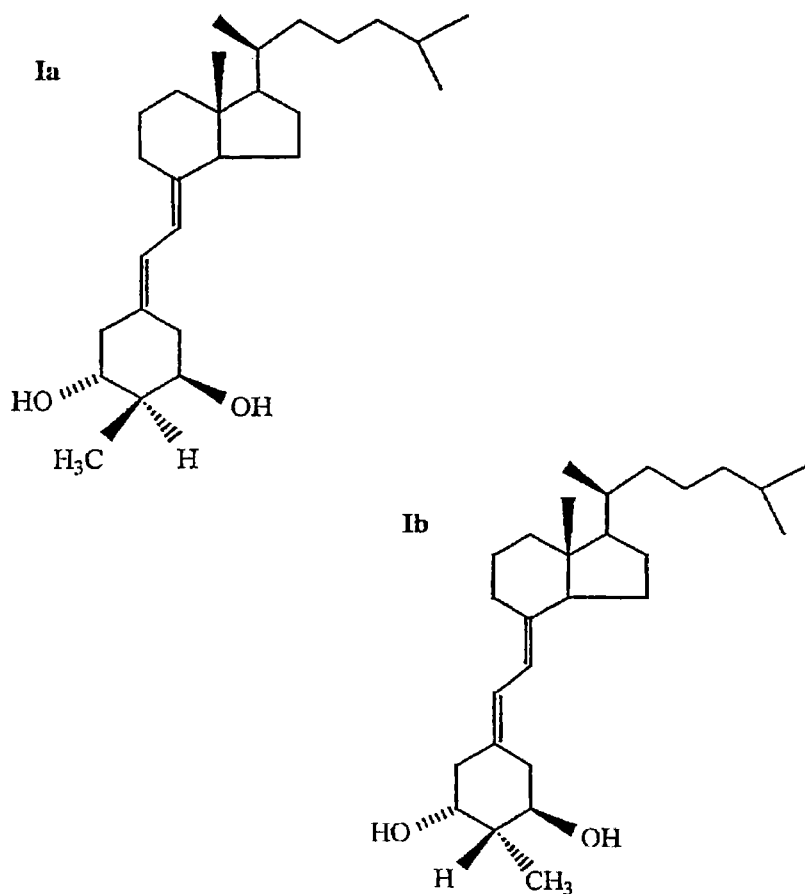
在探究药理学上重要的 19-去甲类维生素 D 化合物的继续努力中, 已合成并测试了以碳 2 (C-2) 上甲基取代基的存在以及侧链中碳 25 (C-25) 上羟基不存在为特征的两个类似物。这两个类似物的特征在于碳 1 位的羟基和甲基以非自然(unnatural)或表(epi)取向连接于碳 20 的维生素 D_3 侧链, 即 (20S)- 1α -羟基- 2α -甲基和 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 。这些维生素 D 类似物似乎是令人感兴趣的靶, 因为在 C-2 位相对小的甲基应当不会干扰维生素 D 受体。而且, 分子力学研究似乎表明, 此种分子修饰在实质上改变环己二醇环 A 的构象, 使其构象平衡移向 C-2 位上的甲基取代基平伏取向的椅式。

发明内容

本发明涉及前药(20S)- 1α -羟基- 2α -甲基-19-去甲-维生素 D_3 (下式 Ia)和 (20S)- 1α -羟基- 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 (下式 Ib)、它们的生物活性和这些化合物的各种药学用途。

这些 2α -甲基和 2β -甲基 19-去甲类似物的结构分别以下示式 Ia 和 Ib 为

特征:



上述两个化合物显示所期望的和高度有利的生物活性特征。这些化合物并不结合到维生素D受体上,或者与维生素D受体弱结合。然而,与 $1\alpha,25$ -二羟维生素D₃相比,该 2α -甲基化合物具有较高的肠钙转运活性,并且与 $1\alpha,25$ -二羟维生素D₃相比,具有较高的从骨动员钙的能力。该 2β -甲基化合物具有与 $1\alpha,25$ -二羟维生素D₃大致相同的肠钙转运活性和骨钙动员活性。因此,这些化合物的特征可以为具有很强的钙活性(calcemic activity),并且在它们的钙活性中是高度特异性的。它们从骨动员钙的活性和高或正常的肠钙转移活性使体内给予这些化合物能够治疗骨损失为主要问题的代谢性骨病。由于它们对骨的活性,这些化合物是治疗期望骨形成的疾病如骨质疏松症,特别是低骨更新骨质疏松症(low bone turnover osteoporosis)、类固醇诱导的骨质疏松症、老年性骨质疏松症或经绝后骨质疏松,以及骨软化症的优选治疗剂。

还已发现本发明的化合物特别适用于治疗和预防以免疫系统失衡为特

征的人的疾病，例如自体免疫疾病，包括多发性硬化、狼疮(lupis)、糖尿病、宿主抗移植反应和器官移植排斥反应；另外，用于治疗炎性疾病如类风湿性关节炎、哮喘和炎性肠病如乳糜泻和克罗恩病。用本发明的化合物可以治疗痤疮、脱发和高血压。

上述化合物还以高的或显著的细胞分化活性为特征。因此，这些化合物也提供用于治疗银屑病的治疗剂，或者作为抗癌药，尤其是抗白血病、结肠癌、乳癌和前列腺癌。此外，由于它们相对高的细胞分化活性，这些化合物提供用于治疗各种皮肤病况的治疗剂，所述皮肤病况包括皱纹，缺乏适度真皮水合，即皮肤干燥，缺乏适度皮肤坚韧性，即皮肤松弛，和皮脂分泌不足。因此，这些化合物的使用不仅导致皮肤的湿润，而且改善皮肤的屏障功能。

该化合物可以存在于治疗上述疾病和病症的组合物中，其量为约 0.01 $\mu\text{g/gm}$ 至约 100 $\mu\text{g/gm}$ 组合物，并且可以局部、经皮、口服或者胃肠外给药，给药剂量可以为约 0.01 $\mu\text{g/日}$ 至约 100 $\mu\text{g/日}$ 。

附图说明

图 1 是说明(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃、(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 与 [³H]-1,25-(OH)₂-D₃ 竞争结合维生素 D 猪肠核受体的相对活性的图；

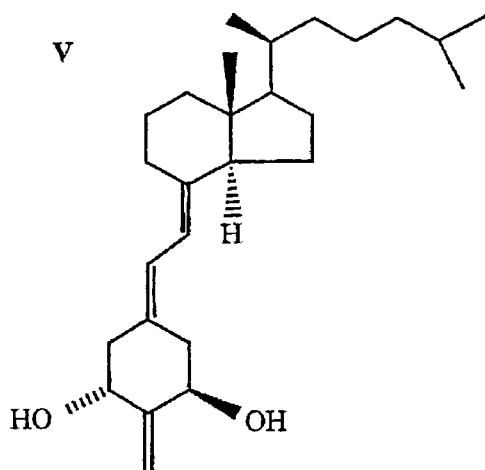
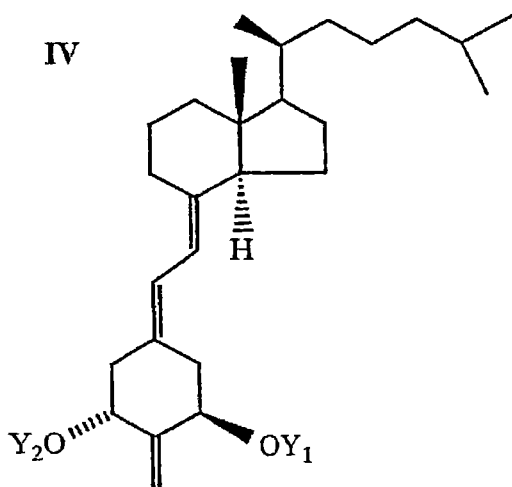
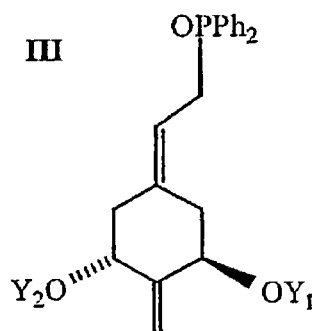
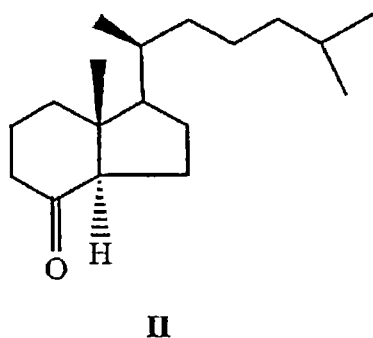
图 2 是说明作为(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃、(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的浓度的函数的 HL-60 细胞分化百分比的图。

具体实施方式

合成并测试了(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃。在结构上，这些 19-去甲类似物分别以本文前述的式 Ia 和 Ib 为特征。

通过常用的一般方法，即二环 Windaus-Grundmann 型酮 II 与烯丙型氧

化磷 III 缩合成相应的 2-亚甲基-19-去甲-维生素 D 类似物 IV，其后在后一化合物的 C-1 和 C-3 位脱保护；然后接着是化合物 V 中 C-2 位上外亚甲基的选择性还原，以提供 2 α -甲基异构体(Ia)和 2 β -甲基异构体(Ib)，可以完成具有结构 Ia 和 Ib 的(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 的制备：



在结构 III 和 IV 中,基团 Y_1 和 Y_2 是羟基保护基,优选叔丁基二甲基硅基团,还应理解,可能对缩合反应敏感,或者干扰缩合反应的任何官能团均如本领域众所周知地予以适当保护。上述方法代表汇集合成概念的应用,其已经有效地用于制备维生素 D 化合物[例如 Lythgoe 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh 等人, J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini 等人, J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina 等人, J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca 等人, 美国专利 5,086,191; DeLuca 等人, 美国专利 5,536,713]。

结构 II 的茛烷酮(Hydrindanone)是新化合物,它可以通过修饰的已知方法由商品维生素 D₂ 制备。因此,由商品维生素 D₂ 通过 3 步制备起始醇 1 (方案 1)。将所得的 C-22 醇 1 氧化成醛 2, 然后使其在 C-20 位平衡。将(20R)-和(20S)-醛的混合物还原,并通过色谱法分离(20R)-醇 3。依次将其甲苯磺酰化,并使甲苯磺酸酯 4 和格氏试剂 5 在四氯铜酸二锂存在下偶联。将获得的茛烷醇 6 氧化成新的(20S)-格伦德曼酮类似物 II。

为了制备所需的一般结构 III 的氧化膦,已经开发了从甲基奎尼酸(methyl quinate)衍生物开始的新的合成路线,所述甲基奎尼酸衍生物如 Perlman 等人, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991)和 DeLuca 等人, 美国专利 5,086,191 所述,容易地从商品(1R,3R,4S,5R)-(-)-奎尼酸获得。

该方法的最后一步是维生素 V 中碳 2 上的外亚甲基单元在三(三苯基膦)氯化铑(I) [Wilkinson's 催化剂, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$]存在下有效地进行选择性地均相催化氢化。这样的还原条件只使 $\text{C}(2)=\text{CH}_2$ 单元还原,而 $\text{C}(5)-\text{C}(8)$ 丁二烯部分不受影响。分离的物质是在 C-2 处构型不同的 2-甲基-19-去甲-维生素 Ia 和 Ib 的差向异构体混合物(约 1:1)。如果需要,混合物可以不经分离而使用,单个 2α -和 2β -异构体可以通过有效 HPLC 系统分离。

在题为“2-烷基-19-去甲-维生素 D 化合物”的美国专利 5,945,410 中对化合物 Ia 和 Ib 的整个合成方法作了更完整的说明和描述,该文献特别地引入本文作参考。

具体而言,茛烷酮 II 的制备在下文中进行描述并且在方案 1 中得到说

明。汇集合成的最后一步，即该化合物和氧化膦 7 偶联，接着在维生素 D 化合物 8 中羟基脱保护，2-亚甲基-19-去甲-维生素 D 化合物 V 中外亚甲基单元的还原/氢化也在下文中进行描述并且在方案 2 中得到说明。

制备(20S)-脱-A,B-8 β -苯甲酸基-20-(羟甲基)孕甾烷(1)

起始醇 1 根据 J. C. Hanekamp, R. B. Rookhuizen, H. J. T. Bos, L. Brandsma *Tetrahedron*, 1992, 48, 9283-9294 公开的方法由商品维生素 D₂ 制备，收率 70%。

使臭氧在-78℃下通过维生素 D₂ (3 g, 7.6 mmol)在甲醇(250 mL)和吡啶(2.44 g, 2.5 mL, 31 mmol)中的溶液，持续 50 分钟。接着用氧气将反应混合物冲洗 15 分钟以除去残余的臭氧，用 NaBH₄ (0.75 g, 20 mmol)处理溶液。20 分钟后，加入第二部分 NaBH₄ (0.75 g, 20 mmol)，使混合物暖至室温。接着加入第三部分 NaBH₄ (0.75 g, 20 mmol)，并将反应混合物搅拌 18 小时。用水(40 mL)终止反应，并减压浓缩溶液。用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取残余物，用 1 M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。用己烷/乙酸乙酯(75:25)对残余物进行硅胶色谱分离，得到(20S)-脱-A,B-20-(羟甲基)孕甾烷-8 β -醇(1.21 g, 收率 75%)，为白色晶体。

在 0℃下向 8 β ,20-二醇(1.2 g, 5.7 mmol)和 DMAP (30 mg, 0.2 mmol)在无水吡啶(20 mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(2.4 g, 2 mL, 17 mmol)。将反应混合物在 4℃下搅拌 24 小时，用二氯甲烷(100 mL)稀释，用 5%盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。用氢氧化钾(1 g, 15.5 mmol)在无水乙醇(30 mL)中的溶液在室温下处理残余物(3.39 g)。将反应混合物搅拌 3 小时后，加入冰和 5%盐酸水溶液，直到 pH=6。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取溶液，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。用己烷/乙酸乙酯(75:25)对残余物进行硅胶色谱分离，得到醇 1 (1.67 g, 收率 93%)，为无色油：[α]_D +56.0 (c 0.48, CHCl₃)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + 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, 8 α -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-H₃), 1.07 (3H, s, 18-H₃); ^{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, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 299 (1, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 298 (2, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 285 (10, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 257 (6), 230 (9), 194 (80), 135 (84), 105 (100); $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 的准确计算分子量为 316.2038, 实测值为 316.2019。

制备(20S)-脱-A,B-8 β -苯甲酸基-20-甲酰孕甾烷(2)

将醇 1 (1.63 g, 5.2 mmol)、重铬酸吡啶鎓(6.05 g, 16.1 mmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(100 mg, 0.4 mmol)在无水二氯甲烷(30 mL)中的混合物于室温下搅拌 12 小时。将所得悬浮液通过 C 盐薄层过滤。用乙醚洗涤吸附物质, 减压除去溶剂, 并用己烷/乙酸乙酯(90:10)对残余物进行硅胶色谱分离, 得到醛 2 (1.36 g, 收率 83%), 为油; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$) 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, 8 α -H), 2.39 (1H, m, 20-H), 2.03 (2H, dm, $J=11.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=6.9$ Hz, 21-H₃), 1.10 (3H, s, 18-H₃); MS (EI) m/z 314 (1, M^+), 299 (0.5, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 286 (1, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 285 (5, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 257 (1, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$), 209 (10, $\text{M}^+ - \text{PhCO}$), 192 (38), 134 (60), 105 (100), 77 (50); $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 的准确计算分子量为 314.1882, 实测值为 314.1887。

制备(20R)-脱-A,B-8 β -苯甲酸基-20-(羟甲基)孕甾烷(3)

将醛 2 (1.36 g, 4.3 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 加入 40% $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ 水溶液(5.6 mL, 5.57 g, 8.6 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时, 用二氯甲烷(30 mL)稀释, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。用己烷/乙酸乙酯(95:5)对残余物进行硅胶色谱分离, 得到醛 2 及其 20-差向异构体的混合物(730 mg, 收率 53%), 比率约为 1:1.7 (由 ^1H NMR 测定)。

将该醛混合物(730 mg, 2.3 mmol)溶于 THF (5 mL)中, 加入 NaBH_4 (175

mg, 4.6 mmol), 接着滴加乙醇 (5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 用 NH_4Cl 水溶液终止反应。用乙醚(3×30 mL)萃取混合物, 用水洗涤合并的有机相, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。用己烷/乙酸乙酯(95:5→80:20)对残余物进行硅胶色谱分离, 得到期望的纯(20R)-醇 3 (366 mg, 收率 52%)为油, 以及 3 及其 20-差向异构体 1 的混合物(325 mg, 收率 45%), 比率约为 1:4 (由 ^1H NMR 测定)。

3: $[\alpha]_{\text{D}} +43.0$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 + TMS) δ 8.10-8.00 (2H, m, $o\text{-H}_{\text{Bz}}$), 7.60-7.53 (1H, m, $p\text{-H}_{\text{Bz}}$), 7.48-7.41 (2H, m, $m\text{-H}_{\text{Bz}}$), 5.42 (1H, br s, $8\alpha\text{-H}$), 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, $p\text{-C}_{\text{Bz}}$), 131.05 (s, $i\text{-C}_{\text{Bz}}$), 129.76 (d, $o\text{-C}_{\text{Bz}}$), 128.59 (d, $m\text{-C}_{\text{Bz}}$), 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, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 299 (2, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 298 (3, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 285 (9, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 257 (5), 242 (11), 230 (8), 194 (60), 147 (71), 105 (100); $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ 的准确计算分子量为 316.2038, 实测值为 316.2050。

制备(20R)-脱-A,B-8-苯甲酸基-20-[(对甲苯磺酰基)氧甲基]孕甾烷(4)

在 0°C 下向搅拌的醇 3 (393 mg, 1.24 mmol)、DMAP (10 mg, 0.08 mmol) 和 Et_3N (0.7 mL, 0.51 g, 5.04 mmol) 在无水二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(320 mg, 1.68 mmol)。使反应混合物暖至室温(4 小时), 并继续再搅拌 22 小时。加入二氯甲烷(60 mL), 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤混合物, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。用己烷/乙酸乙酯(95:5)对残余物进行硅胶色谱分离, 得到甲苯磺酸酯 4 (533 mg, 收率 91%), 为无色油: $[\alpha]_{\text{D}} = +15.0$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 + TMS) δ 8.02 (2H, m, $o\text{-H}_{\text{Bz}}$), 7.80 (2H, d, $J=8.2$ Hz, $o\text{-H}_{\text{Ts}}$), 7.55 (1H, m, $p\text{-H}_{\text{Bz}}$), 7.44 (2H, m, $m\text{-H}_{\text{Bz}}$), 7.35 (2H, d, $J=8.2$ Hz, $m\text{-H}_{\text{Ts}}$), 5.39 (1H, br s, $8\alpha\text{-H}$), 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-H₃), 0.898 (3H, d, J=6.6 Hz, 21-H₃); ¹³C 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), 30.75 (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); C₂₇H₃₄O₅S 的准确计算分子量为 470.2127, 实测值为 470.2091。

制备(20S)-脱-A,B-胆甾烷-8β-醇(6)

将镁屑(1.32 g, 55 mmol)、1-氯-3-甲基丁烷(3.3 mL, 2.9 g, 27.2 mmol)和碘(2 个晶体)在无水 THF (18 mL)中回流 10 小时。将形成的格氏试剂 5 的溶液冷却至-78℃, 并在-78℃下经套管将其滴加入甲苯磺酸酯 4 (348 mg, 0.74 mmol)在无水 THF (5 mL)中的溶液中。接着在向-78℃下经套管向反应混合物中滴加 6 mL Li₂CuCl₄ [通过将无水 LiCl (232 mg, 5.46 mmol)和无水 CuCl₂ (368 mg, 2.75 mmol)溶于无水 THF (27 mL)中而制备]的溶液。移除冷却浴, 并将混合物在室温下搅拌 20 小时, 接着倾入含冰(约 100 g)的 1 M 硫酸水溶液(25 mL)中。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取混合物, 并用饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。用氯仿对残余物进行硅胶色谱分离, 得到醇 6 (149 mg, 收率 76%), 为无色油: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + 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-H₃), 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz, 26-和 27-H₃), 0.81 (3H, d, J=6.6 Hz, 21-H₃); ¹³C 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⁺-H₂O), 233 (4, M⁺-Me-H₂O), 163 (6), 152 (11), 135 (38), 111 (100); C₁₈H₃₄O 的准确计算分子量为 266.2610, 实测值为 266.2601。

制备(20S)-脱-A,B-胆甾烷-8-酮(II)

向醇 6 (15 mg, 56 μmol)和对甲苯磺酸吡啶鎓(2 mg, 8 μmol)在无水二氯甲烷中的溶液中加入重铬酸吡啶鎓(90 mg, 239 μmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 3.5 小时。将反应混合物过滤通过 Waters 硅胶 Sep-Pak 短柱(2 g), 并进一步用氯仿洗涤。除去溶剂后, 得到酮 II (13 mg, 收率 88%), 为无色油: ^1H 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-和 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, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 231 (3, $\text{M}^+-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$), 221 (50, $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$), 152 (34), 125 (100), 111 (69); $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}$ 的准确计算分子量为 264.2453, 实测值为 264.2454。

制备(20S)-1 α -羟基-2-亚甲基-19-去甲维生素 D₃ (V)

在氩气氛和搅拌下于-20 $^{\circ}\text{C}$ 下向氧化膦 7 (34 mg, 58 μmol)在无水 THF 中的溶液中缓慢加入 PhLi (1.7 M 环己烷-乙醚, 75 μL , 128 μmol)。溶液变成深橙色。30 分钟后, 将混合物冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$, 并缓慢加入预冷的(-78 $^{\circ}\text{C}$)酮(II) (12 mg, 45 μmol)在无水 THF (200+100 μL)中的溶液。将混合物在-78 $^{\circ}\text{C}$ 和氩气氛下搅拌 3 小时, 并在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 18 小时。加入乙酸乙酯, 用盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 并蒸发。将残余物溶于己烷中, 并施加到 Waters 硅胶 Sep-Pak 短柱(2 g)上。用己烷和己烷/乙酸乙酯(99.5:0.5)洗涤短柱, 得到 19-去甲维生素衍生物 8 (12mg)。接着用己烷/乙酸乙酯(96:4)洗涤 Sep-Pak 以回收未改变的 C,D-环酮 II (7 mg), 用乙酸乙酯洗涤以回收二苯基氧化膦 7 (19 mg)。通过 HPLC (10 $\times$ 250 mm Zorbax-硅胶柱, 4 mL/min)使用己烷/2-丙醇(99.9:0.1)溶剂系统进一步纯化保护的维生素 8。当 $R_v=15$ mL 时洗脱纯化合物 8 (10 mg, 收率 36%), 为无色油: UV (己烷中) λ_{max} 262.5, 252.5, 243.5 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.21 和 5.82 (1H 和 1H, 各自是 d, $J=11.1$ Hz, 6-和 7-H), 4.95 和 4.90 (1H 和 1H, 各自是 s, $=\text{CH}_2$), 4.41 (2H, m, 1 β -和 3 α -H), 2.80 (1H, dd, $J=11.9, 3.5$ Hz, 9 β -H), 2.49 (1H, dd, $J=13.2, 6.0$ Hz, 10 α -H), 2.44 (1H, dd, $J=12.7, 4.6$ Hz, 4 α -H), 2.32 (1H, dd, $J=13.2, 3.1$ Hz,

10 β -H), 2.16 (1H, dd, $J=12.7, 8.2$ Hz, 4 β -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-和 27-H₃), 0.845 (9H, s, Si-t-Bu), 0.820 (3H, d, $J=6.5$ Hz, 21-H₃), 0.521 (3H, s, 18-H₃), 0.060, 0.046, 0.029 和 0.006 (各自是 3H, 各自是 s, $4 \times \text{Si-CH}_3$); MS (EI) m/z 628 (3, M^+), 613 (1, $M^+ - \text{Me}$), 571 (3, $M^+ - \text{t-Bu}$), 496 (63, $M^+ - \text{t-BuMe}_2\text{SiOH}$), 383 (4, $M^+ - \text{t-BuMe}_2\text{SiOH-C}_8\text{H}_{17}$), 366 (21), 234 (20), 129 (41), 75 (100); $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{O}_2\text{Si}_2$ 的准确计算分子量为 628.5071, 实测值为 628.5068。

将保护的维生素 8 (10 mg, 16 μmol)溶于无水 THF (3 mL)中, 加入四丁基氟化铵(1 M 在 THF 中, 160 μL , 160 μmol), 接着加入新活化的分子筛 4A (300 mg)。将混合物在氩气氛和室温下搅拌 2 小时, 接着用 2 mL 己烷/乙酸乙酯(6:4)稀释, 并施加到 Waters 硅胶 Sep-Pak 短柱(2 g)上。用相同的溶剂系统洗脱, 得到粗产物 V, 并进一步通过 HPLC (10 $\times$ 250 mm Zorbax-硅胶柱, 4 mL/min)使用己烷/2-丙醇(9:1)溶剂系统进一步纯化粗产物 V。在 $R_v=32$ mL 时收集分析纯的 2-亚甲基-19-去甲维生素 V (3.3 mg, 收率 52%), 为无色油: UV (乙醇中) λ_{max} 261.5, 251.5, 243.5 nm; ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$) δ 6.36 和 5.88 (1H 和 1H, 各自是 d, $J=11.3$ Hz, 6-和 7-H), 5.11 和 5.09 (各自是 1H, 各自是 s, $=\text{CH}_2$), 4.47 (2H, m, 1 β -和 3 α -H), 2.85 (1H, dd, $J=13.4, 4.6$ Hz, 10 β -H), 2.81 (1H, br d, $J=13.9$ Hz, 9 β -H), 2.58 (1H, dd, $J=13.2, 3.7$ Hz, 4 α -H), 2.33 (1H, dd, $J=13.2, 6.1$ Hz, 4 β -H), 2.29 (1H, dd, $J=13.4, 8.4$ Hz, 10 α -H), 1.99 (2H, m), 1.86 (1H, m), 0.867 (6H, d, $J=6.6$ Hz, 26-和 27-H₃), 0.839 (3H, d, $J=6.5$ Hz, 21-H₃), 0.547 (3H, s, 18-H₃); MS (EI) m/z 400 (100, M^+), 385 (5, $M^+ - \text{Me}$), 382 (16, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 367 (6, $M^+ - \text{Me-H}_2\text{O}$), 349 (3, $M^+ - \text{Me-2H}_2\text{O}$), 315 (46), 287 (56, $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$), 269 (52), 247 (42); $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$ 的准确计算分子量为 400.3341, 实测值为 400.3346。

制备(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲维生素 D₃ (Ia)和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲维生素 D₃ (Ib)

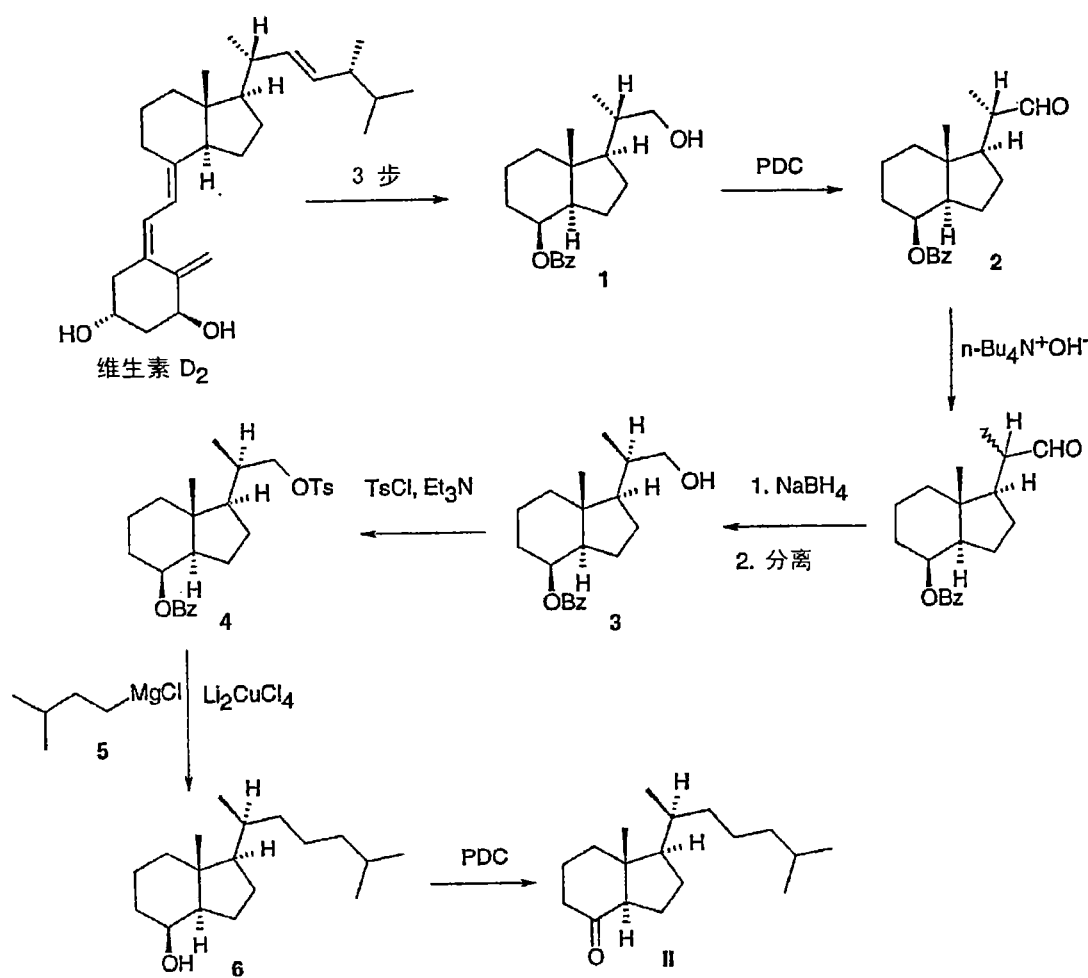
将三(三苯基膦)氯化铈(I) (3.5 mg, 3.8 μmol)加入用氢气预饱和的无水苯(2.5 mL)中。在室温下搅拌混合物直到形成均相溶液(约 45 分钟)。接着加

入维生素 V (1.8 mg, 4.5 μmol) 在无水苯中的溶液(400+400 μL), 使反应在持续通入氢气流下进行 3 小时。在真空下除去苯, 将残余物重新溶于己烷/乙酸乙酯(1:1)中, 并施加到 Waters 硅胶 Sep-Pak 短柱(2 g)上。用相同的溶剂系统洗脱 2-甲基维生素的混合物。通过 HPLC (10 $\times$ 250 mm Zorbax-硅胶柱, 4 mL/min)使用己烷/2-丙醇(9:1)溶剂系统进一步纯化化合物。2-甲基-19-去甲维生素 Ia 和 Ib 的混合物在 $R_v=34$ mL 时给出单峰。两个差向异构体的分离通过反相 HPLC (10 $\times$ 250 mm Chromegabond C18 柱, 3 mL/min))使用甲醇/水(9:1)溶剂系统实现。在 $R_v=47$ mL 时收集 2 β -甲基维生素 Ib (280 μg , 收率 15%), 在 $R_v=51$ mL 时收集其 2 α -差向异构体 Ia (382 μg , 收率 21%)。

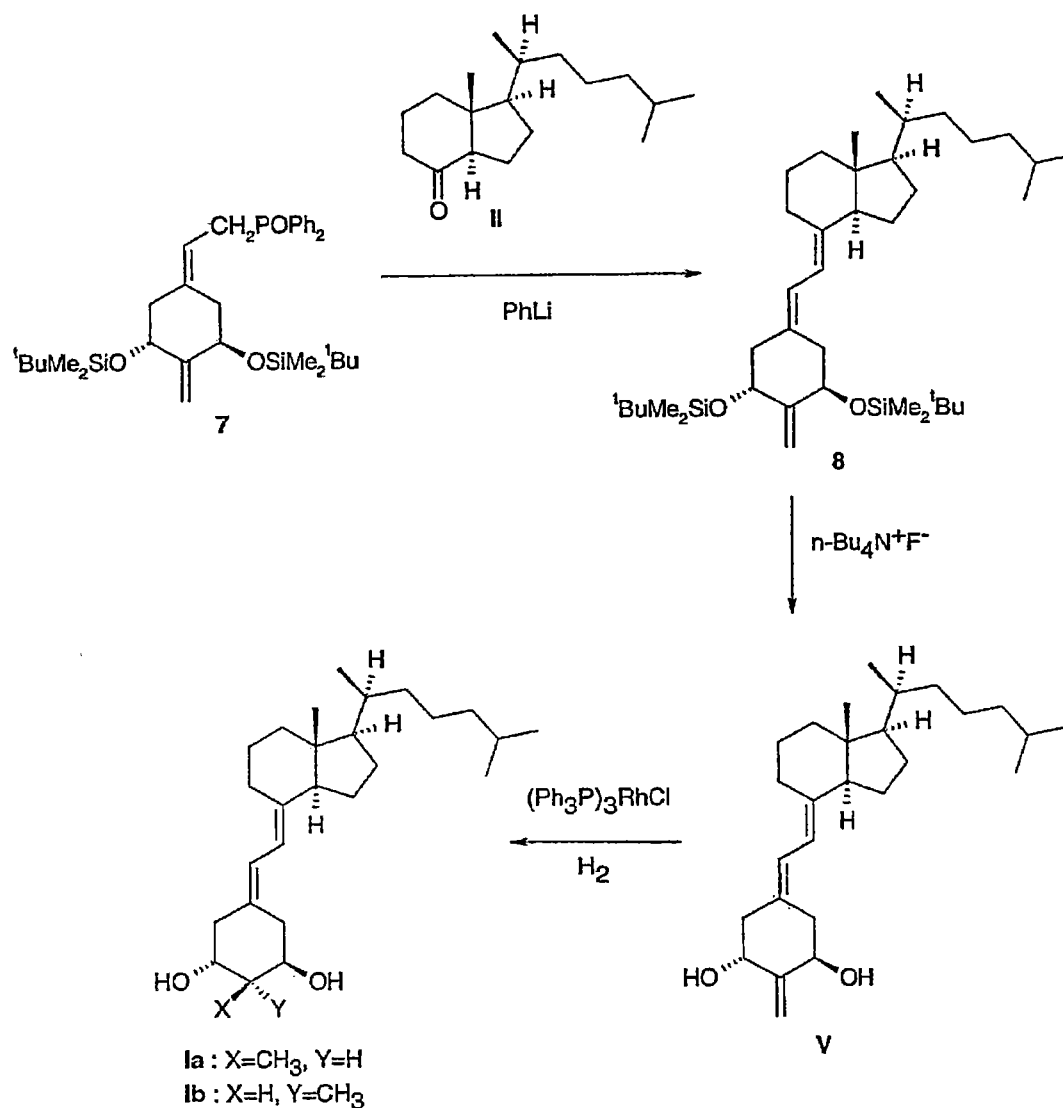
Ia: UV (乙醇中) λ_{max} 260.5, 250.5, 242.5 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3+TMS) δ 6.37 和 5.82 (1H 和 1H, 各自是 d, $J=11.1$ Hz, 6-和 7-H), 3.96 (1H, m, $w/2=14$ Hz, 1 β -H), 3.61 (1H, m, $w/2=20$ Hz, 3 α -H), 2.80 (2H, br m, 9 β -和 10 α -H), 2.60 (1H, dd, $J=13.0, 4.5$ Hz, 4 α -H), 2.22 (1H, br d, $J=12.8$ Hz, 10 β -H), 2.13 (1H, $\sim t$, $J=13.0$ Hz, 4 β -H), 1.133 (3H, d, $J=6.8$ Hz, 2 α - CH_3), 0.866 (6H, d, $J=6.6$ Hz, 26-和 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, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 369 (3, $\text{M}^+-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$), 317 (24), 289 (60, $\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_{17}$), 271 (33), 259 (40), 247 (63); $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ 的准确计算分子量为 402.3498, 实测值为 402.3496。

Ib: UV (乙醇中) λ_{max} 260.5, 250.0, 242.0 nm; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3+TMS) δ 6.26 和 5.87 (1H 和 1H, 各自是 d, $J=11.3$ Hz, 6-H 和 7-H), 3.90 (1H, m, $w/2=14$ Hz, 3 α -H), 3.50 (1H, m, $w/2=26$ Hz, 1 β -H), 3.08 (1H, dd, $J=12.6, 4.3$ Hz, 10 β -H), 2.80 (1H, dd, $J=12.5, 3.8$ Hz, 9 β -H), 2.43 (1H, br d, $J=\text{约 } 14$ Hz, 4 α -H), 2.34 (1H, dd, $J=13.9, 3.0$ Hz, 4 β -H), 1.143 (3H, d, $J=6.8$ Hz, 2 β - CH_3), 0.867 (6H, d, $J=6.6$ Hz, 26-和 27- CH_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, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 369 (5, $\text{M}^+-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$), 317 (42), 289 (88, $\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_{17}$), 271 (52), 259 (55), 247 (66); $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ 的准确计算分子量为 402.3498, 实测值为 402.3486。

方案 1



方案 2



(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基和 2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 的生物活性

2 β -甲基-(20S)-1 α -羟基维生素 D₃ 不结合到维生素 D 受体上, 而 2 α -甲基-(20S)-1 α -羟基维生素 D₃ 结合到受体上, 但是其亲和力比 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ (1,25-(OH)₂D₃) (图 1)低 100 倍。这些化合物中没有 25-羟基在很大程度上是该活性降低的原因(参阅 Eisman, J. A.和 H. F. Deluca, *Steroids* 30, 245-257, 1977)。重要的是, 在结合受体方面, 2 α -甲基衍生物优于 2 β -甲基类似物。

令人惊奇地, 图 2 阐明, (20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 对

HL-60 分化几乎和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 一样有效,使其成为治疗银屑病和癌症,特别是抗白血病、结肠癌、乳癌和前列腺癌的优异的候选药。此外,由于其相对高的细胞分化活性,该化合物提供用于治疗各种皮肤病况的治疗剂,所述皮肤病况包括皱纹,缺乏适度真皮水合,即皮肤干燥,缺乏适度皮肤坚韧性,即皮肤松弛,和皮脂分泌不足。因此,该化合物的使用不仅导致皮肤的湿润,而且改善皮肤的屏障功能。 2β 衍生物的活性比 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 弱 100 倍,使其在这些领域中有效性较小。表 1 中的数据表明,与天然激素 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相比,(20S)- 1α -羟基- 2α -甲基-19-去甲-维生素 D_3 在刺激肠钙转运方面具有高活性。(20S)- 1α -羟基- 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 在刺激肠钙转运方面也具有显著活性,其活性约与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相同。

表 1 中的数据还阐明,与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相比,(20S)- 1α -羟基- 2α -甲基-19-去甲-维生素 D_3 具有更高的骨钙动员活性。(20S)- 1α -羟基- 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 也具有显著的骨钙动员活性,其活性约与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相同。

这些类似物的非常重要的特征是它们与维生素 D 受体结合弱或根本不结合,但是具有高于或等于 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生物活性。这表明这些类似物是前药。也就是说,它们通过被 25-羟基化而在体内活化。一旦 25-羟基化,它们就能够结合到维生素 D 受体上并提供活性。这些结果表明,由于这些化合物在体内缓慢活化,提供更好控制且持久的活性,因而它们可能优于最终的药物。

因此,表 1 中的数据阐明了(20S)- 1α -羟基- 2α -甲基-19-去甲-维生素 D_3 的特征可能为具有大于 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的显著而极为有效的钙活性,而(20S)- 1α -羟基- 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 也具有约与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相同的显著而极为有效的钙活性。

通过 Dame 等人描述的方法(Biochemistry, 25, 4523-4534, 1986)进行类似物与猪肠受体的竞争性结合。

如 Ostrem 等人所述(J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987)测定 HL-60 前髓细胞向单核细胞的分化。

如 Perlman 等人所述(Biochemistry 29, 190-196, 1990)测定肠钙转运。

数据解释

测定低钙饮食大鼠血清钙的体内测试提供对(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 的成骨细胞或骨活性的了解。表 1 中的数据表明,在通过刺激成骨细胞提高血浆中的钙方面,(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 的效力显著高于 1,25(OH)₂D₃。同时,(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 对肠钙转运的活性也显著高于 1,25(OH)₂D₃(表 1)。因此,这些数据表明,(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 对骨具有比 1,25(OH)₂D₃ 高的显著而极为有效的活性。

表 1 中的数据还表明,在通过刺激成骨细胞提高血浆中的钙方面,(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 的效力只比 1,25(OH)₂D₃ 稍弱些。同时,(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 对肠钙转运的活性约与 1,25-(OH)₂D₃ 相同(表 1)。因此,这些数据表明,(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 对骨具有约与 1,25(OH)₂D₃ 相等的显著而极为有效的活性。

化合物 Ia 和 Ib 表现出期望的高度有利的生物活性模式。这些化合物的特征在于与 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 相比相对高的肠钙转运活性,同时也表现出与 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 相比相对高的骨钙动员活性。因此,这些化合物具有高度特异性的钙活性。它们的骨钙动员活性和高或正常的肠钙转运活性使体内给予这些化合物能用于治疗其中骨损失是主要问题的代谢性骨病。由于它们对骨的钙活性,这些化合物将是治疗其中期望骨形成的疾病,如骨质疏松症,特别是低骨更新骨质疏松、类固醇诱导的骨质疏松、老年性骨质疏松或经绝后骨质疏松,以及骨软化症的优选治疗剂。

在与维生素 D 受体结合方面,(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 比 1,25(OH)₂D₃ 的活性低得多(图 1),而它们在引起前髓细胞 HL-60 向单核细胞分化方面也比 1,25-(OH)₂D₃ 活性仅稍低(图 2)。该结果提示,(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 将对银屑病非

常有效, 因为它们在引起细胞分化以及在抑制细胞生长方面具有直接的细胞活性。这也表明, 它们将具有作为抗癌药的显著活性, 尤其是抗白血病、结肠癌、乳癌和前列腺癌, 以及对抗皮肤病况如皮肤干燥(缺乏真皮水合)、过度皮肤松弛(皮肤坚韧性不足)、皮脂分泌不足和皱纹。这些结果也阐明, (20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 都是多种人治疗的优异的候选药, 除癌症和银屑病以外, 它们可能对多种情况如自体免疫疾病有用。

给雄性刚断奶的 Sprague-Dawley 大鼠喂以食物 11 (0.47% Ca)+AEK, 持续 11 天, 接着喂以食物 11 (0.02% Ca)+AEK, 持续 31 天。在处死前 7 天开始给药(i.p.)。给药以每日为基础进行, 间隔 24 小时。为了进行肠转运研究, 收集肠的前 10 cm, 为了进行骨 Ca 动员分析, 收集血清。结果报告在表 1 中。

表 1

肠钙转运和血清钙(骨钙动员)活性对 1,25-(OH)₂D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 α -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 和(20S)-1 α -羟基-2 β -甲基-19-去甲-维生素 D₃ 长期给药的反应

化合物	量 (pmol/日)	钙转运 S/M (平均 ±SEM)	血清钙 (平均±SEM)
无药物(对照)	0	4.5±0.40	4.4±0.07
1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	130	5.3±0.42	5.0±0.05
	260	6.5±0.84	5.5±0.16
(20S)-1 α -(OH)-2 α - 甲基-19-去甲-D ₃	130	8.6±0.90	10.0±0.20
	260	6.7±0.68	12.7±0.15
(20S)-1 α -(OH)-2 β - 甲基-19-去甲-D ₃	130	6.8±0.73	4.8±0.04
	260	5.7±0.45	5.1±0.04

*以上数据是来自 5 只动物的平均值和标准误差(SE)。

为了治疗目的, 根据本领域已知的常规方法, 由式 Ia 和 Ib 定义的本发明的化合物可以配方成以下形式用于药学应用: 在无毒溶剂中的溶液, 或

者在适宜溶剂或载体中的乳剂、混悬剂或分散体，或者与固体载体一起的丸剂、片剂或胶囊剂。任何这种配方还可以含有其它药学可接受和无毒的赋形剂，如稳定剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂或乳化剂或矫味剂。

化合物可以口服、局部、胃肠外或经皮给予。化合物有利地通过注射或通过静脉输注或适宜的无菌溶液给予，或者以液体或固体剂量形式经由消化道给予，或者以乳膏剂、软膏剂、贴剂或适于经皮施用的类似载体的形式给予。0.01 μg 至 100 μg 每日剂量的化合物适于治疗目的，该剂量如本领域所熟知的那样根据要治疗的疾病、其严重程度以及受试者的反应而加以调整。由于化合物显示特异性作用，因此它们各自可以适宜地单独给予，或者在发现其中不同程度骨盐动员和钙转运刺激有利的情况下，与分级剂量的另一活性维生素 D 化合物一例如 1α -羟维生素 D_2 或 D_3 ，或 $1\alpha,25$ -二羟维生素 D_3 一起给予。

供上述治疗之用的组合物包含有效量的作为活性成分的由上述式 Ia 和 Ib 定义的(20S)- 1α -羟基- 2α -甲基-19-去甲-维生素 D_3 或(20S)- 1α -羟基- 2β -甲基-19-去甲-维生素 D_3 和适宜的载体。本发明所用的这种化合物的有效量是每 gm 组合物约 0.01 μg 至约 100 μg ，并且可以以约 0.01 $\mu\text{g}/\text{日}$ 至约 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 的剂量局部、经皮、口服或胃肠外给予。

化合物可以配方成乳膏剂、洗剂、软膏剂、局部用贴剂、丸剂、胶囊剂或片剂，或在药学无毒并可接受的溶剂或油中的溶液、乳剂、分散体或混悬剂的液体形式，这种制剂可以另外含有其他药学无毒或有益的组分，如稳定剂、抗氧化剂、乳化剂、着色剂、粘合剂或矫味剂。

化合物有利地以足以实现前髓细胞向正常巨噬细胞分化的量给予。上述剂量是适宜的，应当懂得，给药量将如本领域所熟知的那样根据疾病的严重程度和受试者的情况和反应而加以调整。

本发明的配方包含活性成分与药学可接受的载体，并且任选地包含其它治疗成分。载体必须是“可接受的”，其含义是与配方的其它成分相容并且对其接受者无毒。

适于口服给药的本发明的配方可以是如胶囊剂、小袋、片剂或锭剂的

分立单位形式，各自含有预定量的活性成分；可以是散剂或颗粒剂的形式；可以是在含水液体或非水液体中的溶液剂或混悬剂的形式；或者可以是水包油型乳剂或油包水型乳剂的形式。

用于直肠给药的配方可以是掺入活性成分和载体如可可脂的栓剂的形式，或者是灌肠剂的形式。

适于胃肠外给药的配方方便地包含活性成分的无菌油性或含水制剂，其优选与接受者的血液等渗。

适于局部给药的配方包括液体或半流体制剂，如搽剂、洗剂、涂剂 (applicants)、水包油型或油包水型乳剂如乳膏剂、软膏剂或糊剂；或者溶液或混悬剂如滴剂；或者如喷雾剂。

为了治疗哮喘，可以使用用喷壶、喷雾器或者雾化器发送的粉末吸入、自推进的或者喷雾配方。当发送时，配方优选具有 10 至 100 μ 的粒径。

配方可以方便地以剂量单位形式存在并且可以用药领域众所周知的任何方法制备。术语“剂量单位”是指一个单元，即包含等量活性成分或者活性成分与固体或液体药物稀释剂或载体的混合物的单一剂量，其能够作为物理和化学上稳定的单位剂量给予患者。

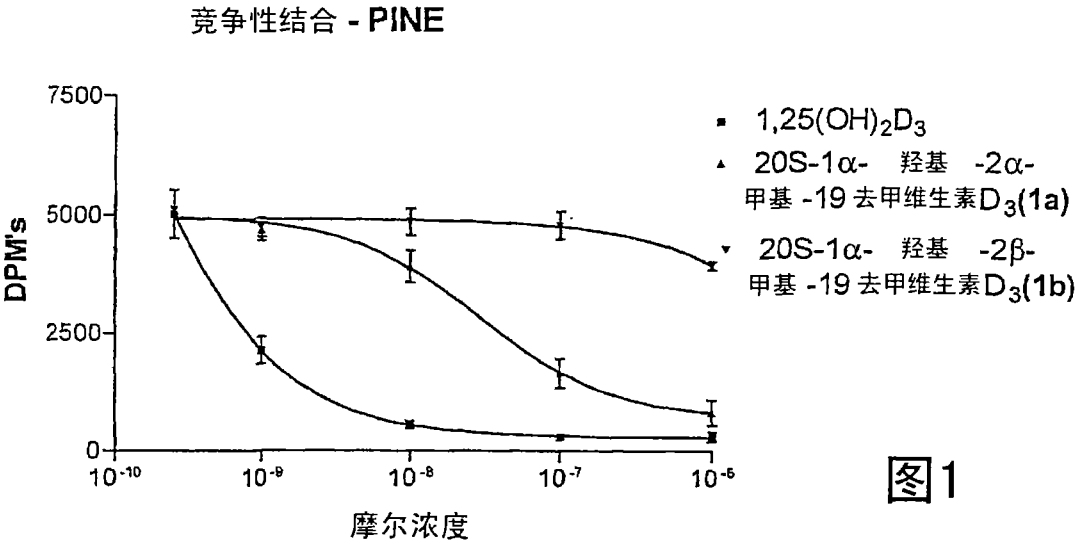


图1

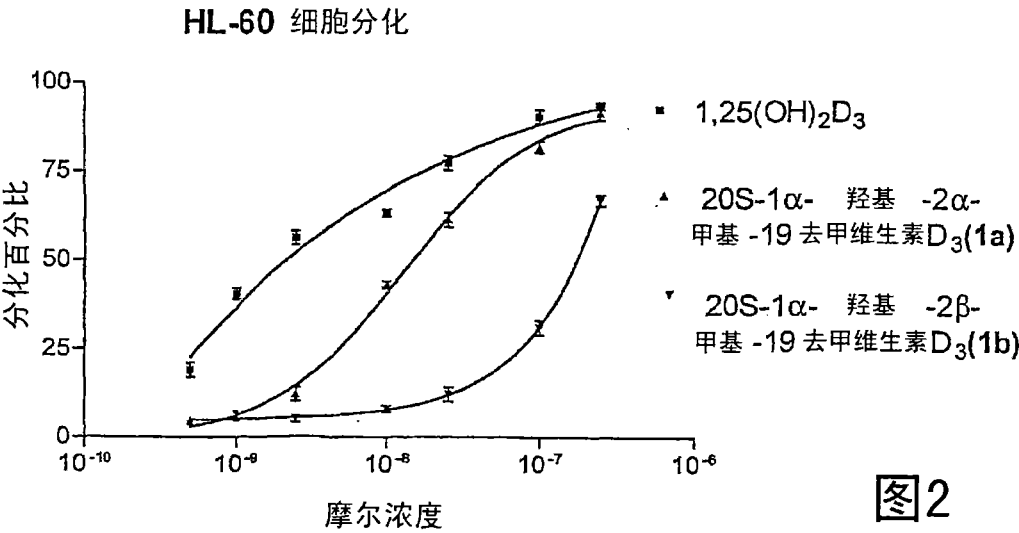


图2