



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 312 T2 2004.07.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 971 888 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 312.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/02975**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 905 101.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/041500**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 401/00**
A61K 31/59

(30) Unionspriorität:
819694 17.03.1997 US

(73) Patentinhaber:
**Wisconsin Alumni Research Foundation,
Madison, Wis., US**

(74) Vertreter:
LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**DELUCA, F., Hector, Deerfield, US; SICINSKI, R.,
Rafal, PL-04-030 Warsaw, PL**

(54) Bezeichnung: **2-ALKYL-19-NOR-VITAMIN D-VERBINDUNGEN**

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 eingelegt, 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] Die Erfindung betrifft Vitamin D-Verbindungen und insbesondere Vitamin D-Derivate, die am Kohlenstoffatom in der 2-Position substituiert sind.

[0002] Das natürliche Hormon 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und dessen Analoges in der Ergosterolreihe, d. h. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₂, sind bekanntlich sehr wirksame Regulatoren der Calcium-Homeostase bei Tieren und Menschen. Kürzlich wurde ihre Aktivität bei der zellulären Differenzierung festgestellt; Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 84 (1987), S. 2610. Zahlreiche Strukturanaloge dieser Metaboliten wurden hergestellt und getestet, einschließlich 1 α -Hydroxyvitamin D₃, 1 α -Hydroxyvitamin D₂, verschiedene in Bezug auf die Seitenketten homologe Vitamine und fluorierte Analoge. Einige dieser Verbindungen zeigen eine interessante Trennung der Aktivitäten bezüglich der Zelldifferenzierung und der Calciumregulierung. Diese unterschiedliche Aktivität kann sich bei der Behandlung verschiedener Krankheiten, wie renaler Osteodystrophie, Vitamin D-resistenten Rickettsien, Osteoporose, Psoriasis und bestimmten malignen Erkrankungen, als wertvoll erweisen.

[0003] Kürzlich wurde eine neue Klasse von Vitamin D-Analogen entdeckt, d. h. die sogenannten 19-nor-Vitamin D-Verbindungen, die durch einen Ersatz der exocyclischen Methylengruppe des A-Rings (Kohlenstoff 19), der typisch für das Vitamin D-System ist, durch zwei Wasserstoffatome gekennzeichnet sind. Biologische Tests von derartigen 19-nor-Analogen (z. B. 1 α ,25-Dihydroxy-19-norvitamin D₃) ergaben ein selektives Aktivitätsprofil mit hoher Wirkungsstärke in Bezug auf eine Induktion der zellulären Differenzierung und einer sehr geringen Calcium-Mobilisierungsaktivität. Somit eignen sich diese Verbindungen möglicherweise als therapeutische Mittel für die Behandlung von malignen Erkrankungen oder zur Behandlung verschiedener Hautstörungen. Es wurden zwei verschiedene Herstellungsverfahren für derartige 19-nor-Vitamin D-Analoge beschrieben (Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 31 (1990), S. 1823; Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 32 (1991), S. 7663; und DeLuca et al., US-Patent 5 086 191).

[0004] Im US-Patent 4 666 634 werden 2 β -Hydroxy- und Alkoxy- (z. B. ED-71) -Analoge von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ beschrieben. Sie wurden von der Chugai-Gruppe als mögliche Arzneistoffe für Osteoporose und als Antitumormittel untersucht; vergl. auch Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Bd. 163 (1989), S. 1444. Weitere 2-substituierte (mit Hydroxyalkylgruppen, z. B. ED-120, und Fluoralkylgruppen) A-Ring-Analoge von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ wurden ebenfalls hergestellt und getestet (Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., Bd. 41 (1993), S. 1111; Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1 (1993), S. 190; Posner et al., J. Org. Chem., Bd. 59 (1994), S. 7855; und J. Org. Chem., Bd. 60 (1995), S. 4617).

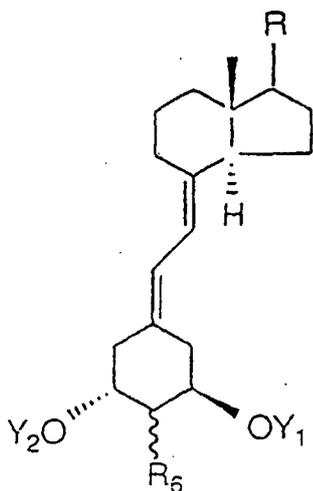
[0005] Kürzlich wurden auch 2-substituierte Analoge von 1 α ,25-Dihydroxy-19-norvitamin-D₃ synthetisiert, d. h. Verbindungen, die in der 2-Position durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sind (DeLuca et al., US-Patent 5 536 713). Diese Verbindungen zeigen interessante und selektive Aktivitätsprofile. Alle diese Untersuchungen zeigen, dass die Bindungsstellen in Vitamin D-Rezeptoren verschiedene Substituenten an C-2 an den synthetisierten Vitamin D-Analogen aufnehmen können.

[0006] Bei fortgesetzten Bemühungen zur Aufklärung der 19-nor-Klasse von pharmakologisch wichtigen Vitamin D-Verbindungen wurden Analoge davon, die durch die Anwesenheit eines Alkylsubstituenten (insbesondere Methyl) am Kohlenstoffatom 2 (C-2), gekennzeichnet sind, d. h. 2-Alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen und insbesondere 2-Methyl-19-norvitamin D-Verbindungen synthetisiert und getestet. Derartige Vitamin D-Analoge scheinen interessante Ziele darzustellen, da die relativ kleine Alkylgruppe (insbesondere Methyl) an C-2 den Vitamin D-Rezeptor nicht stören sollte. Andererseits ist es offensichtlich, dass für diesen neuen Analogen eine Konformationsänderung des Cyclohexandiolrings A zu erwarten ist.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0007] Eine bisher unbekannte Klasse von 1 α -hydroxylierten Vitamin D-Verbindungen sind die 19-nor-Vitamin D-Analogen mit einer Alkylgruppe (insbesondere Methyl) in der 2-Position, d. h. 2-Alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen und insbesondere 2-Methyl-19-norvitamin D-Verbindungen.

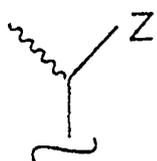
[0008] Strukturell sind diese neuen Analogen durch die folgende allgemeine Formel I charakterisiert:



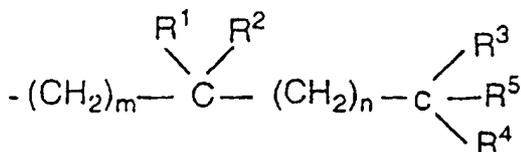
worin Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe Wasserstoff und Hydroxyschutzgruppen ausgewählt sind,

R_6 unter Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt ist

und wobei die Gruppe R durch die folgende Struktur wiedergegeben wird:



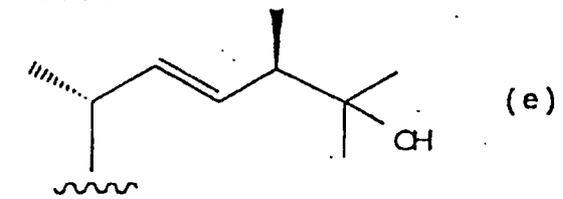
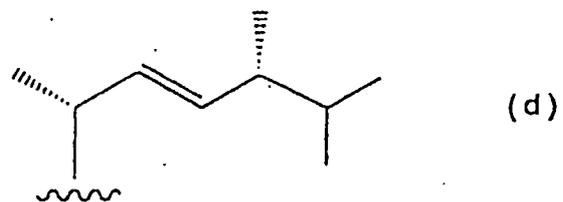
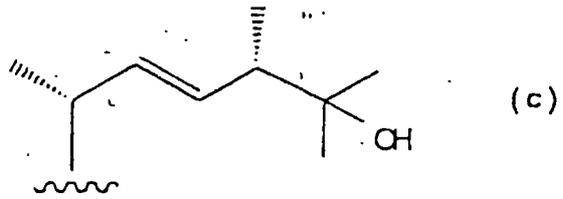
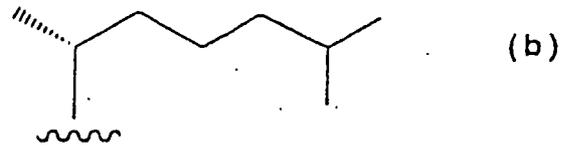
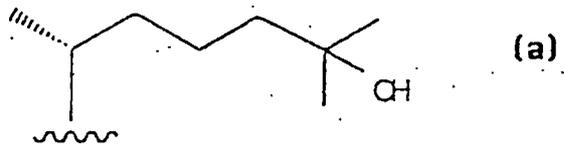
wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoffatom 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann und wobei Z unter Y, -OY, -CH₂OY, -C CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei Y unter Wasserstoff, Methyl, -COR⁵ und einem Rest der folgenden Strukturformel ausgewählt ist:



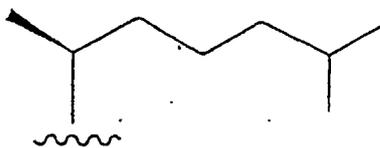
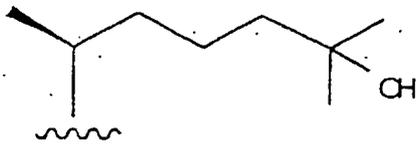
wobei m und n unabhängig voneinander ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 5 bedeuten, wobei R¹ unter Wasserstoff, Deuterium, Hydroxyl, geschütztem Hydroxyl, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, bedeutet und wobei die Reste R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander unter Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, ausgewählt ist und wobei R¹ und R² zusammen eine Oxogruppe, eine Alkylidengruppe, =CR²R³ oder die Gruppe -(CH₂)_p- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei R³ und R⁴ zusammen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH₂)_q- darstellen, wobei q eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 bedeutet und wobei R⁵ Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet und wobei jede der CH-Gruppen in den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder wobei jede der Gruppen -CH(CH₃)-, -CH(R₃)- oder -CH(R₂)- in den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann.

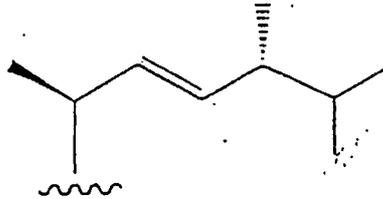
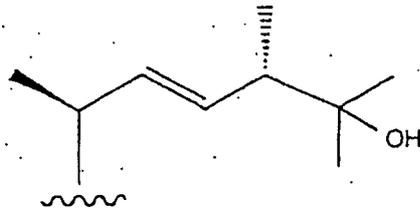
[0009] Die Wellenlinien an den Substituenten bei C-2 und bei C-20 bedeuten, dass das Kohlenstoffatom 2 und das Kohlenstoffatom 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen können.

[0010] Spezielle wichtige Beispiele der Seitenketten mit natürlicher 20R-Konfiguration sind die durch die nachstehenden Formeln (a), (b), (c), (d) und (e) wiedergegebenen Strukturen, d. h. die Seitenkette, wie sie in 25-Hydroxyvitamin D₃ (a); Vitamin D₃ (b); 25-Hydroxyvitamin D₂ (c); Vitamin D₂; (d) und beim C-24-Epimeren von 25-Hydroxyvitamin D₂ (e) auftritt:

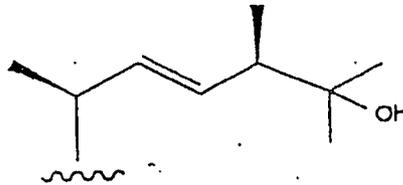


[0011] Weitere bevorzugte Seitenketten für die Gruppe R sind:





und



[0012] Die vorstehenden neuen Verbindungen weisen ein erwünschtes und sehr vorteilhaftes biologisches Wirkungsmuster auf. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der Verbindungen der angegebenen Formel bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Diese Verbindungen sind durch eine geringe (wenn überhaupt vorhandene) Calcium-Darmtransportaktivität, verglichen mit der Aktivität von $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 , gekennzeichnet, während sie im Vergleich zu $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 eine relativ hohe Aktivität bezüglich der Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen aufweisen. Daher erweisen sich diese Verbindungen als sehr spezifisch in Bezug auf ihre calcämische Aktivität. Ihre Aktivitätspräferenz in Bezug auf die Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen und die verminderte Aktivität des Calcium-Darmtransports ermöglicht die in vivo-Verabreichung dieser Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Stoffwechselkrankheiten, bei denen ein Knochenverlust einen Hauptgesichtspunkt darstellt. Die Erfindung stellt ferner die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von metabolischen Knochenkrankheiten bereit, bei denen es erwünscht ist, die Knochenmasse aufrechtzuerhalten oder zu vermehren.

[0013] Aufgrund ihrer bevorzugten calcämischen Aktivität auf den Knochen stellen diese Verbindungen bevorzugte therapeutische Mittel zur Behandlung von Krankheiten dar, bei denen eine Knochenbildung angestrebt wird, z. B. Osteoporose, insbesondere bei Osteoporose mit geringem Knochen-Turnover, durch Steroide induzierter Osteoporose, seniler Osteoporose oder postmenopausaler Osteoporose, sowie bei Knochenerweichung und renaler Osteodystrophie. Die Behandlung kann transdermal, oral oder parenteral erfolgen. Die Verbindungen können in einer Zusammensetzung in einer Menge von etwa $0,1 \mu\text{g/g}$ bis etwa $50 \mu\text{g/g}$ vorhanden sein. Sie können in Dosierungen von etwa $0,1 \mu\text{g/Tag}$ bis etwa $50 \mu\text{g/Tag}$ verabreicht werden.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ferner insbesondere zur Therapie und Prophylaxe von Störungen bei Menschen, die durch ein Ungleichgewicht im Immunsystem gekennzeichnet sind, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, einschließlich multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Host-versus-Graft-Reaktionen und Abstoßung von Transplantaten; und zusätzlich zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis und Asthma, sowie zur Besserung der Heilung von Knochenbrüchen und zur Besserung von Knochentransplantaten. Akne, Alopezie, Hautzustände, wie trockene Haut (fehlende Hauthydratation), übermäßige Hautschlaffheit (unzureichende Hautfestigkeit), unzureichende Sebumsekretion und Falten sowie Hochdruck sind weitere Zustände, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können.

[0015] Die vorstehenden Verbindungen sind ferner durch eine hohe Zelldifferenzierungsaktivität gekennzeichnet. Die Erfindung stellt die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von Psoriasis oder als Antikrebsmittel, insbesondere bei Leukämie, Kolonkarzinom, Brustkrebs und Prostatakarzinom bereit. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Zu-

sammensetzung zur Behandlung von Psoriasis in einer Menge von etwa 0,01 µg/g bis etwa 100 µg/g der Zusammensetzung vorliegen. Sie können topisch, transdermal, oral oder parenteral in Dosen von etwa 0,01 µg/Tag bis etwa 100 µg/Tag verabreicht werden.

[0016] Die Erfindung stellt ferner neue Zwischenprodukte bereit, die bei der Herstellung der Endprodukte anfallen.

[0017] Die Erfindung stellt ferner eine neuartige Synthese zur Herstellung der Endprodukte der Strukturformel I bereit.

Kurze Beschreibung der Zeichnung

[0018] **Fig. 1** ist ein Diagramm zur Erläuterung der relativen Aktivität eines Gemisches aus 2α- und 2β-Methyl-19-nor-20S-1α,25-dihydroxyvitamin D₃, eines Gemisches aus 2α- und 2β-Methyl-19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ und 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ bezüglich der Konkurrenz der Bindung von [3H]-1,25-(OH)₂-D₃ an den Vitamin D-Schweinedarm-Nuklearrezeptor dar.

[0019] **Fig. 2** ist ein Diagramm zur Erläuterung der prozentualen HL-60-Zelldifferenzierung als Funktion der Konzentration eines Gemisches von 2α- und 2β-Methyl-19-nor-20S-1α,25-dihydroxyvitamin D₃, eines Gemisches von 2α- und 2β-Methyl-19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ und von 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0020] Der in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendete Ausdruck "Hydroxylschutzgruppe" bedeutet beliebige Gruppen, die üblicherweise zum zeitweiligen Schutz von Hydroxylfunktionen verwendet werden, z. B. Alkoxyacetyl-, Acyl-, Alkylsilyl- oder Alkylarylsilylgruppen (nachstehend einfach als "Silyl"-Gruppen bezeichnet) und Alkoxyalkylgruppen. Bei Alkoxyacetyl-Schutzgruppen handelt es sich um Alkyl-O-CO-Gruppen, wie Methoxyacetyl-, Ethoxyacetyl-, Propoxyacetyl-, Isopropoxyacetyl-, Butoxyacetyl-, Isobutoxyacetyl-, tert.-Butoxyacetyl-, Benzoyloxyacetyl- oder Allyloxyacetyl-. Der Ausdruck "Acyl" bedeutet eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in allen ihren isomeren Formen oder eine Carboxyalkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Oxalyl-, Malonyl-, Succinyl- oder Glutarylgruppe, oder eine aromatische Acylgruppe, wie Benzoyl-, oder eine Halogen-, Nitro- oder alkylsubstituierte Benzoylgruppe. Der Ausdruck "Alkyl" bedeutet in der Beschreibung oder den Ansprüchen einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in sämtlichen isomeren Formen. Alkoxyalkyl-Schutzgruppen sind Gruppen, wie Methoxymethyl-, Ethoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl- oder Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyran-yl. Bei bevorzugten Silyl-Schutzgruppen handelt es sich um Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Dibutylmethylsilyl-, Diphenylmethylsilyl-, Phenyltrimethylsilyl-, Diphenyl-tert.-butylsilyl- und analoge alkylierte Silylreste. Der Ausdruck "Aryl" bedeutet eine Phenyl- oder eine alkyl-, nitro- oder halogensubstituierte Phenylgruppe.

[0021] Bei einer "geschützten Hydroxylgruppe" handelt es sich um eine derivatisierte Hydroxylgruppe oder um eine mit einer beliebigen der vorstehenden Gruppen, die üblicherweise zum zeitweiligen oder dauerhaften Schutz von Hydroxylfunktionen verwendet werden (z. B. Silyl-, Alkoxyalkyl-, Acyl- oder Alkoxyacetylgruppen), gemäß der vorstehenden Definition geschützte Hydroxylgruppe. Die Ausdrücke "Hydroxyalkyl", "Deuterioalkyl" und "Fluoroalkyl" beziehen sich auf einen Alkylrest, der durch einen oder mehrere Hydroxylgruppen, Deuteriumatome bzw. Fluorgruppen substituiert ist.

[0022] Es ist darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Beschreibung der Ausdruck "24-homo" sich auf die Addition einer Methylengruppe bezieht und der Ausdruck "24-dihomo" sich auf die Addition von zwei Methylengruppen am Kohlenstoffatom in der 24-Position in der Seitenkette bezieht. Gleichmaßen bedeutet der Ausdruck "trihomo" die Addition von drei Methylengruppen. Ferner bezieht sich der Ausdruck "26,27-dimethyl" auf die Addition einer Methylengruppe an den Kohlenstoffatomen in den Positionen 26 und 27, so dass beispielsweise R³ und R⁴ Ethylgruppen bedeuten. Gleichmaßen bezieht sich der Ausdruck "26,27-diethyl" auf die Addition einer Ethylgruppe an den Positionen 26 und 27, so dass R³ und R⁴ Propylgruppen bedeuten.

[0023] Nachstehend findet sich eine Liste von Verbindungen, wobei der Nomenklatur der spezielle Substituent am Kohlenstoffatom in der 2-Stellung hinzuzufügen ist. Wenn es sich beispielsweise beim Alkylsubstituenten um eine Methylgruppe handelt, so hat den einzelnen aufgeführten Verbindungen der Ausdruck "2-Methyl" voranzugehen. Wenn es sich beim Alkylsubstituenten um eine Ethylgruppe handelt, so hat der Ausdruck "2-Ethyl" den bezeichneten Verbindungen voranzugehen usw. Wenn ferner die Methylgruppe am Kohlenstoffatom in der 20-Position in seiner epi- oder unnatürlichen Konfiguration vorliegt, so ist der Ausdruck "20(S)" oder "20-epi" den einzelnen nachstehend aufgeführten Verbindungen hinzuzufügen. Bei den aufgeführten Verbindungen kann es sich gegebenenfalls auch um den Vitamin D₂-Typ handeln.

[0024] Nachstehend sind spezielle und bevorzugte Beispiele für 2-Alkylverbindungen der Strukturformel I aufgeführt, wobei die Seitenkette ungesättigt ist:

19-Nor-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;

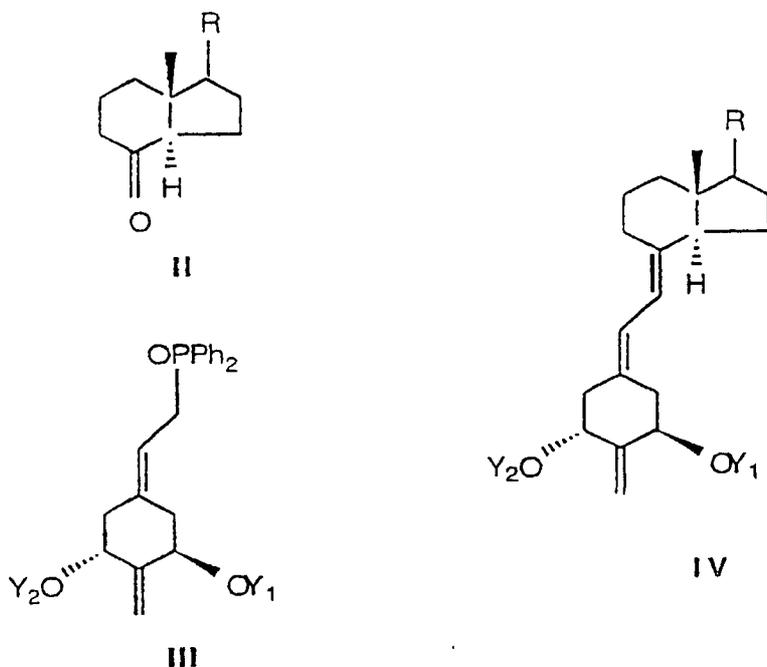
19-Nor-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃; und
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃.

[0025] Nachstehend sind spezielle und bevorzugte Beispiele für die 2-Alkylverbindungen der Strukturformel I aufgeführt, bei denen die Seitenkette gesättigt ist:

19-Nor-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃; und
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃.

[0026] Besonders bevorzugte Verbindungen sind 2(S)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 2(R)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 2(S)-Methyl-19-nor-20(S)-1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ und 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃.

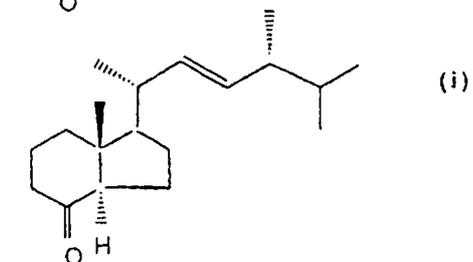
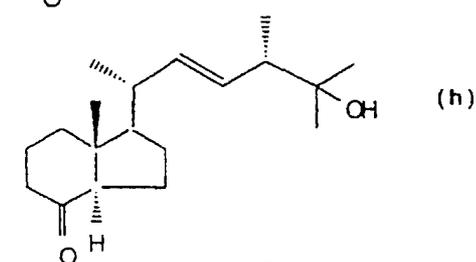
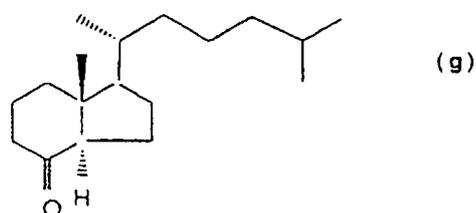
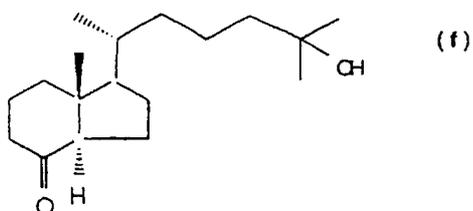
[0027] Die Herstellung von 1 α -Hydroxy-2-alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen, insbesondere von 1 α -Hydroxy-2-methyl-19-norvitamin D-Verbindungen, mit der Grundstruktur I lässt sich durch ein übliches allgemeines Verfahren erreichen, d. h. durch Kondensation eines bicyclischen Ketons II vom Windaus-Grundmann-Typ mit dem Allylphosphinoxid III unter Bildung der entsprechenden 2-Methylen-19-norvitamin D-Analogen IV, wonach sich eine selektive Reduktion der Exomethylengruppe an C-2 in den letztgenannten Verbindungen anschließt.



[0028] In den Strukturformeln II, III und IV haben die Gruppen Y₁, Y₂ und R die vorstehend definierten Bedeutungen. Y₁ und Y₂ bedeuten vorzugsweise Hydroxylschutzgruppen, wobei darauf hinzuweisen ist, dass etwaige funktionelle Gruppen in R, die empfindlich sein können oder die die Kondensationsreaktion stören, in geeigneter Weise gemäß bekannten Verfahren geschützt werden. Das vorstehend skizzierte Verfahren stellt eine Anwendung des konvergierenden Synthesekonzepts dar, das in wirksamer Weise für die Herstellung von Vit-

amin D-Verbindungen herangezogen worden ist (z. B. Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., Bd. I (1978), S. 590; Lythgoe, Chem. Soc. Rev., Bd. 9 (1983), S. 449; Toh et al., J. Org. Chem, Bd. 48 (1983), S. 1414; Baggiolini et al., J. Org. Chem, Bd. 51 (1986), S. 3098; Sardina et al., J. Org. Chem, Bd. 51 (1986), S. 1264; J. Org. Chem, Bd. 51 (1986), S. 1269; DeLuca et al., US-Patent 5 086 191; DeLuca et al., US-Patent 5 536 713).

[0029] Hydrindanone der allgemeinen Strukturformel II sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. Spezielle wichtige Beispiele für derartige bekannte bicyclische Ketone besitzen die Strukturen mit den Seitenketten (a), (b), (c) und (d) gemäß den vorstehenden Angaben, d. h. 25-Hydroxy-Grundmann-Keton (f) (Baggiolini et al., J. Org. Chem, Bd. 51 (1986), S. 3098; Grundmann-Keton (g) (Inhoffen et al., Chem. Ber., Bd. 90 (1957), S. 664; 25-Hydroxy-Windaus-Keton (h) (Baggiolini et al., J. Org. Chem, Bd. 51 (1986), S. 3098) und Windaus-Keton (i) (Windaus et al., Ann., Bd. 524 (1936), S. 297).



[0030] Zur Herstellung der erforderlichen Phosphinoxide der allgemeinen Strukturformel III wurde ein neuer Syntheseweg entwickelt, der vom Chinasäure-methylesterderivat 1 ausgeht, das sich leicht aus handelsüblicher (1R,3R,4S,5R)-(-)-Chinasäure gemäß den Angaben von Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 32 (1991), S. 7663, und von DeLuca et al., US-Patent 5 086 191, erhalten lässt. Das Gesamtverfahren zur Umwandlung des als Ausgangsverbindung verwendeten Methylesters 1 zu den angestrebten A-Ringsynthonen ist im Schema I zusammengestellt. Dabei wurde die sekundäre 4-Hydroxylgruppe von 1 mit RuO₄ oxidiert (katalytisches Verfahren mit RuCl₃ und NaIO₄ als Cooxidationsmittel). Die Verwendung eines derart starken Oxidationsmittels war für ein wirksames Oxidationsverfahren dieser stark sterisch gehinderten Hydroxylverbindung erforderlich. Es können jedoch auch andere gebräuchlichere Oxidationsmittel verwendet werden (z. B. Pyridiniumdichromat), obgleich die Reaktionen dann üblicherweise wesentlich längere Reaktionszeiten zum vollständigen Ablauf erfordern. Die zweite Synthesestufe umfasst die Wittig-Reaktion der sterisch gehinderten 4-Ketoverbindung 2 mit dem aus Methyltriphenylphosphoniumbromid und n-Butyllithium hergestellten Ylid. Andere Basen können ebenfalls zur Erzeugung des reaktiven Methylenphosphorans verwendet werden, z. B. tert.-BuOK, NaNH₂, NaH, K/HMPT, NaN(TMS)₂ und dergl. Zur Herstellung der 4-Methylenverbindung 3 können einige beschriebene Modifikationen des Wittig-Verfahrens herangezogen werden, z. B. die Umsetzung von 2 mit aktiviertem Methyltriphenylphosphoran (Corey et al., Tetrahedron Lett., Bd. 26 (1985), S. 555). Alternativ können andere Verfahren, die in breitem Umfang zur Methylenierung von nicht-reaktiven Ketonen verwendet wer-

den, herangezogen werden, z. B. die Wittig-Horner-Reaktion mit dem PO-Ylid, das aus Methylidiphenylphosphinoxid bei Deprotonierung mit n-Butyllithium erhalten wird (Schosse et al., *Chimia*, Bd. 30 (1976), S. 197) oder die Umsetzung eines Ketons mit Natriummethylsulfonat (Corey et al., *J. Org. Chem.*, Bd. 28 (1963), S. 1128) und Kaliummethylsulfonat (Greene et al., *Tetrahedron Lett.*, (1976), S. 3755). Eine Reduktion des Esters 3 mit Lithiumaluminiumhydrid oder einem anderen geeigneten Reduktionsmittel (z. B. DIBALH) ergab das Diol 4, das anschließend mit Natriumperodat zum Cyclohexanoderivat 5 oxidiert wurde. Die nächste Stufe des Verfahrens umfasste die Peterson-Reaktion des Ketons 5 mit Methyl-(trimethylsilyl)-acetat. Der erhaltene Allylester 6 wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid behandelt. Der gebildete Allylalkohol 7 wurde wiederum zum gewünschten A-Ring-Phosphinoxid 8 umgewandelt. Die Umwandlung von 7 in 8 erforderte drei Stufen, nämlich die in situ-Tosylierung mit n-Butyllithium und p-Toluolsulfonylchlorid, die anschließende Umsetzung mit Diphenylphosphinlithiumsalz und die Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

[0031] Verschiedene 2-Methylen-19-norvitamin D-Verbindungen der allgemeinen Strukturformel IV lassen sich unter Verwendung des A-Ringsynthons 8 und des entsprechenden Windaus-Grundmann-Ketons II mit der angestrebten Seitenkettenstruktur herstellen. So ergab beispielsweise eine Wittig-Horner-Kupplung des Lithiumphosphinoxycarbanions, das aus 8 und n-Butyllithium hergestellt worden war, mit dem geschützten 25-Hydroxy-Grundmann-Keton 9, das gemäß einem bekannten Verfahren (Sicinski et al., *J. Med. Chem.*, Bd. 37 (1994), S. 3730) hergestellt worden war, die erwartete geschützte Vitaminverbindung 10. Nach Schutzgruppenentfernung mit AG 50W-X4-Kationenaustauscherharz erhielt man 1 α ,25-Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin D₃ (11).

[0032] Bei der letzten Stufe des Verfahrens handelte es sich um die selektive homogene katalytische Hydrierung der Exomethyleinheit am Kohlenstoffatom 2 im Vitamin 11, die in wirksamer Weise in Gegenwart von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-Chlorid (Wilkinson-Katalysator, (Ph₃P)₃RhCl) durchgeführt wurde. Derartige Reduktionsbedingungen ermöglichten die Reduktion nur der C(2)=CH₂-Einheit, wobei der C(5)-C(8)-Butadienrest unbeeinträchtigt blieb. Beim isolierten Material handelte es sich um ein epimeres Gemisch (etwa 1 : 1) von 2-Methyl-19-norvitaminen 12 und 13, die sich in Bezug auf die Konfiguration an C-2 unterschieden. Das Gemisch kann ohne Trennung verwendet werden oder gegebenenfalls können die einzelnen 2 α - und 2 β -Isomeren durch ein wirksames HPLC-System getrennt werden.

[0033] Die C-20-Epimerisierung wurde durch analoge Kupplung des Phosphinoxids 8 mit geschütztem (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Keton 15 (Schema II) durchgeführt und lieferte 19-Norvitamin 16, das nach Hydrolyse der Hydroxylschutzgruppen (20S)-1 α ,25-Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin D₃ (17) ergab. Eine Hydrierung von 17 unter Verwendung des Wilkinson-Katalysators ergab das erwartete Gemisch der 2-Methyl-19-norvitamin D-Analogen 18 und 19. Wie vorstehend erwähnt, lassen sich weitere 2-Methyl-19-norvitamin D-Analoga nach dem hier beschriebenen Verfahren herstellen. Beispielsweise lässt sich 1 α -Hydroxy-2-methylen-19-norvitamin D₃ durch Bereitstellung des Grundmann-Ketons (g) erhalten. Eine anschließende Reduktion der A-Ring-Exomethylengruppe in der gebildeten Verbindung kann zum entsprechenden epimeren Gemisch von 1 α -Hydroxy-2-methyl-19-norvitamin D₃-Verbindungen führen.

[0034] Nachstehend wird die Erfindung durch die folgenden erläuternden Beispiele beschrieben. In diesen Beispielen beziehen sich durch arabische Ziffern (z. B. 1, 2, 3 und dergl.) bezeichnete spezielle Produkte auf die in der vorstehenden Beschreibung und in den Schemata I und II identifizierten speziellen Strukturen.

Beispiel 1

Herstellung von 1 α ,25-Dihydroxy-2 α - und 1 α ,25-Dihydroxy-2 β -methyl-19-norvitamin D₃ (12 und 13)

[0035] Gemäß Schema I wurde das als Ausgangsprodukt verwendete Chinasäuremethylesterderivat 1 aus handelsüblicher (-)-Chinasäure gemäß den Angaben von Perlman et al., *Tetrahedron Lett.*, Bd. 32 (1991), S. 7663, und DeLuca et al., US-Patent 5 086 191, erhalten. 1: F. 82–82,5°C (aus Hexan). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,098, 0,110, 0,142 und 0,159 (jeweils 3H, jeweils s, 4 \times SiCH₃), 0,896 und 0,911 (9H und 9H, jeweils s, 2 \times Si-t-Bu), 1,820 (1H, dd, J = 13,1, 10,3 Hz), 2,02 (1H, ddd, J = 14,3, 4,3, 2,4 Hz), 2,09 (1H, dd, J = 14,3, 2,8 Hz), 2,19 (1H, ddd, J = 13,1, 4,4, 2,4 Hz), 2,31 (1H, d, J = 2,8 Hz, OH), 3,42 (1H, m; nach D₂O dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 3,77 (3H, s) 4,12 (1H, m), 4,37 (1H, m) 4,53 (1H, br, s, OH).

(a) Oxidation der 4-Hydroxylgruppe im Chinasäuremethylesterderivat 1

(3R,5R)-3,5-Bis-[(tert.-butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-4-oxocyclohexancarbonsäuremethylester (2)

[0036] Ein gerührtes Gemisch von Ruthenium(III)-Chlorid-hydrat (434 mg, 2,1 mmol) und Natriumperodat (10,8 g, 50,6 mmol) in Wasser (42 ml) wurde mit einer Lösung von Chinasäuremethylester 1 (6,09 g, 14 mmol) in CCl₄/CH₃CN (1 : 1, 64 ml) versetzt. Nach 8-stündigem heftigem Rühren wurden wenige Tropfen 2-Propanol zugesetzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte

wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und zu einem dunklen öligen Rückstand (etwa 5 g) eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Nach Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (8 : 2) erhielt man reines öliges 4-Keton 2 (3,4 g, 56%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,054, 0,091, 0,127 und 0,132 (jeweils 3H, jeweils s, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0,908 und 0,913 (9H und 9H, jeweils s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 2,22 (1H, dd, $J = 13,2, 11,7$ Hz), 2,28 (1H, ~dt, $J = 14,9, 3,6$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 14,9, 3,2$ Hz), 2,55 (1H, ddd, $J = 13,2, 6,4, 3,4$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,41 (1H, t, $J \sim 3,5$ Hz), 4,64 (1H, s, OH), 5,04 (1H, dd, $J = 11,7, 6,4$ Hz); MS m/z (relative Intensität) kein M^+ , 375 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu}$, 32), 357 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu} - \text{H}_2\text{O}$, 47), 243 (31), 225 (57), 73 (100).

(b) Wittig-Reaktion des 4-Ketons 2

(3R,5R)-3,5-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-4-methylencyclohexancarbonsäuremethylester (3)

[0037] Methyltriphenylphosphoniumbromid (2,813 g, 7,88 mmol) in wasserfreiem THF (32 ml) wurde bei 0°C tropfenweise mit n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 6,0 ml, 15 mmol) unter Argon und unter Rühren versetzt. Sodann wurde eine weitere Portion von $\text{McPh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (2,813 g, 7,88 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 10 Minuten bei 0°C und sodann 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das orangefarbene Gemisch wurde erneut auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 4-Keton 2 (1,558 g, 3,6 mmol) in wasserfreiem THF (16 + 2 ml) wurde innerhalb von 20 Minuten in den Reaktionskolben gesaugt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch vorsichtig in Kochsalzlösung mit einem Gehalt an 1% HCl gegossen und mit Essigsäureethylester und Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit verdünnter NaHCO_3 -Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der erhaltene orangefarbene ölige Rückstand (etwa 2,6 g) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Nach Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) erhielt man die reine 4-Methylenverbindung 3 in Form eines farblosen Öls (368 mg, 24%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,078, 0,083, 0,092 und 0,115 (jeweils 3H, jeweils s, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0,889 und 0,920 (9H und 9H, jeweils s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 1,811 (1H, dd, $J = 12,6, 11,2$ Hz), 2,10 (2H, m), 2,31 (1H, dd, $J = 12,6, 5,1$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,69 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 4,78 (1H, m), 4,96 (2H, m; nach D_2O 1H, br s), 5,17 (1H, t, $J = 1,9$ Hz); MS m/z (relative Intensität) kein M^+ , 373 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu}$, 57), 355 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu} - \text{H}_2\text{O}$, 13), 341 (19), 313 (25), 241 (33), 223 (37), 209 (56), 73 (100).

(c) Reduktion der Estergruppe in der 4-Methylenverbindung 3

[(3R,5R)-3,5-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-1-hydroxy-4-methylencyclohexyl]-methanol (4)

(i) Eine gerührte Lösung des Esters 3 (90 mg, 0,21 mmol) in wasserfreiem THF (8 ml) wurde bei 0°C unter Argon mit Lithiumaluminiumhydrid (60 mg, 1,6 mmol) versetzt. Nach 1 Stunde wurde das Kühlbad entfernt und der Rührvorgang wurde 12 Stunden bei 6°C und 6 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Überschüssiges Reagenz wurde mit gesättigter wässriger Na_2SO_4 -Lösung zersetzt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester und Ether extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Durch Flash-Chromatographie des Rückstands mit Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) erhielt man nicht-umgesetztes Substrat (12 mg) und reines, kristallines Diol 4 (35 mg, 48%, bezogen auf den gewonnenen Ester 3). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0,079, 0,091, 0,100 und 0,121 (jeweils 3H, jeweils s, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0,895 und 0,927 (9H und 9H, jeweils s, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 1,339 (1H, t, $J \sim 12$ Hz), 1,510 (1H, dd, $J = 14,3, 2,7$ Hz), 2,10 (2H, m), 3,29 und 3,40 (1H und 1H, jeweils d, $J = 11,0$ Hz), 4,66 (1H, t, $J \sim 2,8$ Hz), 4,78 (1H, m), 4,92 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 2,0$ Hz); MS m/z (relative Intensität) kein M^+ , 345 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu}$, 8), 327 ($\text{M}^+ - \text{t-Bu} - \text{H}_2\text{O}$, 22), 213 (28), 195 (11), 73 (100).

(ii) Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol, 2,0 ml, 3 mmol) wurde bei -78°C unter Argon zu einer Lösung des Esters 3 (215 mg, 0,5 mmol) in wasserfreiem Ether (3 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei -78°C und 1,5 Stunden bei -24°C gerührt, mit Ether (10 ml) verdünnt und durch langsame Zugabe von 2 N Natriumkaliumtartrat einem Reaktionsabbruch unterzogen. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Minuten gerührt, sodann in Kochsalzlösung gegossen und mit Essigsäureethylester und Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit verdünnter (etwa 1%) HCl und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Durch Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) erhielt man kristallines Diol 4 (43 mg, 24%).

(d) Spaltung des vicinalen Diols 4

(3R,5R)-3,5-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-4-methylencyclohexanon (5)

[0038] Mit Natriumperodat gesättigtes Wasser (2,2 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung des Diols 4 (146 mg,

0,36 mmol) in Methanol (9 ml) gegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt, in Kochsalzlösung gegossen und mit Ether und Benzol extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wurde in Hexan (1 ml) gelöst und auf eine Siliciumdioxid-Sep-Pak-Kartusche aufgesetzt. Reines 4-Methylencyclohexanon-Derivat 5 (110 mg, 82%) wurde mit Hexan/Essigsäureethylester (95 : 5) in Form eines farblosen Öls eluiert.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,050 und 0,069 (6H und 6H, jeweils s, 4 × SiCH₃), 0,881 (18H, s, 2 × Si-t-Bu), 2,45 (2H, ddd, J = 14,2, 6,9, 1,4 Hz), 2,64 (2H, ddd, J = 14,2, 4,6, 1,4 Hz), 4,69 (2H, dd, J = 6,9, 4,6 Hz), 5,16 (2H, s); MS m/z (relative Intensität) kein M⁺, 355 (M⁺ – Me, 3), 313 (M⁺ – t-Bu, 100), 73 (76).

(e) Herstellung des Allylesters 6

[(3'R,5'R)-3',5'-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-4'-methylencyclohexyliden]-essigsäuremethylester (6)

[0039] Eine Lösung von Diisopropylamin (37 µl, 0,28 mmol) in wasserfreiem THF (200 µl) wurde mit n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 113 µl, 0,28 mmol) bei –78°C unter Argon und unter Rühren versetzt. Sodann wurde Methyl-(trimethylsilyl)-acetat (46 µl, 0,28 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Ketoverbindung 5 (49 mg, 0,132 mmol) in wasserfreiem THF (200 + 80 µl) zugetropft. Die Lösung wurde 2 Stunden bei –78°C gerührt. Sodann wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigtem NH₄Cl versetzt, in Kochsalzlösung gegossen und mit Ether und Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan (1 ml) gelöst und auf eine Silica-Sep-Pak-Kartusche aufgesetzt. Nach Elution mit Hexan und Hexan/Essigsäureethylester (98 : 2) erhielt man den reinen Allylester 6 (50 mg, 89%) in Form eines farblosen Öls. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,039, 0,064 und 0,076 (6H, 3H, und 3H, jeweils s, 4 × SiCH₃), 0,864 und 0,884 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-t-Bu), 2,26 (1H, dd, J = 12,8, 7,4 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 12,8, 4,2 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,3, 4,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,3, 6,6 Hz), 3,69 (3H, s), 4,48 (2H, m), 4,99 (2H, s), 5,74 (1H, s); MS m/z (relative Intensität) 426 (M⁺, 2), 411 (M⁺ – Me, 4), 369 (M⁺ – t-Bu, 100), 263 (69).

(f) Reduktion des Allylesters 6

2-[(3'R,5'R)-3',5'-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-4'-methylencyclohexyliden]-ethanol (7)

[0040] Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol, 1,6 ml, 2,4 mmol) wurde langsam zu einer gerührten Lösung des Allylesters 6 (143 mg, 0,33 mmol) in Toluol/Methylenchlorid (2 : 1, 5,7 ml) bei –78°C unter Argon gegeben. Der Rührvorgang wurde 1 Stunde bei –78°C und 25 Minuten bei –46°C (Cyclohexanon/Trockeneis-Bad) fortgesetzt. Sodann wurde das Gemisch langsam mit Kaliumnatriumtartrat 2 N, 3 ml), wässriger HCl (2 N, 3 ml) und H₂O (12 ml) versetzt und sodann mit Methylenchlorid (12 ml) verdünnt und mit Ether und Benzol extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit verdünnter (etwa 1%) HCl und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt. Nach Elution mit Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) erhielt man den kristallinen Allylalkohol 7 (130 mg, 97%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,038, 0,050 und 0,075 (3H, 3H, und 6H, jeweils s, 4 × SiCH₃), 0,876 und 0,904 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-t-Bu), 2,12 (1H, dd, J = 12,3, 8,8 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 13,3, 2,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 12,3, 4,8 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 4,04 (1H, m; nach D₂O dd, J = 12,0, 7,0 Hz), 4,17 (1H, m; nach D₂O dd, J = 12,0, 7,4 Hz), 4,38 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,95 (1H, br s), 5,05 (1H, t, J = 1,7 Hz), 5,69 (1H, ~t, J = 7,2 Hz); MS m/z (relative Intensität) 398 (M⁺, 2), 383 (M⁺ – Me, 2), 365 (M⁺ – Me – H₂O, 4), 341 (M⁺ – t-Bu, 78), 323 (M⁺ – t-Bu – H₂O, 10), 73 (100).

(g) Umwandlung des Allylalkohols 7 in das Phosphinoxid 8

[2-[(3'R,5'R)-3',5'-Bis-[(tert-butyldimethylsilyl)-oxy]-4'-methylencyclohexyliden]-ethyl]-diphenylphosphinoxid (8)

[0041] Der Allylalkohol 7 (105 mg, 0,263 mmol) wurde in wasserfreiem THF (2,4 ml) mit n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 105 µl, 0,263 mmol) unter Argon bei 0°C versetzt. Frisch umkristallisiertes Tosylchlorid (50,4 mg, 0,264 mmol) wurde in wasserfreiem THF (480 µl) gelöst und zu der Allylalkohol-BuLi-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 5 Minuten bei 0°C gerührt und sodann bei 0°C stehengelassen. In einem weiteren trockenen Kolben, dessen Luft durch Argon verdrängt worden war, wurde n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 210 µl, 0,525 mmol) zu Ph₂PH (93 µl, 0,534 mmol) in wasserfreiem THF (750 µl) bei 0°C unter Rühren gegeben. Die rote Lösung wurde unter Druck mit Argon in die Lösung des Tosylats gebracht, bis die orangefarbene Färbung bestehen blieb (etwa 1/2 der Lösung wurde zugegeben). Das erhaltene Gemisch wurde weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und sodann mit H₂O (30 µl) versetzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck abgedampft. Der

Rückstand wurde in Methylenchlorid (2,4 ml) gelöst und 1 Stunde bei 0°C mit 10% H₂O₂ gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit kalter wässriger Natriumsulfatlösung und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde der Flash-Chromatographie unterworfen. Nach Elution mit Benzol/Essigsäureethylester (6 : 4) erhielt man das halbkristalline Phosphinoxid 8 (134 mg, 87%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,002, 0,011 und 0,019 (3H, 3H, und 6H, jeweils s, 4 × SiCH₃), 0,855 und 0,860 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-t-Bu), 2,0–2,1 (3H, br m), 2,34 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,19 (1H, m), 4,34 (2H, m), 4,90 und 4,94 (1H und 1H, jeweils s), 5,35 (1H, ~q, J = 7,4 Hz), 7,46 (4H, m), 7,52 (2H, m), 7,72 (4H, m); MS m/z (relative Intensität) kein M⁺, 581 (M⁺ – 1, 1), 567 (M⁺ – Me, 3), 525 (M⁺ – t-Bu, 100), 450 (10), 393 (48).

(h) Wittig-Horner-Kupplung des geschützten 25-Hydroxy-Grundmann-Retons 9 mit dem Phosphinoxid 8

1α,25-Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin D₃ (11)

[0042] Eine Lösung des Phosphinoxids 8 (33,1 mg, 56,8 μmol) in wasserfreiem THF (450 μl) wurde bei 0°C langsam mit n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 23 μl, 57,5 μmol) unter Argon und unter Rühren versetzt. Die Lösung färbte sich dunkel orangefarben. Sodann wurde das Gemisch auf –78°C abgekühlt und langsam mit einer vorgekühlten (–78°C) Lösung des geschützten Hydroxyketons (9) (9,0 mg, 22,8 μmol), das gemäß dem Verfahren von Sicinski et al., J. Med. Chem., Bd. 37 (1994), S. 3730, hergestellt worden war, in wasserfreiem THF (200 + 100 μl) versetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde unter Argon bei –78°C und 18 Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wurde die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und auf eine Siliciumdioxid-Sep-Pak-Kartusche aufgesetzt. Nach Waschen mit Hexan/Essigsäureethylester (99 : 1, 20 ml) erhielt man das 19-Norvitamin-Derivat 10 (13,5 mg, 78%). Das Sep-Pak wurde sodann mit Hexan/Essigsäureethylester (96 : 4, 10 ml) gewaschen, um unverändertes C,D-Ringketon 9 (2 mg) zu gewinnen, sowie mit Essigsäureethylester (10 ml), um Diphenylphosphinoxid (20 mg) zu gewinnen. Für analytische Zwecke wurde eine Probe des geschützten Vitamins 10 ferner durch HPLC (6,2 mm × 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Essigsäureethylester (99,9 : 0,1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Die reine Verbindung 10 wurde bei einem R_v von 26 ml als farbloses Öl eluiert. UV (in Hexan) λ_{max} 244, 253, 263 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,025, 0,049, 0,066 und 0,080 (jeweils 3H, jeweils s, 4 × SiCH₃), 0,546 (3H, s, 18-H₃), 0,565 (6H, q, J = 7,9 Hz, 3 × SiCH₂), 0,864 und 0,896 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-t-Bu), 0,931 (3H, d, J = 6,0 Hz, 21-H₃), 0,947 (9H, t, J = 7,9 Hz, 3 × SiCH₂CH₃), 1,188 (6H, s, 26- und 27-H₃), 2,00 (2H, m), 2,18 (1H, dd, J = 12,5, 8,5 Hz, 4β-H), 2,33 (1H, dd, J = 13,1, 2,9 Hz, 10β-H), 2,46 (1H, dd, J = 12,5, 4,5 Hz, 4α-H), 2,52 (1H, dd, J = 13,1, 5,8 Hz, 10α-H), 2,82 (1H, br d, J = 12 Hz, 9β-H), 4,43 (2H, m, 1β- und 3α-H), 4,92 und 4,97 (1H und 1H, jeweils s, =CH₂), 5,84 und 6,22 (1H und 1H, jeweils d, J = 11,0 Hz, 7- und 6-H); MS m/z (relative Intensität) 758 (M⁺, 17), 729 (M⁺ – Et, 6), 701 (M⁺ – t-Bu, 4), 626 (100), 494 (23), 366 (50), 73 (92).

[0043] Geschütztes Vitamin 10 (4,3 mg) wurde in Benzol (150 μl) gelöst und mit Harz (AG 50W-X4, 60 mg, mit Methanol vorgewaschen) in Methanol (800 μl) versetzt. Das Gemisch wurde 17 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester/Ether (1 : 1, 4 ml) verdünnt und dekantiert. Das Harz wurde mit Ether (8 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit HPLC (6,2 mm × 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/2-Propanol (9 : 1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Analytisch reines 2-Methylen-19-norvitamin 11 (2,3 mg, 97%) wurde bei R_v von 29 ml (1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ wurde im gleichen System bei R_v von 52 ml eluiert) als weißer Feststoff gewonnen. UV (in EtOH) λ_{max} 243,5, 252, 262,5 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,552 (3H, s, 18-H₃), 0,941 (3H, d, J = 6,4 Hz, 21-H₃), 1,222 (6H, s, 26- und 27-H₃), 2,01 (2H, m), 2,27–2,36 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,80–2,88 (2H, m), 4,49 (2H, m, 1β- und 3α-H), 5,10 und 5,11 (1H und 1H, jeweils s, =CH₂), 5,89 und 6,37 (1H und 1H, jeweils d, J = 11,3 Hz, 7- und 6-H); MS m/z (relative Intensität) 416 (M⁺, 83), 398 (25), 384 (31), 380 (14), 351 (20), 313 (100).

(i) Hydrierung von 2-Methylen-19-norvitamin 11

1α,25-Dihydroxy-2α- und 1α,25-Dihydroxy-2β-methyl-19-norvitamin D₃ (12 und 13)

[0044] Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid (2,3 mg, 2,5 μmol) wurde zu trockenem Benzol (2,5 ml), das mit Wasserstoff vorgesättigt worden war, gegeben. Das Gemisch wurde bis zur Bildung einer homogenen Lösung (etwa 45 Minuten) bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde eine Lösung des Vitamins 11 (1,0 mg, 2,4 μmol) in trockenem Benzol (0,5 ml) zugegeben. Man ließ die Umsetzung unter einem kontinuierlichen Wasserstoffstrom 3 Stunden ablaufen. Sodann wurde das Benzol unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigsäureethylester (1 : 1, 2 ml) versetzt. Das Gemisch wurde auf Siliciumdioxid-Sep-Pak aufgesetzt. Beide 2-Methylvitamine wurden mit dem gleichen Lösungsmittelsystem (20 ml) eluiert. Eine weitere Reinigung wurde durch HPLC (6,2 mm × 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/2-Propanol (9

: 1) als Lösungsmittelsystem durchgeführt. Das Gemisch (etwa 1 : 1) von 2-Methyl-19-norvitaminen (2 α - und 2 β -Epimere 12 und 13; 0,80 mg, 80%) ergab einen einzigen Peak bei R_v von 33 ml.

12 und 13: UV (in EtOH) λ_{\max} 243, 251, 261,5 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,536 und 0,548 (3H und 3H, jeweils s 2 \times 18-H₃), 0,937 (6H, d, J = 6,3 Hz, 2 \times 21-H₃), 1,133 und 1,144 (3H und 3H, jeweils d, J ~ 6 Hz, 2 \times 2-CH₃), 1,219 [12H, s, 2 \times (26- und 27-H₃)], 2,60 (1H, dd, J = 13,0, 4,6 Hz), 2,80 (3H, m), 3,08 (1H, dd, J = 12,6, 4,0 Hz), 3,51 (1H, dt, J = 4,6, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dt, J = 4,5, 9,1 Hz), 3,90 (1H, enges m), 3,96 (1H, enges m), 5,82, 5,87, 6,26, und 6,37 (jeweils 1H, jeweils d, J = 11,2 Hz); MS m/z (relative Intensität) 418 (M⁺, 100), 400 (25), 385 (15), 289 (30), 245 (25).

Beispiel 2

Herstellung von (20S)-1 α ,25-Dihydroxy-2 α - und (20S)-1 α ,25-Dihydroxy-2 α -methyl-19-norvitamin D₃ (18 und 19)

[0045] Das Schema II erläutert die Herstellung des geschützten (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Ketons 15, dessen Kupplung mit Phosphinoxid 8 (erhalten gemäß Beispiel 1) und die selektive Hydrierung der Exomethylen-Gruppe in der 2-Methylenverbindung 17.

(a) Silylierung des Hydroxyketons 14

(20S)-25-[(Triethylsilyl)-oxy]-des-A,B-cholestan-8-on (15)

[0046] Eine Lösung des Ketons 14 (Tetrionics, Inc., 56 mg, 0,2 mmol) und von Imidazol (65 mg, 0,95 mmol) in wasserfreiem DMF (1,2 ml) wurde mit Triethylsilylchlorid (95 μ l, 0,56 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester und Wasser wurde die organische Phase abgetrennt. Die Essigsäureethylesterphase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Siliciumdioxid-Sep-Pak-Kartusche in Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) gegeben. Nach Abdampfen wurde eine Reinigung durch HPLC (9,4 mm \times 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Essigsäureethylester (9 : 1) als Lösungsmittelsystem durchgeführt. Reines geschütztes Hydroxyketon 15 (55 mg, 70%) wurde bei R_v von 35 ml in Form eines farblosen Öls eluiert. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,566 (6H, q, J = 7,9 Hz, 3 \times SiCH₂), 0,638 (3H, s, 18-H₃), 0,859 (3H, d, J = 6,0 Hz, 21-H₃), 0,947 (9H, t, J = 7,9 Hz, 3 \times SiCH₂CH₃), 1,196 (6H, s, 26- und 27-H₃), 2,45 (1H, dd, J = 11,4, 7,5 Hz, 14 α -H).

(b) Wittig-Horner-Kupplung des geschützten (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Ketons 15 mit dem Phosphinoxid 8

(20S)-1 α ,25-Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin D₃ (17)

[0047] Eine Lösung des Phosphinoxids 8 (15,8 mg, 27,1 μ mol) in wasserfreiem THF (200 μ l) wurde bei 0°C langsam mit n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 11 μ l, 27,5 μ mol) unter Argon und unter Rühren versetzt. Die Lösung färbte sich dunkel orangefarben. Das Gemisch wurde auf -78°C gekühlt und mit einer vorgekühlten (-78°C) Lösung des geschützten Hydroxyketons 15 (8,0 mg, 20,3 μ mol) in wasserfreiem THF (100 μ l) versetzt. Das Gemisch wurde unter Argon 1 Stunde bei -78°C und 18 Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wurde die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und auf eine Siliciumdioxid-Sep-Pak-Kartusche aufgesetzt. Nach Waschen mit Hexan/Essigsäureethylester (99,5 : 0,5, 20 ml) erhielt man das 19-Norvitamin-Derivat 16 (7 mg, 45%) in Form eines farblosen Öls. Das Sep-Pak wurde sodann mit Hexan/Essigsäureethylester (96 : 4, 10 ml) gewaschen, um unverändertes C,D-Ringketon 15 (4 mg) zu gewinnen, sowie mit Essigsäureethylester (10 ml), um Diphenylphosphinoxid (9 mg) zu gewinnen. Für analytische Zwecke wurde eine Probe des geschützten Vitamins 16 weiter durch HPLC (6,2 mm \times 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Essigsäureethylester (99,9 : 0,1) als Lösungsmittelsystem gereinigt.

16: UV (in Hexan) λ_{\max} 244, 253,5, 263 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,026, 0,049, 0,066, und 0,080 (jeweils 3H, jeweils s, 4 \times SiCH₃), 0,541 (3H, s, 18-H₃), 0,564 (6H, q, J = 7,9 Hz, 3 \times SiCH₂), 0,848 (3H, d, J = 6,5 Hz, 21-H₃), 0,864 und 0,896 (9H und 9H, jeweils s, 2 \times Si-t-Bu), 0,945 (9H, t, J = 7,9 Hz, 3 \times SiCH₂CH₃), 1,188 (6H, s, 26- und 27-H₃), 2,15–2,35 (4H, br m), 2,43–2,53 (3H, br m), 2,82 (1H, br d, J = 12,9 Hz, 9 β -H), 4,42 (2H, m, 1 β - und 3 α -H), 4,92 und 4,97 (1H und 1H, jeweils s, =CH₂), 5,84 und 6,22 (1H und 1H, jeweils d, J = 11,1 Hz, 7- und 6-H); MS m/z (relative Intensität) 758 (M⁺, 33), 729 (M⁺ – Et, 7), 701 (M⁺ – t-Bu, 5), 626 (100), 494 (25), 366 (52), 75 (82), 73 (69).

[0048] Geschütztes Vitamin 16 (5,0 mg) wurde in Benzol (160 μ l) gelöst und mit Harz (AG 50W-X4, 70 mg,

mit Methanol vorgewaschen) in Methanol (900 µl) versetzt. Das Gemisch wurde 19 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester/Ether (1 : 1, 4 ml) verdünnt und dekantiert. Das Harz wurde mit Ether (8 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch HPLC (6,2 mm × 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/2-Propanol (9 : 1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Analytisch reines 2-Methylen-19-norvitamin 17 (2,6 mg, 95%) wurde bei R_V von 28 ml (das (20R)-Analoge wurde bei R_V 29 ml und 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ bei R_V von 52 ml im gleichen System eluiert) in Form eines weißen Feststoffes eluiert. UV (in EtOH) λ_{max} 243,5, 252,5, 262,5 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,551 (3H, s, 18-H₃), 0,858 (3H, d, J = 6,6 Hz, 21-H₃), 1,215 (6H, s, 26- und 27-H₃), 1,95–2,04 (2H, m), 2,27–2,35 (2H, m), 2,58 (1H, dd, J = 13,3, 3,7 Hz), 2,80–2,87 (2H, m), 4,49 (2H, m, 1β- und 3α-H), 5,09 und 5,11 (1H und 1H, jeweils s, =CH₂), 5,89 und 6,36 (1H und 1H, jeweils d, J = 11,3 Hz, 7- und 6-H); MS m/z (relative Intensität) 416 (M⁺, 100), 398 (26), 380 (13), 366 (21), 313 (31).

(e) Hydrierung von 2-Methylen-19-norvitamin 17

(20S)-1α,25-Dihydroxy-2α- und 1α,25-Dihydroxy-2β-methyl-19-norvitamin D₃ (18 und 19)

[0049] Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-Chlorid (2,3 mg, 2,5 µmol) wurde zu trockenem Benzol (2,5 ml), das mit Wasserstoff vorgesättigt worden war, gegeben. Das Gemisch wurde bis zur Bildung einer homogenen Lösung (etwa 45 Minuten) bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Vitamins 17 (1,0 mg, 2,4 µmol) in trockenem Benzol (0,5 ml) wurde sodann zugegeben. Man ließ die Umsetzung unter einem kontinuierlichen Wasserstoffstrom 3 Stunden ablaufen. Sodann wurde das Benzol unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigsäureethylester (1 : 1, 2 ml) versetzt. Sodann wurde das Gemisch auf Siliciumdioxid-Sep-Pak aufgesetzt. Beide 2-Methylvitamine wurden mit dem gleichen Lösungsmittelsystem (20 ml) eluiert. Eine weitere Reinigung wurde durch HPLC (6,2 mm × 25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/2-Propanol (9 : 1) als Lösungsmittelsystem durchgeführt. Das Gemisch (etwa 1 : 1) der 2-Methyl-19-norvitamine (2α- und 2β-Epimere 18 und 19, 0,43 mg, 43%) ergab einen einzigen Peak bei R_V von 31 ml.

18 und 19: UV (in EtOH) λ_{max} 243, 251, 261 nm; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,534 und 0,546 (3H und 3H, jeweils s, 2 × 18-H₃), 0,852 und 0,857 (3H und 3H, jeweils d, J = 6,5 Hz, 2 × 21-H₃), 1,133 (3H, d, J = 6,7 Hz, 2-CH₃), 1,143 (3H, d, J = 6,5 Hz, 2-CH₃), 1,214 [12H, s, 2 × (26- und 27-H₃)], 2,60 (1H, dd, J = 12,7, 4,5 Hz), 2,80 (3H, m), 3,08 (1H, dd, J = 13,1, 4,3 Hz), 3,51 (1H, br m; nach D₂O dt, J = 4,5, 10,0 Hz), 3,61 (1H, br m; nach D₂O dt, J = 4,4, 9,2 Hz), 3,90 (1H, enges m), 3,96 (1H, enges m), 5,82, 5,87, 6,26, und 6,37 (jeweils 1H, jeweils d, J = 11,3 Hz); MS m/z (relative Intensität) 418 (M⁺, 100), 400 (45), 385 (20), 289 (38), 245 (47)

Biologische Aktivität von 2-methylsubstituierten 19-Nor-1,25-(OH)₂D₃-Verbindungen und von deren 20S-Isomeren

[0050] Die Einführung einer Methylgruppe in die 2-Position von 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ oder von dessen 20S-Isomeren hatte nur einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die Bindung an den Schweinedarm-Vitamin D-Rezeptor. Sämtliche Verbindungen gingen gleichermaßen eine gute Bindung mit dem Schweinerezeptor ein, einschließlich der Standard 1,25-(OH)₂D₃ (Fig. 1). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man erwarten, dass alle diese Verbindungen eine gleichwertige biologische Aktivität besitzen. Überraschenderweise ergaben jedoch die 2-Methylsubstitutionen hochselektive Analoge mit vorwiegender Wirkung auf den Knochen. Bei 7-tägiger chronischer Verabreichung erwies sich unter den getesteten Verbindungen ein Gemisch aus den S- und R-Isomeren von 2-Methyl-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ am wirksamsten (Tabelle 1). Bei Verabreichung von 130 pmol/Tag war die Wirkung dieses Gemisches von Verbindungen auf die Knochen-Calciummobilisierung (Serum-Calcium) wesentlich höher als die des nativen Hormons, möglicherweise um einen Faktor von 10 oder 100. Unter identischen Bedingungen ergab die doppelte Dosis von 1,25-(OH)₂D₃ einen Serum-Calciumwert von 7,2 mg/100 ml, während ein Gemisch von 2-Methyl-(S und R)-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ bei der Dosis von 130 pmol einen Wert von 9,6 mg/100 ml Serum-Calcium ergab. Bei Verabreichung von 260 pmol/Tag erzeugte dieses Gemisch den erstaunlichen Wert von 12,2 mg/100 ml Serum-Calcium auf Kosten des Knochens. Zum Beleg ihrer Selektivität ergaben diese Verbindungen keine signifikante Veränderung des intestinalen Calciumtransports bei einer Dosis von 130 pmol, während sie eine starke Mobilisierungsaktivität auf das Calcium im Knochen ausübten. Bei der höheren Dosis erzeugte das 2-Methyl-20S-Gemisch eine intestinale Transportreaktion, ergab aber eine außerordentliche Knochenmobilisierungsreaktion. Ein Gemisch der S- und R-Isomeren von 2-Methyl-19-nor-1,25-(OH)₂D₃ wies ebenfalls eine starke Mobilisierung des Knochencalciums bei beiden Dosen auf, zeigte aber keine intestinale Calcium-Transportaktivität. Somit zeigten die als Gemisch verabreichten 2-Methyl-S- und R- Derivate eine starke Präferenzaktivität auf die Mobilisierung von Knochencalcium, wenn die Seitenkette in der 20S-Konfiguration vorlag. Diese Ergebnisse erläutern, dass die 2-Methyl- und die

20S-2-Methyl-Derivate von 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ selektiv in Bezug auf die Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen wirken. Die Tabelle 2 erläutert die Reaktion sowohl von intestinale Calcium als auch von Serum-Calcium auf eine einzelne große Dosis der verschiedenen Verbindungen. Auch hier werden die aus Tabelle 1 gezogenen Schlüsse gestützt.

[0051] Die Ergebnisse in Fig. 2 zeigen, dass ein Gemisch der S- und R-Derivate von 2-Methyl-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ äußerst stark in Bezug auf eine Differenzierung von HL-60-Zellen zu Monozyten wirkt. Die 2-Methyl-S- und R-Verbindungen wiesen eine ähnliche Aktivität wie 1,25-(OH)₂D₃ auf. Diese Ergebnisse zeigen das Potential der 2-Methyl-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃-Verbindungen als Antikrebsmittel, insbesondere gegen Leukämie, Kolonkarzinom, Brustkrebs und Prostatakarzinom, oder als Mittel bei der Behandlung von Psoriasis.

[0052] Eine kompetitive Bindung der Analogen am Schweinedarmrezeptor wurde gemäß dem Verfahren von Dame et al. (Biochemistry, Bd. 25 (1986), S. 4523–4534) durchgeführt.

[0053] Die Differenzierung von HL-60-Promyelozyten zu Monozyten wurde gemäß Ostrem et al., (J. Biol. Chem., Bd. 262 (1987), S. 14164–14171) bestimmt.

Tabelle 1

Reaktion des intestinalen Calciumtransports und der Serum-Calciumaktivität (Mobilisierung von Knochen calcium) auf chronische Dosen von 2-Methyl-Derivaten von 19-Nor-1,25-(OH)₂D₃ und deren 20S-Isomeren

Gruppe	Dosis (pmol/Tag/ 7 Tage)	Intestinaler Calcium- transport (S/M)	Serum- Calcium (mg/100 ml)
Vitamin D-Mangel	Träger	5,5 ± 0,2	5,1 ± 0,16
1,25-(OH) ₂ D ₃ -Behandlung	260	6,2 ± 0,4	7,2 ± 0,5
2-Methyl (S und R)-19- nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5,0 ± 0,3	6,1 ± 0,1
	260	5,3 ± 0,6	6,7 ± 0,4
2-Methyl (S und R)- 19-nor-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5,0 ± 0,9	9,6 ± 0,1
	260	6,9 ± 0,5	12,2 ± 0,3

[0054] Männliche entwöhnte Ratten wurden von der Fa. Sprague Dawley Co. (Indianapolis, IN) bezogen und 1 Woche mit einer Vitamin D-Mangeldiät mit einem Gehalt an 0,47% Calcium und 0,3% Phosphor gefüttert. Anschließend erhielten sie 2 Wochen lang die gleiche Diät mit einem Gehalt an 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor. Während der letzten Woche erhielten sie die angegebene Dosis der Verbindung durch intraperitoneale Injektion in 0,1 ml 95% Propylenglykol und 5% Ethanol täglich über 7 Tage hinweg. Die Kontrolltiere erhielten nur 0,1 ml 95% Propylenglykol/5% Ethanol. 24 Stunden nach der letzten Dosis wurden die Ratten getötet. Der intestinale Calciumtransport wurde gemäß früheren Angaben durch das invitro-Modell des gewendeten Darms (everted sac technique) bestimmt. Das Serum-Calcium wurde durch Atomabsorptionsspektrometrie mit einem 3110 Perkin Elmer-Gerät (Norwalk, CT) bestimmt. Eine Gruppe bestand aus 5 Ratten. Die Werte bedeuten Mittelwerte ± Standardabweichung.

Tabelle 2

Reaktion des intestinalen Calciumtransports und der Aktivität von Serum-Calcium (Mobilisierung von Knochen calcium) auf eine einzelne Dosis der 2-Methyl-derivate von 19-Nor-1,25-(OH)₂D₃ und von deren 20S-Isomeren

Gruppe	Intestinaler Calcium- transport (S/M)	Serum- Calcium (mg/100 ml)
D-Kontrolle	4,2 ± 0,3	4,7 ± 0,1
1,25-(OH) ₂ D ₃	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,2
2-Methyl (S und R-Gemisch)- 19-nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	3,6 ± 0,4	5,4 ± 0,1
2-Methyl (S- und R-Gemisch)- 19-nor-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	6,7 ± 0,6	8,1 ± 0,3

[0055] Männliche entwöhnte Ratten vom Holtzman-Stamm wurden von der Fa. Sprague Dawley Co. (Indianapolis, IN) bezogen und 1 Woche mit der von Suda et al., (J. Nutr., Bd. 100 (1970), S. 1049–1052) beschriebenen Diät mit einem Gehalt an 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor gefüttert. Anschließend erhielten sie 2

Wochen lang die gleiche Diät. Zu diesem Zeitpunkt erhielten sie eine einzige intrajugulare Injektion der angegebenen Dosis in Lösung in 0,1 ml 95% Propylenglykol/5% Ethanol. 24 Stunden später wurden die Tiere getötet. Der intestinale Calciumtransport und das Serum-Calcium wurden gemäß den Angaben zu Tabelle 1 bestimmt. Die Dosis der Verbindungen betrug 650 pmol. Eine Gruppe bestand aus 5 Tieren. Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

[0056] Zu Behandlungszwecken lassen sich die neuartigen Verbindungen der Erfindung gemäß der Definition in Formel I für pharmazeutische Anwendungen in Form einer Lösung in unbedenklichen Lösungsmitteln oder in Form von Emulsionen, Suspensionen oder Dispersionen in geeigneten Lösungsmitteln oder Trägern, oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln zusammen mit festen Trägern gemäß aus dem Stand der Technik bekannten herkömmlichen Verfahren zubereiten. Derartige Zubereitungen können auch andere pharmazeutisch verträgliche und nicht-toxische Zusatzstoffe, wie Stabilisatoren, Antioxidationsmittel, Bindemittel, farbgebende Mittel, Emulgiermittel oder geschmacksverändernde Mittel, enthalten.

[0057] Die Verbindungen können oral, topisch, parenteral oder transdermal verabreicht werden. Die Verbindungen werden vorteilhafterweise durch Injektion oder durch intravenöse Infusion von geeigneten sterilen Lösungen oder in Form von flüssigen oder festen Dosen über den Ernährungskanal oder in Form von Cremes, Salben, Pflastern oder ähnlichen Trägern, die sich für transdermale Anwendungen eignen, verabreicht. Dosen von 0,01 μg bis 50 μg pro Tag der Verbindungen eignen sich für Behandlungszwecke, wobei diese Dosen je nach der zu behandelnden Krankheit, der Schwere und der Reaktion des Subjekts festgelegt werden, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist. Da die neuen Verbindungen eine spezifische Wirkung zeigen, können sie jeweils in geeigneter Weise allein oder zusammen mit abgestuften Dosen einer anderen aktiven Vitamin D-Verbindung, z. B. 1α -Hydroxyvitamin D_2 oder D_3 oder $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 , in Situationen verabreicht werden, wo verschiedene Grade der Knochen-Mineralmobilisierung und der Stimulation des Calciumtransports sich als vorteilhaft erwiesen haben.

[0058] Die Zusammensetzungen zur Verwendung bei der vorerwähnten Behandlung von Psoriasis und anderen malignen Erkrankungen umfassen eine wirksame Menge von einer oder mehreren 2-substituierten 19-Norvitamin D-Verbindungen gemäß der Definition in der vorstehenden Formel 1 als Wirkstoff und einen geeigneten Träger. Eine wirksame Menge derartiger Verbindungen zur erfindungsgemäßen Verwendung liegt im Bereich von etwa 0,01 μg bis etwa 100 μg pro Gramm der Zusammensetzung. Die Verabreichung kann topisch, transdermal, oral oder parenteral in Dosen von etwa 0,1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ bis etwa 100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ erfolgen.

[0059] Die Verbindungen können zu Cremes, Lotionen, Salben, topischen Pflastern, Pillen, Kapseln oder Tabletten oder zu flüssigen Formen, wie Lösungen, Emulsionen, Dispersionen oder Suspensionen in pharmazeutisch unbedenklichen und verträglichem Lösungsmitteln oder Ölen zubereitet werden. Derartige Präparate können ferner weitere pharmazeutisch unbedenkliche oder nützliche Bestandteile, wie Stabilisatoren, Antioxidationsmittel, Emulgatoren, farbgebende Mittel, Bindemittel oder geschmacksverändernde Mittel, enthalten.

[0060] Die Verbindungen werden vorteilhafterweise in Mengen verabreicht, die ausreichen, eine Differenzierung von Promyelozyten zu normalen Makrophagen herbeizuführen. Die vorstehend beschriebenen Dosen eignen sich hierfür, wobei darauf hinzuweisen ist, dass die verabreichten Mengen gemäß der Schwere der Erkrankung und dem Zustand und der Reaktion des Subjekts einzustellen sind, wie aus dem Stand der Technik bekannt ist.

[0061] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten einen Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff und gegebenenfalls weitere therapeutische Bestandteile. Der Träger muss "verträglich" in dem Sinn sein, dass er mit den übrigen Bestandteilen der Zubereitungen verträglich ist und für den Empfänger nicht schädlich ist.

[0062] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen, die sich für die orale Verabreichung eignen, können in Form von diskreten Einheiten als Kapseln, Tütchen, Tabletten oder Pastillen vorliegen, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffes enthalten; in Form eines Pulvers oder Granulats; in Form einer Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder in einer nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Emulsion.

[0063] Zubereitungen für die rektale Verabreichung können in Form eines Suppositoriums, das den Wirkstoff und einen Träger, wie Kakaobutter, enthält, oder in Form eines Klistiers vorliegen.

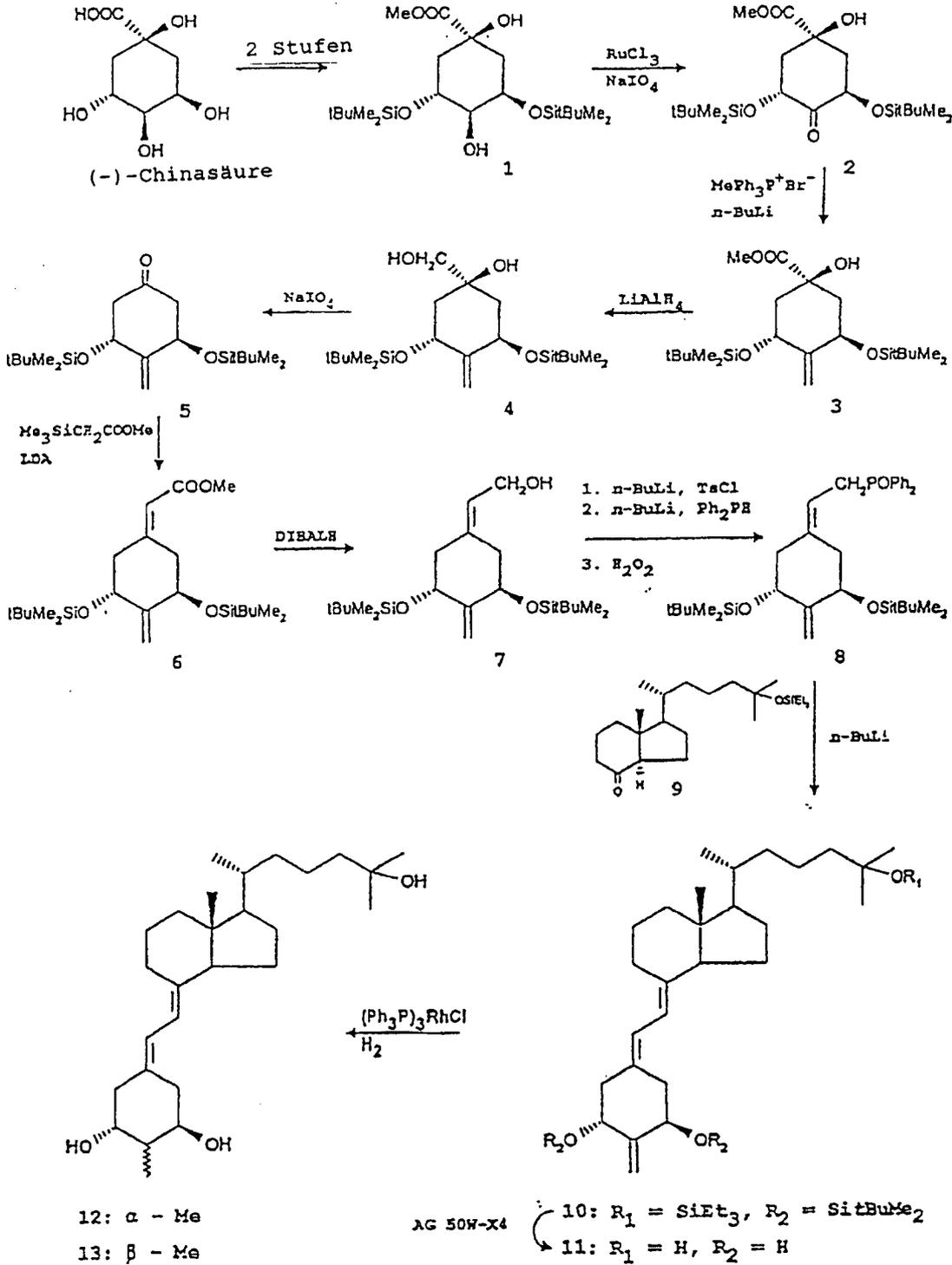
[0064] Zubereitungen, die sich für die parenterale Verabreichung eignen, umfassen zweckmäßigerweise ein steriles öliges oder wässriges Präparat des Wirkstoffes, das vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist.

[0065] Für die topische Verabreichung geeignete Zubereitungen umfassen flüssige oder halbflüssige Präparate, wie Einreibemittel, Lotionen, Anwendungen, Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen, wie Cremes, Salben oder Pasten; oder Lösungen oder Suspensionen, wie Tropfen; oder Sprays.

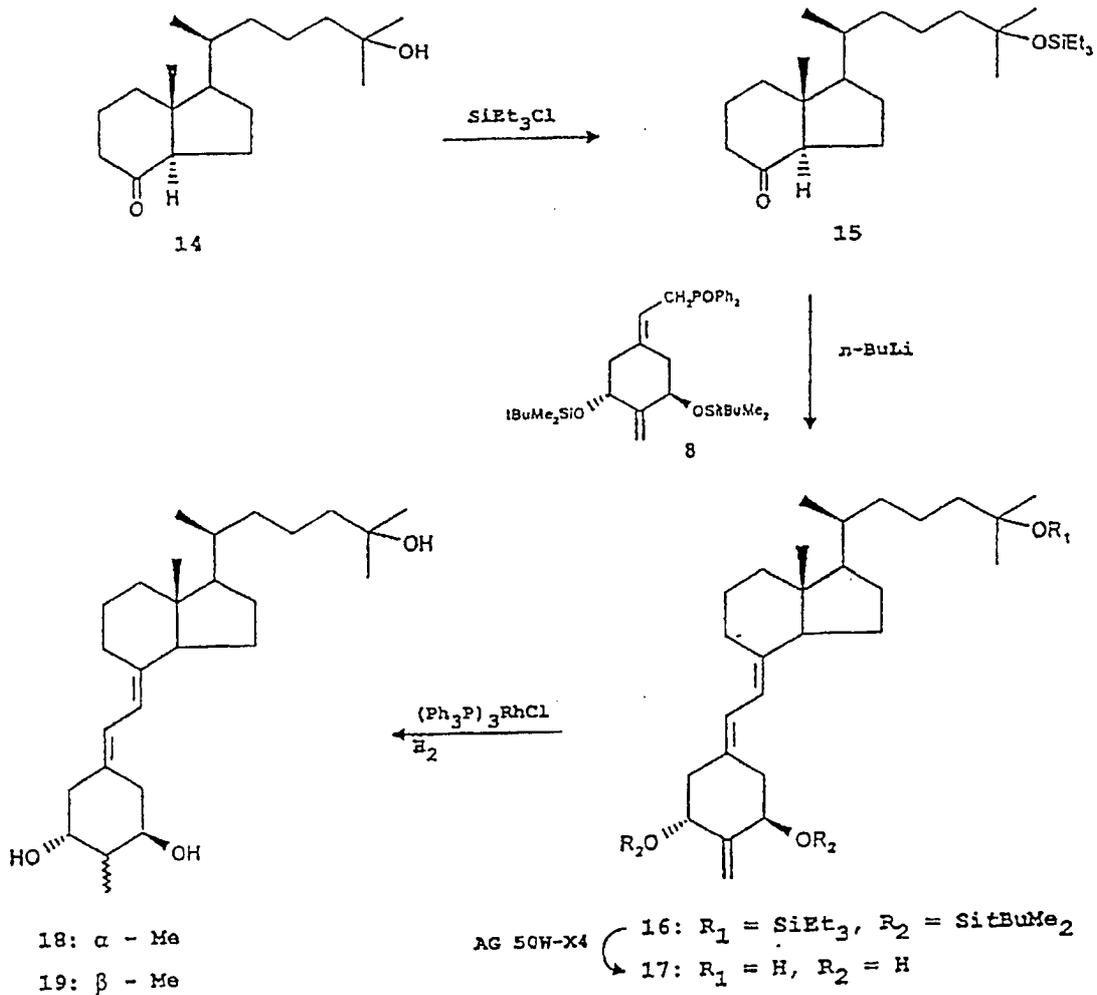
[0066] Für die Behandlung von Asthma können pulverförmige Inhalationsmittel, selbsttreibende Zubereitungen oder Sprühzubereitungen, die mit einer Sprühdose, einem Vernebelungsgerät oder einem Zerstäubungsgerät verteilt werden, herangezogen werden. Die Zubereitungen weisen bei der Abgabe vorzugsweise eine Teilchengröße von 10 bis 100 μm auf.

[0067] Die Zubereitungen können zweckmäßigerweise in Dosiseinheitenform dargereicht und nach beliebigen, auf dem Gebiet der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden. Der Ausdruck "Dosiseinheit" bedeutet eine einheitliche, d. h. einzige Dosis, die einem Patienten als physikalisch und chemisch stabile Einheitsdosis verabreicht werden kann, die entweder den Wirkstoff als solchen oder im Gemisch mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen enthält.

Schema I

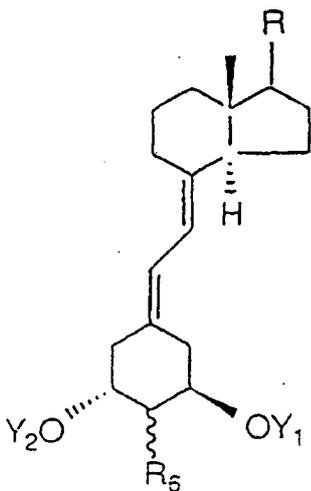


Schema 2

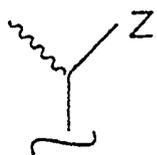


Patentansprüche

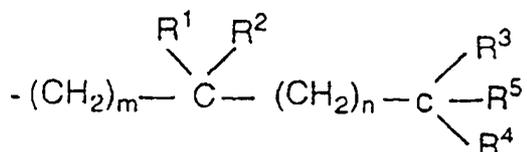
1. Verbindung der Formel



worin Y_1 und Y_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe Wasserstoff und Hydroxyschutzgruppen ausgewählt sind,
 R_5 unter Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt ist
 und wobei die Gruppe R durch die folgende Struktur wiedergegeben wird:

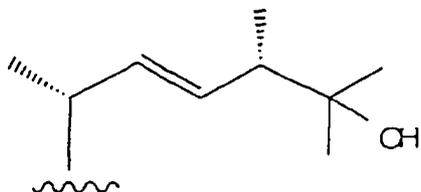
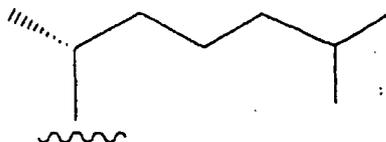
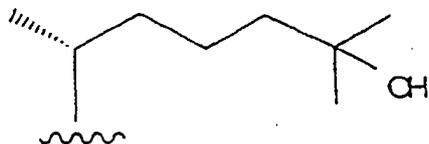


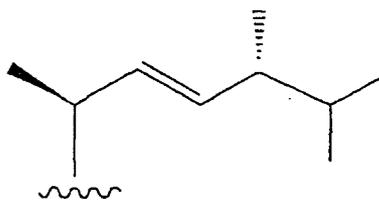
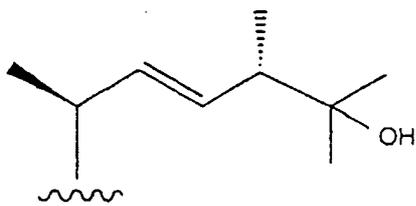
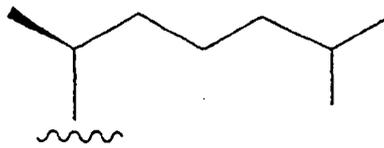
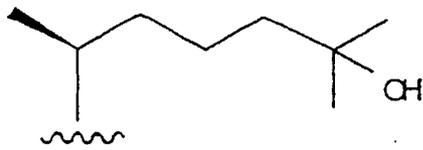
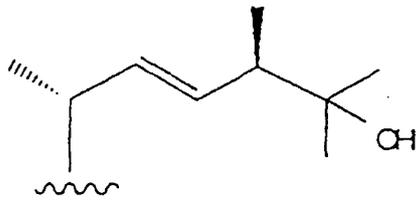
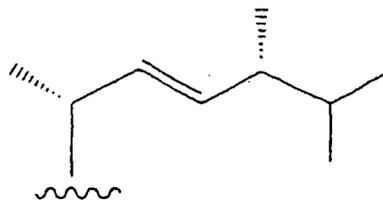
wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoffatom 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann und wobei Z unter Y, -OY, -CH₂OY, -C CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei Y unter Wasserstoff, Methyl, -COR⁵ und einem Rest der folgenden Strukturformel ausgewählt ist:

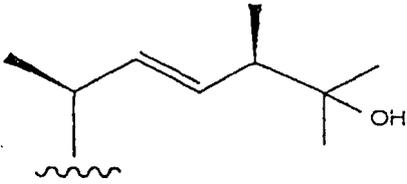


wobei m und n unabhängig voneinander ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 5 bedeuten, wobei R¹ unter Wasserstoff, Deuterium, Hydroxyl, geschütztem Hydroxyl, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, bedeutet und wobei die Reste R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander unter Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, ausgewählt ist und wobei R¹ und R² zusammen eine Oxogruppe, eine Alkylidengruppe, =CR²R³ oder die Gruppe -(CH₂)_p- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei R³ und R⁴ zusammen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH₂)_q- darstellen, wobei q eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 bedeutet und wobei R⁵ Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet und wobei jede der CH-Gruppen in den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder wobei jede der Gruppen -CH(CH₃)-, -CH(R₃)- oder -CH(R₂)- in den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann.

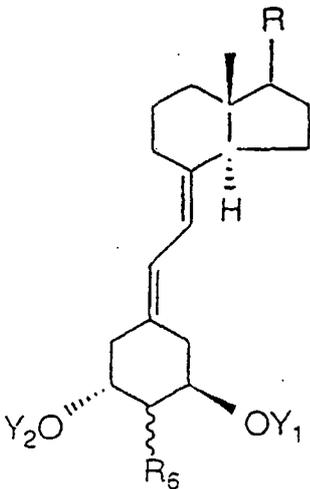
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R eine Seitenkette einer der folgenden Formeln bedeutet



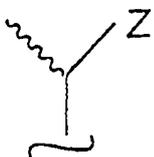




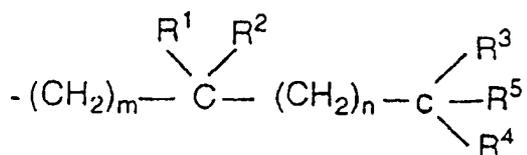
3. 2(S)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃.
4. 2(R)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃.
5. 2(S)-Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃.
6. 2(R)-Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmakologisch verträglichen Trägerstoff.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend 2(S)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 50 μ g.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend 2(R)-Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 50 μ g.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend 2(S)-Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 50 μ g.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, enthaltend 2(R)-Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 50 μ g.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung des humanen oder tierischen Körpers.
13. Verwendung einer Verbindung der Formel



worin Y₁ und Y₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe Wasserstoff und Hydroxyschutzgruppen ausgewählt sind, R₆ unter Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt ist und wobei die Gruppe R durch die folgende Struktur wiedergegeben wird:



wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoffatom 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann und wobei Z unter Y, -OY, -CH₂OY, -C CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei Y unter Wasserstoff, Methyl, -COR⁵ und einem Rest der folgenden Strukturformel ausgewählt ist:



wobei m und n unabhängig voneinander ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 5 bedeuten, wobei R¹ unter Wasserstoff, Deuterium, Hydroxyl, geschütztem Hydroxyl, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, bedeutet und wobei die Reste R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander unter Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, ausgewählt ist und wobei R¹ und R² zusammen eine Oxogruppe, eine Alkylidengruppe, =CR²R³ oder die Gruppe -(CH₂)_p- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei R³ und R⁴ zusammen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH₂)_q- darstellen, wobei q eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 bedeutet und wobei R⁵ Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet und wobei jede der CH-Gruppen in den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder wobei jede der Gruppen -CH(CH₃)-, -CH(R₃)- oder -CH(R₂)- in den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

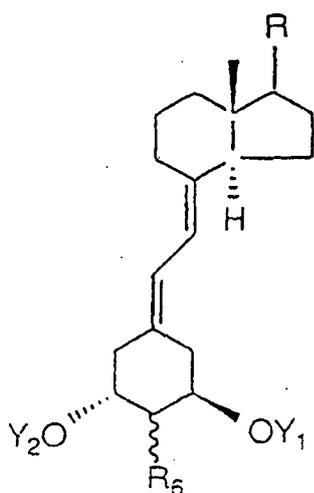
bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von metabolischen Knochenkrankheiten, bei denen die Aufrechterhaltung oder Erhöhung der Knochenmasse angestrebt wird.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei es sich bei der Krankheit um senile Osteoporose, postmenopausale Osteoporose, steroidinduzierte Osteoporose, Osteoporose mit geringem Knochen-Turnover, Osteomalazie oder renale Osteodystrophie handelt.

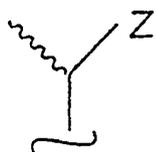
15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Verbindung oral, parenteral oder transdermal verabreicht wird.

16. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Verbindung in einer Dosierung von 0,1 bis 50 µg pro Tag verabreicht wird.

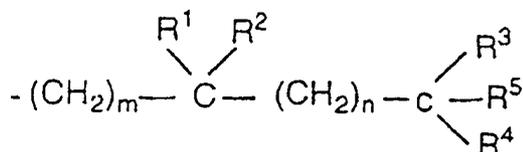
17. Verwendung einer Verbindung der Formel



worin Y₁ und Y₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe Wasserstoff und Hydroxylschutzgruppen ausgewählt sind, R₆ unter Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt ist und wobei die Gruppe R durch die folgende Struktur wiedergegeben



wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoffatom 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann und wobei Z unter Y, -OY, -CH₂OY, -C CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei Y unter Wasserstoff, Methyl, -COR⁵ und einem Rest der folgenden Strukturformel ausgewählt ist:



wobei m und n unabhängig voneinander ganze Zahlen mit einem Wert von 0 bis 5 bedeuten, wobei R¹ unter Wasserstoff, Deuterium, Hydroxyl, geschütztem Hydroxyl, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, bedeutet und wobei die Reste R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander unter Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C₁₋₅-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxyl- oder geschützten Hydroxylsubstituenten aufweisen kann, ausgewählt ist und wobei R¹ und R² zusammen eine Oxogruppe, eine Alkylidengruppe, =CR²R³ oder die Gruppe -(CH₂)_p- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei R³ und R⁴ zusammen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH₂)_q- darstellen, wobei q eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 bedeutet und wobei R⁵ Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet und wobei jede der CH-Gruppen in den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder wobei jede der Gruppen -CH(CH₃)-, -CH(R₃)- oder -CH(R₂)- in den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psoriasis. wird

18. Verwendung nach Anspruch 13 oder 17, wobei es sich bei der Verbindung um 2(S)-Methyl-19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ handelt.

19. Verwendung nach Anspruch 13 oder 17, wobei es sich bei der Verbindung um 2(R)-Methyl-19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ handelt.

20. Verwendung nach Anspruch 13 oder 17, wobei es sich bei der Verbindung um 2(S)-Methyl-19-nor-20(S)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ handelt.

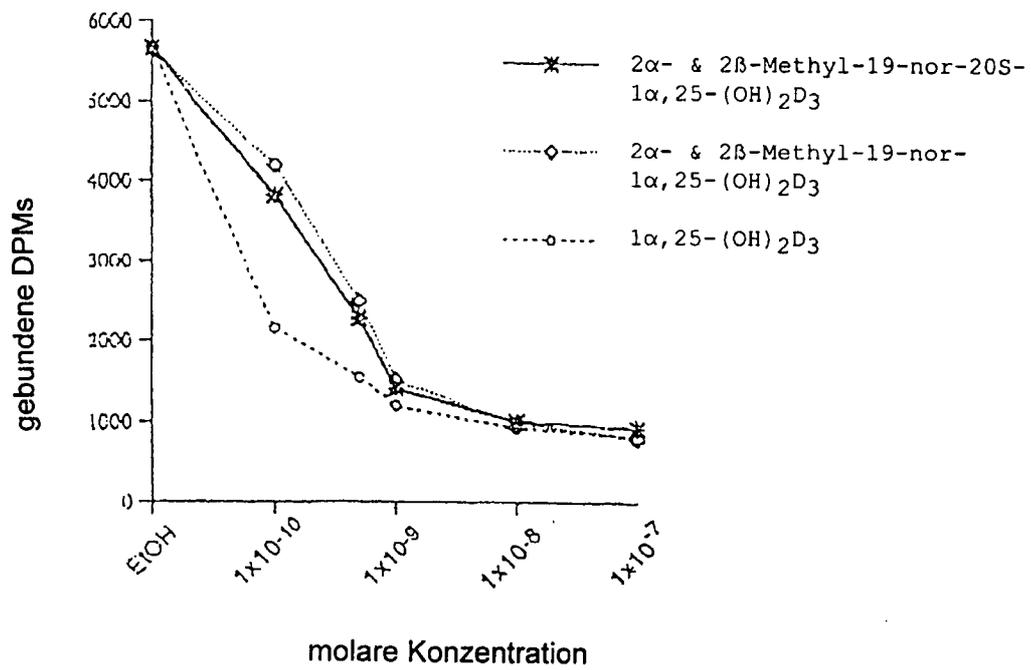
21. Verwendung nach Anspruch 13 oder 17, wobei es sich bei der Verbindung um 2(R)-Methyl-19-nor-20(S)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ handelt.

22. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die wirksame Menge etwa 0,01 µg/Tag bis etwa 100 µg/Tag der Verbindung umfasst.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

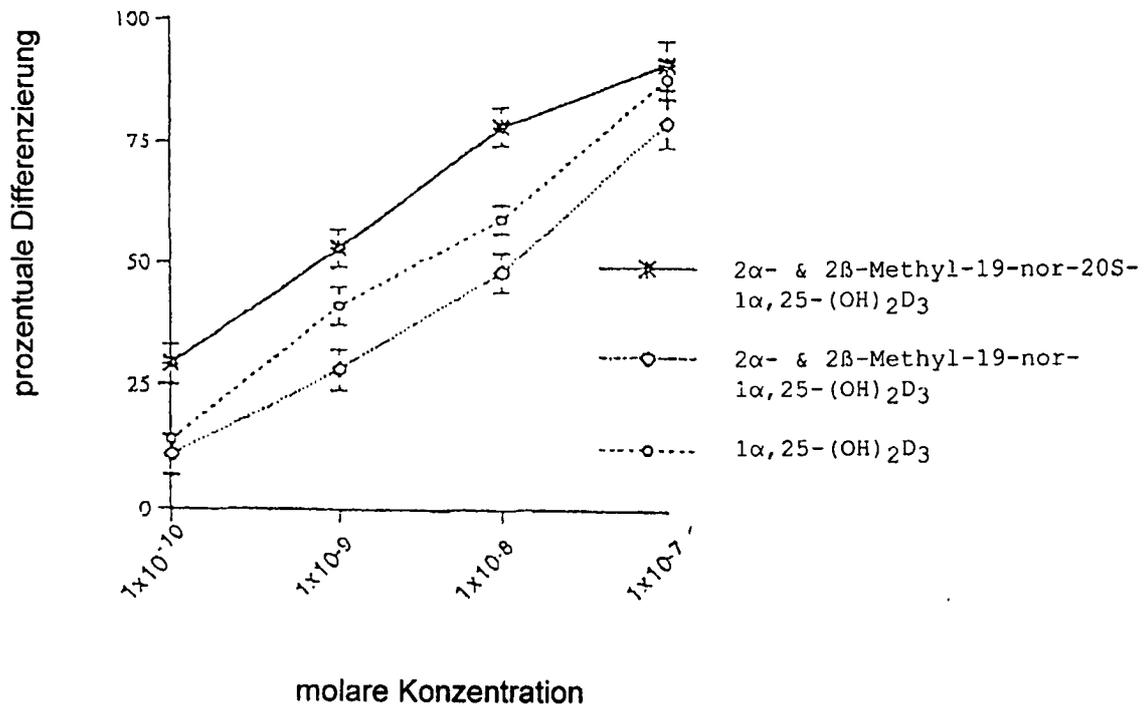
Anhängende Zeichnungen

Kompetitive Bindung an PINE-VDR



FIGUR 1

HL-60-Zelldifferenzierung – NBT



FIGUR 2