



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 07 852 T2** 2009.09.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 970 047 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 07 852.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/02976**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 905 102.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/041501**

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

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

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **11.09.2002**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.09.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 401/00** (2006.01)

**A61K 31/59** (2006.01)

**C07F 7/18** (2006.01)

**C07F 9/46** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**819693**      **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-ALKYLIDEN-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 in der Kohlenstoff-2-Position substituiert sind.

**[0002]** Das natürliche Hormon,  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$ , und seine Analogen aus der Ergosterolreihe, d. h.  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_2$ , sind bekanntlich hochpotente Regulatoren der Calciumhomöostase bei Tieren und Menschen, und neuerdings wurde ihre Wirkung auf die Zelldifferenzierung festgestellt, Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987). Viele Strukturanaloga dieser Metaboliten wurden bereits hergestellt und getestet, einschließlich  $1\alpha$ -Hydroxyvitamin  $D_3$ ,  $1\alpha$ -Hydroxyvitamin  $D_2$ , verschiedener Nebenkettens-homologe Vitamine und fluorierter Analoge. Einige dieser Verbindungen zeigen eine interessante Trennung der Wirksamkeit auf die Zelldifferenzierung und Calciumregulierung. Dieser Unterschied in der Wirksamkeit kann bei der Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, wie renale Osteodystrophie, Vitamin D-resistente Rachitis, Osteoporose, Psoriasis und bestimmte Malignitäten, nützlich sein.

**[0003]** Neuerdings wurde eine neue Klasse von Vitamin D-Analogen entdeckt, d. h. die sogenannten 19-Norvitamin D-Verbindungen, die durch den Ersatz der für das Vitamin D-System charakteristischen A-Ring-exocyclischen Methylengruppe (Kohlenstoff 19) durch zwei Wasserstoffatome gekennzeichnet sind. Der Biotest solcher 19-Nor-Analoga (z. B.  $1\alpha,25$ -Dihydroxy-19-norvitamin  $D_3$ ) ergab ein selektives Wirksamkeitsprofil mit hoher Potenz gegenüber der Auslösung der Zelldifferenzierung und eine sehr geringe Calcium-mobilisierende Wirksamkeit. Somit sind diese Verbindungen potentiell als Therapeutika zur Behandlung von Malignitäten oder verschiedenen Hautleiden geeignet. Zwei verschiedene Verfahren zur Synthese solcher 19-Norvitamin D-Analoga wurden bereits beschrieben (Perlmann et al., Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlmann et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), und DeLuca et al., U.S. Pat. Nr. 5 086 191).

**[0004]** In der U.S. Patentschrift Nr. 4 666 634 werden  $2\beta$ -Hydroxy- und Alkoxy (z. B. ED-71)-Analoga von  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  beschrieben und von der Gruppe von Chugai als potentielle Arzneimittel gegen Osteoporose und als Antitumormittel getestet. Siehe auch Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989). Weitere 2-substituierte (mit Hydroxyalkyl-, z. B. ED-120 und Fluoralkylgruppen) A-Ringanaloga von  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  wurden ebenfalls hergestellt und getestet (Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993); Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993); Posner et al., J. Org. Chem. 59, 7855 (1994), und J. Org. Chem. 60, 4617 (1995)).

**[0005]** Neuerdings wurden zudem 2-substituierte Analoga von  $1\alpha,25$ -Dihydroxy-19-norvitamin  $D_3$  synthetisiert, d. h. Verbindungen, die in Position 2 mit Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sind (DeLuca et al., U.S. Pat. Nr. 5 536 713), die interessante und selektive Wirksamkeitsprofile zeigen. Alle diese Studien zeigen, daß sich die Bindungsstellen der Vitamin D-Rezeptoren verschiedenen Substituenten am C-2 der synthetischen Vitamin D-Analoga anpassen können.

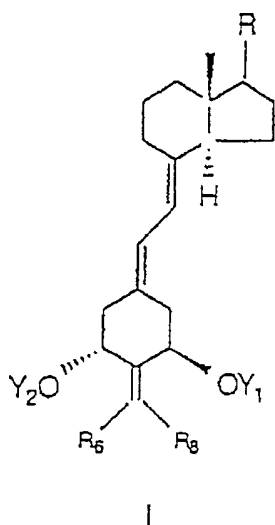
**[0006]** Bei einem andauernden Versuch zur Erforschung der 19-Nor-Klasse pharmakologisch wichtiger Vitamin D-Verbindungen wurden nun deren Analoga, die durch die Gegenwart eines Alkyliden(insbesondere Methyliden)-Substituenten am Kohlenstoff 2 (C-2) gekennzeichnet sind, d. h. 2-Alkyliden-19-norvitamin D-Verbindungen, synthetisiert und getestet. Von besonderem Interesse sind die Analoga, die durch die Umlagerung der im normalen Vitamin D-Grundgerüst vorhandenen A-Ring-exocyclischen Methylengruppe von Kohlenstoff 10 (C-10) zu Kohlenstoff 2 (C-2) gekennzeichnet sind, d. h. 2-Methylen-19-norvitamin D-Verbindungen. Solche Vitamin D-Analoga sind anscheinend interessante Ziele, da die relativ kleine Alkyliden(insbesondere Methyliden)-Gruppe am C-2 den Vitamin D-Rezeptor nicht beeinträchtigen sollte. Ferner zeigen molekularmechanistische Studien, die an Modell- $1\alpha$ -Hydroxy-2-methylen-19-norvitaminen durchgeführt wurden, daß eine solche molekulare Modifikation praktisch die Konformation des Cyclohexandiolrings A nicht ändert. Allerdings ändert der Einbau der 2-Methylengruppe in das 19-Norvitamin D-Kohlenstoff-Grundgerüst den Charakter seiner  $1\alpha$ - und  $3\beta$ -A-Ringhydroxyle. Sie befinden sich nun beide in der Allylposition, entsprechend der  $1\alpha$ -Hydroxylgruppe (essentiell für die biologische Wirksamkeit) in dem Molekül des natürlichen Hormons  $1\alpha,25$ -(OH) $_2$  $D_3$ .

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

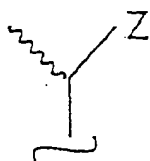
**[0007]** Eine bisher nicht bekannte Klasse von  $1\alpha$ -hydroxylierten Vitamin D-Verbindungen sind die 19-Norvitamin D-Analoga mit einer Alkyliden(insbesondere Methyliden)-Gruppe in Position 2, d. h. 2-Alkyliden-19-norvitamin D-Verbindungen, insbesondere 2-Methylen-19-norvitamin D-Verbindungen. Diese letztgenannten Ver-

bindungen sind diejenigen, in denen die A-Ring-exocyclische Methylengruppe, die für sämtliche Vitamin D-Systeme typisch ist, zum Kohlenstoff-2 umgelagert wurde, d. h. 19-Norvitamin D-Analoga mit einer Methylengruppe in der 2-Position.

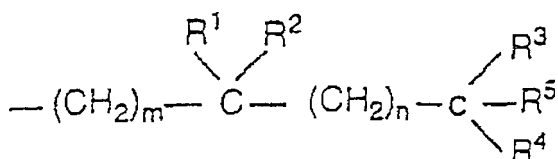
**[0008]** Strukturell sind diese neuen Analoga durch die allgemeine, nachstehend gezeigte Formel 1 gekennzeichnet:



wobei  $Y_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe,  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl, oder zusammengefasst die Gruppe  $-(CH_2)_x-$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei die Gruppe  $R$  durch die nachstehende Struktur dargestellt ist,



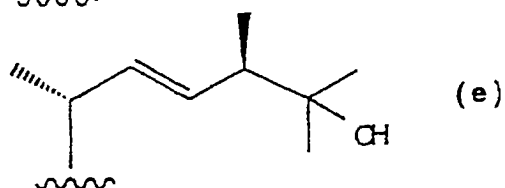
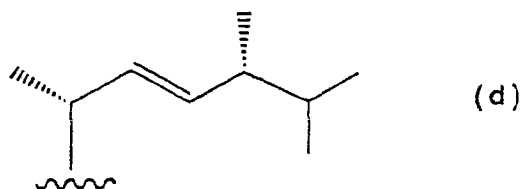
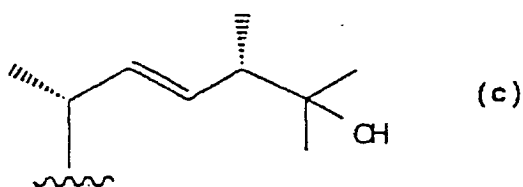
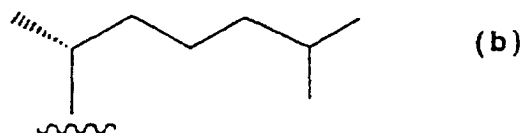
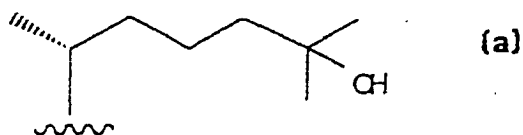
wobei das stereochemische Zentrum (entsprechend C-20 bei der Steroid-Nummerierung) die R- oder S-Konfiguration (d. h. entweder die natürliche Konfiguration um Kohlenstoff 20 oder die 20-epi-Konfiguration) aufweisen kann und wobei  $Z$  aus  $Y$ ,  $-OY$ ,  $-CH_2OY$ ,  $-C\equiv CY$  und  $-CH=CHY$  ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei  $Y$  aus Wasserstoff, Methyl,  $-COR^5$  und einem Rest der Struktur:



ausgewählt ist, wobei  $m$  und  $n$  unabhängig die ganzen Zahlen von 0 bis 5 darstellen,  $R_1$  aus Wasserstoff, Deuterium, Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Fluor, Trifluormethyl und  $C_{1-5}$ -Alkyl, die geradkettig oder verzweigt sein können und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxysubstituenten tragen, ausgewählt ist und wobei  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig aus Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und  $C_{1-5}$ -Alkyl, die geradkettig oder verzweigt sein können und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxysubstituenten tragen, ausgewählt sind und wobei  $R^1$  und  $R^2$  zusammengefasst eine Oxogruppe oder eine Alkyldengruppe  $=CR^2R^3$  oder die Gruppe  $-(CH_2)_p-$  darstellen, wobei  $p$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei  $R^3$  und  $R^4$  zusammengefasst eine Oxogruppe oder die Gruppe  $-(CH_2)_q-$  darstellen, wobei  $q$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist, und wobei  $R^5$  Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy oder  $C_{1-5}$ -Alkyl darstellt und wobei eine der CH-Gruppen in den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder wobei eine der Gruppen  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(R^3)-$  oder  $-CH(R^2)-$  an den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann.

**[0009]** Die Wellenlinie zum Methylsubstituenten bei C-20 bedeutet, daß der Kohlenstoff 20 entweder die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann.

**[0010]** Wichtige spezielle Beispiele für die Seitenketten mit natürlicher 20R-Konfiguration sind die durch die Formeln (a), (b), (c), (d) und (e) nachstehend dargestellten Strukturen, d. h. die Seitenkette, wie sie in 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (a); Vitamin D<sub>3</sub> (b); 25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> (c); Vitamin D<sub>2</sub> (d); und dem C-24-Epimer von 25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> (e) auftritt:

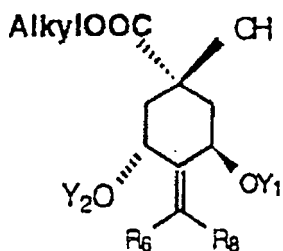


**[0011]** Die obigen neuen Verbindungen zeigen ein gewünschtes und überaus vorteilhaftes biologischen Wirkungsmuster. Diese Verbindungen sind durch eine geringe, sofern überhaupt eine Darmcalciumtransportwirksamkeit, verglichen mit derjenigen von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, gekennzeichnet, während sie, verglichen mit 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, im Hinblick auf ihre Fähigkeit der Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen eine relativ hohe Wirksamkeit aufweisen. Daher sind diese Verbindungen hinsichtlich ihrer calcämischen Wirksamkeit hochspezifisch. Ihre bevorzugte Wirksamkeit auf die Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen und die verminderte Darmcalciumtransportwirksamkeit erlaubt die in vivo Verabreichung dieser Verbindungen zur Behandlung metabolischer Knochenkrankheiten, wobei Knochenverlust das Hauptproblem darstellt. Aufgrund ihrer vorzugsweise calcämischen Wirksamkeit am Knochen sind diese Verbindungen bevorzugte Therapeutika zur Behandlung von Krankheiten, wobei Knochenbildung erwünscht ist, wie Osteoporose, insbesondere knochenumsatzarme Osteoporose, Steroid-bedingte Osteoporose, senile Osteoporose oder postmenopausale Osteoporose, sowie Osteomalazie und renale Osteodystrophie. Die Behandlung kann transdermal, oral oder parenteral erfolgen. Die Verbindungen können in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,1  $\mu$ g/g bis 50  $\mu$ g/g der Zusammensetzung vorhanden sein und in Dosen von 0,1  $\mu$ g/Tag bis 50  $\mu$ g/Tag verabreicht werden.

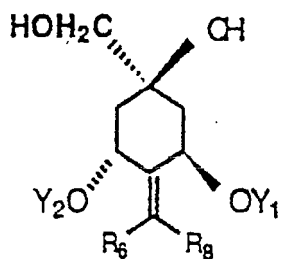
**[0012]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch speziell zur Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Leiden, die durch ein Ungleichgewicht des Immunsystems gekennzeichnet sind, z. B. Autoimmunkrankheiten, einschließlich multipler Sklerose, Diabetes mellitus, Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion und Abstoßen von Transplantaten; und zusätzlich zur Behandlung von entzündlichen Krankheiten, wie rheumatoide Arthritis und Asthma, sowie zur Verbesserung der Knochenfrakturheilung und zur Verbesserung der Knochen- und Knochen-Transplantate geeignet. Akne, Alopezie, Hautleiden, wie trockene Haut (mangelnde, dermale Hydratation), sehr schlaaffe Haut (unzureichende Hautfestigkeit), unzureichende Sebumsekretion und Falten und Hypertension sind weitere Zustände, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können.

**[0013]** Die obigen Verbindungen sind ferner durch eine hohe Zelldifferenzierungswirksamkeit gekennzeichnet. Somit stellen diese Verbindungen auch therapeutische Mittel zur Behandlung von Psoriasis oder ein Antikrebsmittel, insbesondere gegen Leukämie, Darmkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs, bereit. Die Verbindungen können zur Behandlung von Psoriasis in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,01 µg/g bis 100 µg/g der Zusammensetzung vorhanden sein und können topisch, transdermal, oral oder parenteral in Dosen von 0,01 µg/Tag bis 100 µg/Tag verabreicht werden.

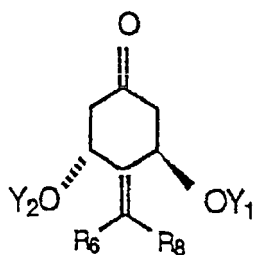
**[0014]** Die Erfindung stellt auch neue intermediäre Verbindungen bereit, die während der Synthese der Endprodukte gebildet werden. Strukturell sind diese neuen Zwischenstufen durch die allgemeinen Formeln V, VI, VII, VIII, IX und X nachstehend gekennzeichnet, wobei  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R_6$  und  $R_8$  wie hier zuvor beschrieben sind.



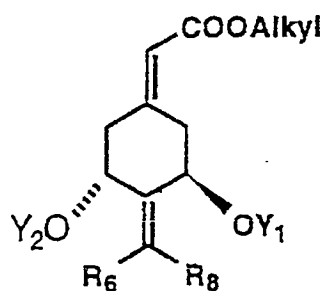
V



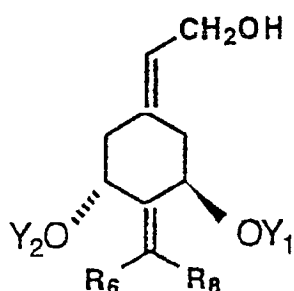
VI



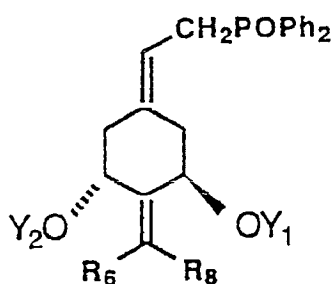
VII



VIII



IX



X

[0015] Die Erfindung stellt auch eine neue Synthese zur Herstellung der Endprodukte der Struktur I bereit.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0016] [Fig. 1](#) ist ein Graph, der die relative Wirksamkeit von 2-Methylen-19-nor-20S-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 2-Methylen-19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> und 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> bei der Konkurrierung um die Bindung von [3H]-1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> an den Vitamin D-Schweinedarm-Kernrezeptor zeigt; und [Fig. 2](#) ist ein Graph, der HL-60-Zelldifferenzierung in % als Funktion der Konzentration von 2-Methylen-19-nor-20S-1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 2-Methylen-19-nor-1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> und 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> erläutert.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen verwendet, bezeichnet der Begriff "Hydroxy-Schutzgruppe" jede üblicherweise zum temporären Schutz von Hydroxyfunktionen eingesetzte Gruppe, wie beispielsweise Alkoxy-carbonyl-, Acyl-, Alkylsilyl- oder Alkylansilylgruppen (im folgenden einfach als "Silyl"-Gruppen bezeichnet) und Alkoxyalkylgruppen. Alkoxy-carbonyl-Schutzgruppen sind Alkyl-O-CO-Gruppierungen, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl oder Allyloxycarbonyl. Der Begriff "Acyl" bezeichnet eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff in allen ihren isomeren Formen oder eine Carboxyalkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoff, wie eine Oxalyl-, Malonyl-, Succinyl-, Glutarylgruppe, oder eine aromatische Acylgruppe, wie Benzoyl, oder eine Halogen-, Nitro- oder Alkyl-substituierte Benzoylgruppe. Der Begriff "Alkyl", wie in der Beschreibung oder den Ansprüchen verwendet, bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoff in allen seinen isomeren Formen. Alkoxyalkylschutzgruppen sind Gruppierungen, wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Methoxyethoxymethyl oder Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyran-yl. Bevorzugte Silyl-Schutzgruppen sind Trimethylsilyl, Triethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Dibutylmethylsilyl, Diphenylme-

thylsilyl, Phenyl dimethylsilyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl und analoge alkylierte Silylreste. Der Begriff "Aryl" bezeichnet eine Phenylgruppe oder eine Alkyl-, Nitro- oder Halogensubstituierte Phenylgruppe.

**[0018]** Eine "geschützte Hydroxy"-Gruppe ist eine Hydroxygruppe, die durch eine der obigen, üblicherweise zum vorübergehenden oder dauerhaften Schutz von Hydroxyfunktionen verwendeten Gruppen, z. B. die Silyl-, Alkoxyalkyl-, Acyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, wie bereits definiert, derivatisiert oder geschützt ist. Die Begriffe "Hydroxyalkyl", "Deuteroalkyl" und "Fluoralkyl" bezeichnen einen Alkylrest, der mit einer oder mehreren Hydroxy-, Deuterium- bzw. Fluorgruppen substituiert ist.

**[0019]** Es sollte in dieser Beschreibung angemerkt werden, daß sich der Begriff "24-Homo" auf die Addition einer Methylengruppe und der Begriff "24-Dihomo" auf die Addition von 2 Methylengruppen an der Kohlenstoff-24-Position in der Seitenkette bezieht. Gleichermäßen bezeichnet der Begriff "Trihomo" die Addition von 3 Methylengruppen. Ferner bezeichnet der Begriff "26,27-Dimethyl" die Addition einer Methylgruppe an die Kohlenstoff-26- und -27-Position, so daß beispielsweise R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Ethylgruppen sind. Gleichermäßen bezieht sich der Begriff "26,27-Diethyl" auf die Addition einer Ethylgruppe an die Positionen 26 und 27, so daß R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Propylgruppen sind.

**[0020]** In den folgenden Auflistungen der Verbindungen sollten der bestimmte an die Kohlenstoff-2-Position gebundene Alkylidensubstituent der Nomenklatur hinzugefügt werden. Wenn beispielsweise eine Methylengruppe der Alkylidensubstituent ist, sollte der Begriff "2-Methylen" jeweils vor den genannten Verbindungen stehen. Wenn der Alkylidensubstituent eine Ethylengruppe ist, sollte der Begriff "2-Ethylen" jeweils vor den genannten Verbindungen stehen und so weiter. Wenn außerdem die Methylgruppe, die an die Position des Kohlenstoffs 20 gebunden ist, in ihrer epi- oder unnatürlichen Konfiguration vorkommt, sollte der Begriff "20(S)" oder "20-epi" jeweils in den folgenden namentlich aufgeführten Verbindungen eingeschlossen sein. Die namentlich aufgeführten Verbindungen könnten, falls gewünscht, auch vom Vitamin D<sub>2</sub>-Typ sein.

**[0021]** Spezielle und bevorzugte Beispiele für die 2-Alkylidenverbindungen der Struktur I mit ungesättigter Seitenkette sind:

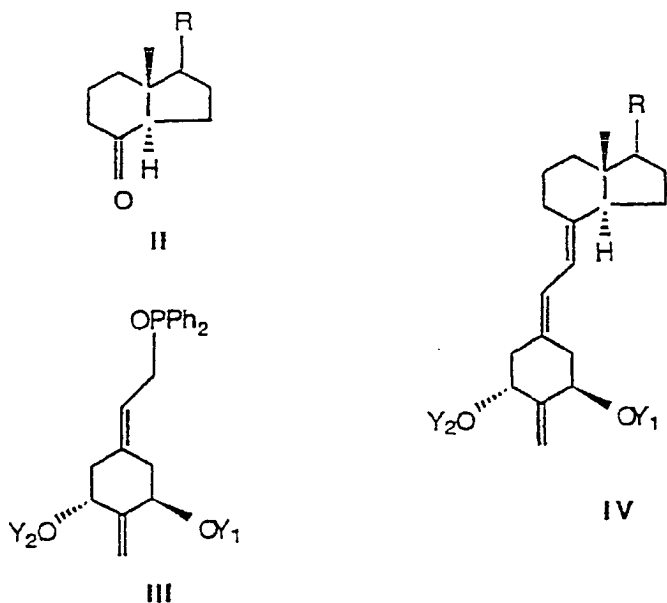
19-Nor-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>; und  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D<sub>3</sub>.

**[0022]** Spezielle und bevorzugte Beispiele für die 2-Alkylidenverbindungen der Struktur I bei ungesättigter Seitenketten sind:

19-Nor-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>;  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; und  
 19-Nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

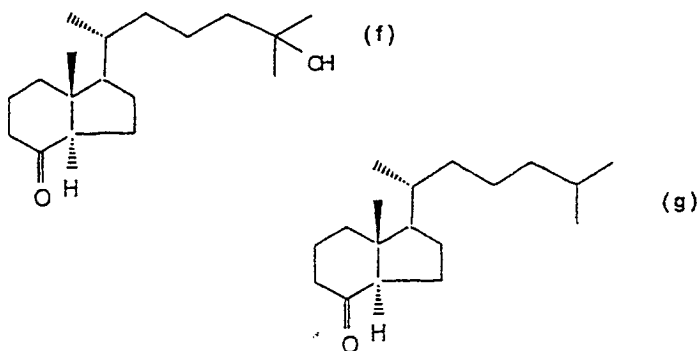
**[0023]** Die Herstellung von 1 $\alpha$ -Hydroxy-2-alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen, insbesondere von 1 $\alpha$ -Hydroxy-2-methyl-19-norvitamin D-Verbindungen, mit der Grundstruktur I kann durch ein allgemeines übliches generelles Verfahren erreicht werden, d. h. Kondensation eines bicyclischen Ketons II vom Windaus-Grundmann-Typ mit dem allylischen Phosphinoxid III zu den entsprechenden 2-Methylen-19-Norvitamin D-Analogen

IV und anschließende Schutzgruppenentfernung an C-1 und C-3 in den letztgenannten Verbindungen:

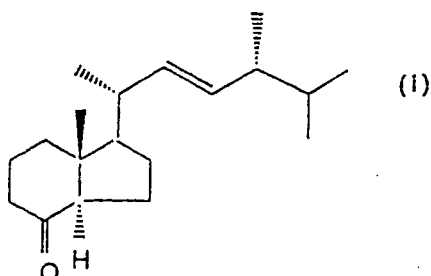
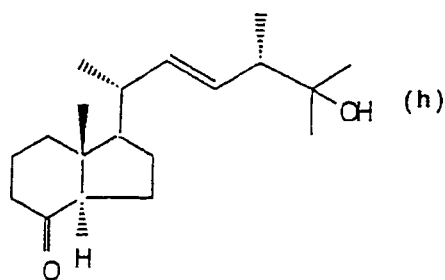


**[0024]** In den Strukturen II, III und IV stellen die Gruppen  $Y_1$  und  $Y_2$  und R die vorstehend definierten Gruppen dar;  $Y_1$  und  $Y_2$  sind vorzugsweise Hydroxy-Schutzgruppen, wobei es auch selbstverständlich ist, daß alle Funktionalitäten in R, die empfindlich sein könnten oder die Kondensationsreaktion beeinflussen könnten, zweckmäßigerweise geschützt werden, wie es aus der Technik gut bekannt ist. Das vorstehend geschilderte Verfahren stellt eine Anwendung des Konzepts der Konvergenzsynthese dar, das wirksam zur Herstellung von Vitamin D-Verbindungen angewandt worden ist [z. B. Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., U.S. Pat. Not. 5 086 191; DeLuca et al., U.S. Pat. Nr. 5 536 713].

**[0025]** Hydrindanone der allgemeinen Strukturen II sind bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. Spezielle wichtige Beispiele für solche bekannten bicyclischen Ketone sind die vorstehend beschriebenen Strukturen mit den Seitenketten (a), (b), (c) und (d), d. h. das 25-Hydroxy-Grundmann-Keton (f) [Baggiolini et al., J. Org. Chem, 51, 3098 (1986)]; das Grundmann-Keton (g) [Inhoffen et al., Chem. Ber. 90, 664 (1957)]; das 25-Hydroxy-Windaus-Keton (h) [Baggiolini et al., J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)] und das Windaus-Keton (i) [Windaus et al., Ann., 524, 297 (1936)]:







**[0026]** Zur Herstellung der erforderlichen Phosphinoxide der allgemeinen Struktur III wurde ausgehend von Methylchinicatderivat 1, das leicht aus handelsüblicher (1R,3R,4S,5R)-(-)-Chininsäure, wie von Pearlman et al. Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) und DeLuca et al. U.S. Pat. Nr. 5 086 191 beschrieben, erhalten werden kann, ein neuer Syntheseweg entwickelt. Das Gesamtverfahren zur Überführung der Ausgangsmethylester 1 in die gewünschten A-Ring-Synthone ist in SCHEMA I zusammengefaßt. Somit wurde die sekundäre 4-Hydroxylgruppe von 1 mit  $\text{RuO}_4$  (ein katalytisches Verfahren mit  $\text{RuCl}_3$  und  $\text{NaIO}_4$  als Kooxidationsmittel) oxidiert. Die Verwendung eines solchen starken Oxidationsmittels war für ein wirksames Oxidationsverfahren dieses sterisch sehr gehinderten Hydroxyls notwendig. Allerdings können auch andere, üblicherweise häufiger verwendete Oxidationsmittel angewandt werden (z. B. Pyridiniumdichromat), obwohl die Reaktionen in der Regel viel mehr Zeit bis zur Beendigung erfordern. Der zweite Schritt der Synthese umfaßt die Wittig-Reaktion der sterisch gehinderten 4-Ketoverbindung 2 mit einem Ylid, das aus Methyltriphenylphosphoniumbromid und n-Butyllithium hergestellt wird. Zur Darstellung des reaktiven Methylenphosphorans können weitere Basen verwendet werden, wie tert.-BuOK,  $\text{NaNH}_2$ , NaH, K/HMPT,  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ , etc. Zur Herstellung der 4-Methylenverbindung 3 können einige beschriebene Modifikationen des Wittig-Verfahrens angewandt werden, z. B. die Reaktion von 2 mit aktiviertem Methylen-triphenylphosphoran [Corey et al., Tetrahedron Lett. 26, 555 (1985)]. Alternativ können weitere, zur Methylenierung unreaktiver Ketone breit eingesetzte Verfahren angewandt werden, z. B. die Wittig-Horner-Reaktion mit dem aus Methyl-diphenylphosphinoxid bei Deprotonierung mit n-Butyllithium erhaltenen PO-Ylid [Schosse et al., Chimia 30, 197 (1976)], oder die Reaktion von Keton mit Natrium-methylsulfinat [Corey et al., J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)] und Kaliummethylsulfinat [Greene et al., Tetrahedron Lett. 3755 (1976)]. Die Reduktion des Esters 3 mit Lithiumaluminiumhydrid oder mit einem anderen geeigneten Reduktionsmittel (z. B. DIBALH) lieferte das Diol 4, das anschließend durch Natriumperodat zu dem Cyclohexanonderivat 5 oxidiert wurde. Der nächste Schritt des Verfahrens umfaßt die Peterson-Reaktion des Ketons 5 mit Methyl(trimethylsilyl)acetat. Der resultierende Allylester 6 wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid behandelt, und der gebildete Allylalkohol 7 wurde wiederum in das gewünschte A-Ring-Phosphinoxid 8 übergeführt. Die Überführung von 7 in 8 umfaßte drei Schritte, nämlich in situ Tosylierung mit n-Butyllithium und p-Toluolsulfonylchlorid und die anschließende Umsetzung mit Diphenylphosphinlithiumsalz und die Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

**[0027]** Mehrere 2-Methylen-19-norvitamin D-Verbindungen der allgemeinen Struktur IV können unter Verwendung des A-Ring-Synthons 8 und des entsprechenden Windaus-Grundmann-Ketons II mit der gewünschten Seitenkettenstruktur synthetisiert werden. Somit ergab beispielsweise die Wittig-Horner-Kupplung des Lithiumphosphinoxy-Carbanions, das aus 8 und n-Butyllithium dargestellt wurde, mit dem geschützten 25-Hydroxy-Grundmann-Keton 9, das nach dem veröffentlichten Verfahren hergestellt wurde [Sicinski et al., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)], die erwartete geschützte Vitaminverbindung 10. Diese lieferte nach Schutzgruppenentfernung mit AG 50W-X4-Kationenaustauscherharz  $1\alpha,25$ -Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin  $\text{D}_3$  (11).

**[0028]** Die C-20-Epimerisierung wurde durch die analoge Kupplung des Phosphinoxids 8 mit dem geschützten (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Keton 13 (SCHEMA II) durchgeführt und lieferte 19-Norvitamin 14, das nach der Hydrolyse der Hydroxy-Schutzgruppen (20S)- $1\alpha,25$ -Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin  $\text{D}_3$  (15) ergab.

**[0029]** Wie vorstehend angemerkt, können durch das hier offenbarte Verfahren weitere 2-Methylen-19-norvitamin D-Analoga synthetisiert werden. Beispielsweise kann 1 $\alpha$ -Hydroxy-2-methylen-19-norvitamin D<sub>3</sub> durch Bereitstellen des Grundmann-Ketons (g) erhalten werden.

**[0030]** Die Erfindung wird durch die folgenden erläuterten Beispiele beschrieben. In diesen Beispielen beziehen sich spezielle Produkte, die mit arabischen, (z. B. 1, 2, 3 etc) bezeichnet sind, auf die speziellen so in der vorgenannten Beschreibung und in SCHEMA I und SCHEMA II identifizierten speziellen Strukturen.

#### BEISPIEL 1

Herstellung von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin D<sub>3</sub> (11).

**[0031]** Unter Bezugnahme zunächst auf SCHEMA I wurde das Methylchincicat-Ausgangsderivat 1 aus handelsüblicher (-)-Quininsäure erhalten, wie zuvor beschrieben [Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) und DeLuca et al., U.S. Pat. Nr. 5 086 191]. 1: Fp. 82–82,5°C (in Hexan), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,098, 0,110, 0,142 und 0,159 (jeweils 3H, jeweils s, 4  $\times$  SiCH<sub>3</sub>), 0,896 und 0,911 (9H und 9H, jeweils s, 2  $\times$  Si-tert.-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 D<sub>2</sub>O 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-Hydroxygruppe im Methylchincicat-Derivat 1.

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

**[0032]** Zu einem gerührten Gemisch von Ruthenium(III)-chloridhydrat (434 mg, 2,1 mmol) und Natriumperiodat (10,8 g, 50,6 mmol) in Wasser (42 ml) wurde eine Lösung von Methylchincicat 1 (6,09 g, 14 mmol) in CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN (1:1, 64 ml) gegeben. Das kräftige Rühren wurde 8 h fortgesetzt. Einige Tropfen 2-Propanol wurden zugesetzt, das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter Erhalt eines dunklen öligen Rückstands (ca. 5 g) eingedampft, der durch Flashchromatographie gereinigt wurde. Die Elution mit Hexan/Ethylacetat (8:2) ergab reines, öliges 4-Keton 2 (3,4 g, 56%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,054, 0,091, 0,127, und 0,132 (jeweils 3H, jeweils s, 4  $\times$  SiCH<sub>3</sub>), 0,908 und 0,913 (9H und 9H, jeweils s, 2  $\times$  Si-tert.-Bu), 2,22 (1H, dd, J = 13,2, 11,7 Hz), 2,28 (1H, ca. 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 ca. 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<sup>+</sup>, 375 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 32), 357 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu-H<sub>2</sub>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).

**[0033]** Zu dem Methyltriphenylphosphoniumbromid (2,813 g, 7,88 mmol) in wasserfreiem THF (32 ml) bei 0°C wurde unter Argon unter Rühren n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 6,0 ml, 15 mmol) zugetropft. Anschließend wurde noch eine Portion MePh<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (2,813 g, 7,88 mmol) zugesetzt, und die Lösung wurde 10 min bei 0°C und 40 mm bei Raumtemperatur gerührt. Das orangefarbene Gemisch wurde nochmals auf 0°C abgekühlt, und eine Lösung des 4-Ketons 2 (1,558 g, 3,6 mmol) in wasserfreiem THF (16 + 2 ml) wurde während 20 min in den Reaktionskolben gesaugt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch vorsichtig in Salzlösung, die 1% HCl enthielt, gegossen und mit Ethylacetat und Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter Erhalt eines orangefarbenen öligen Rückstands (ca. 2,6 g) getrocknet, der durch Flashchromatographie gereinigt wurde. Die Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) ergab die reine 4-Methylenverbindung 3 als farbloses Öl (368 mg, 24%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,078, 0,083, 0,092 und 0,115 (jeweils 3H, jeweils s, 4  $\times$  SiCH<sub>3</sub>), 0,889 und 0,920 (9H und 9H, jeweils s, 2  $\times$  Si-tert.-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<sub>2</sub>O 1H, br s), 5,17 (1H, t, J = 1,9 Hz); MS m/z (relative Intensität) kein M<sup>+</sup>, 373 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 57), 355 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu-H<sub>2</sub>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) Einer gerührten Lösung des Esters 3 (90 mg, 0,21 mmol) in wasserfreiem THF (8 ml) wurde bei 0°C unter Argon Lithiumaluminiumhydrid (60 mg, 1,6 mmol) zugesetzt. Das Kühlbad wurde nach 1 h entfernt, und das Rühren wurde 12 h bei 6°C und 6 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Der Reagenzüberschuß wurde mit gesättigtem aq. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zersetzt, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat und Ether extrahiert, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Die Flashchromatographie des Rückstands mit Hexan/Ethylacetat (9:1) lieferte nicht umgesetztes Substrat (12 mg) und reines kristallines Diol 4 (35 mg, 48% bezogen auf den gewonnenen Ester 3): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 0,079, 0,091, 0,100, und 0,121 (jeweils 3H, jeweils s, 4 × SiCH<sub>3</sub>), 0,895 und 0,927 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-tert.-Bu), 1,339 (1H, t, J ca. 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 ca. 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<sup>+</sup>, 345 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 8), 327 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu-H<sub>2</sub>O, 22), 213 (28), 195 (11), 73 (100).

(ii) Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol, 2,0 ml, 3 mmol) wurde einer Lösung des Esters 3 (215 mg, 0,5 mmol) in wasserfreiem Ether (3 ml) bei -78°C unter Argon zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 h bei -78°C und 1,5 h bei -24°C gerührt, mit Ether (10 ml) verdünnt und durch langsame Zugabe von 2 N Kaliumnatriumtartrat gestoppt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 15 min gerührt, anschließend in Salzlösung gegossen und mit Ethylacetat und Ether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit verdünnter (ca. 1%) HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) ergab das kristalline Diol 4 (43 mg, 24%).

## (d) Spaltung des vizinalen Diols 4.

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

**[0034]** Mit Natriumperodat gesättigtes Wasser (2,2 ml) wurde bei 0°C einer Lösung des Diols 4 (146 mg, 0,36 mmol) in Methanol (9 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt, in Salzlösung gegossen und mit Ether und Benzol extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Ein öliger Rückstand wurde in Hexan (1 ml) gelöst und auf eine Kieselgel-Sep-Pak-Patrone aufgegeben. Reines 4-Methylencyclohexanon-Derivat 5 (110 mg, 82%) wurde mit Hexan/Ethylacetat (95:5) als farbloses Öl eluiert: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,050 und 0,069 (6H und 6H, jeweils s, 4 × SiCH<sub>3</sub>), 0,881 (18H, s, 2 × Si-tert.-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<sup>+</sup>, 355 (M<sup>+</sup>-Me, 3), 313 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 100), 73 (76).

## (e) Herstellung des Allylesters 6.

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

**[0035]** Einer Lösung von Diisopropylamin (37 µl, 0,28 mmol) in wasserfreiem THF (200 µl) wurde unter Argon bei -78°C unter Rühren n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 113 µl, 0,28 mmol) zugesetzt, und anschließend wurde Methyl(trimethylsilyl)acetat (46 µl, 0,28 mmol) zugesetzt. Nach 15 min wurde die Ketonverbindung 5 (49 mg, 0,132 mmol) in wasserfreiem THF (200 + 80 µl) zugetropft. Die Lösung wurde 2 h bei -78°C gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem NH<sub>4</sub>Cl gestoppt, in Salzlösung gegossen und mit Ether und Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan (1 ml) gelöst und auf eine Kieselgel-Sep-Patrone aufgegeben. Die Elution mit Hexan und Hexan/Ethylacetat (98:2) ergab einen reinen Allylester 6 (50 mg, 89%) als farbloses Öl: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,039, 0,064 und 0,076 (6H, 3H und 3H, jeweils s, 4 × SiCH<sub>3</sub>), 0,864 und 0,884 (9H und 9H, jeweils s, 2 × Si-tert.-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<sup>+</sup>, 2), 411 (M<sup>+</sup>-Me, 4), 369 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 100), 263 (69).

## (f) Reduktion des Allylesters 6.

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

**[0036]** Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol, 1,6 ml, 2,4 mmol) wurde bei -78°C unter Argon langsam

einer gerührten Lösung des Allylestere 6 (143 mg, 0,33 mmol) in Toluol/Methylenchlorid (2:1, 57 ml) zugetropft. Das Rühren wurde 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und 25 min bei  $-46^{\circ}\text{C}$  (Cyclohexanon/Trockeneisbad) fortgesetzt. Das Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Kaliumnatriumtartrat (2 N, 3 ml), wäßrige HCl (2 N, 3 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (12 ml) gestoppt und anschließend mit Methylenchlorid (12 ml) verdünnt und mit Ether und Benzol extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit verdünnter (ca. 1%) HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Die Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) ergab den kristallinen Allylalkohol 7 (130 mg, 97%):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,038, 0,050 und 0,075 (3H, 3H und 6H, jeweils s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0,876 und 0,904 (9H und 9H, jeweils s,  $2 \times \text{Si-tert.-Bu}$ ), 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  $\text{D}_2\text{O}$  dd,  $J = 12,0, 7,0$  Hz), 4,17 (1H, m; nach  $\text{D}_2\text{O}$  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, ca. t,  $J = 7,2$  Hz); MS  $m/z$  (relative Intensität) 398 ( $\text{M}^+$ , 2), 383 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 2), 365 ( $\text{M}^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$ , 4), 341 ( $\text{M}^+ - \text{tert.-Bu}$ , 78), 323 ( $\text{M}^+ - \text{tert.-Bu} - \text{H}_2\text{O}$ , 10), 73 (100).

(g) Überführung des Allylalkohols 7 in Phosphinoxid 8.

[2-[(3'R,5'R)-3',5'-Bis[(tert.-butyldimethylsilyloxy]-4'-methylen-cyclohexyliden]ethyl]diphenylphosphinoxid (8).

**[0037]** Zu dem Allylalkohol 7 (105 mg, 0,263 mmol) in wasserfreiem THF (2,4 ml) wurde unter Argon bei  $0^{\circ}\text{C}$   $n\text{-BuLi}$  (2,5 M in Hexanen, 105  $\mu\text{l}$ , 0,263 mmol) gegeben. Frisch kristallisiertes Tosylchlorid (50,4 mg, 0,264 mmol) wurde in wasserfreiem THF (480  $\mu\text{l}$ ) gelöst und der Allylalkohol/ $n\text{-BuLi}$ -Lösung zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt und bei  $0^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen.  $n\text{-BuLi}$  (2,5 M in Hexanen, 210  $\mu\text{l}$ , 0,525 mmol) wurde in einem anderen trockenen Kolben, in dem Luft durch Argon ersetzt war, bei  $0^{\circ}\text{C}$  unter Rühren zu  $\text{Ph}_2\text{P}$  (93  $\mu\text{l}$ , 0,534 mmol) in wasserfreiem THF (750  $\mu\text{l}$ ) gegeben. Die rote Lösung wurde unter Argondruck in die Tosylat-Lösung gesaugt, bis die orange Farbe bestehen blieb (es wurde ca. 1/2 der Lösung zugesetzt). Das resultierende Gemisch wurde noch 30 min bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt und durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (30  $\mu\text{l}$ ) gestoppt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wurde wieder in Methylenchlorid (2,4 ml) gelöst und mit 10%  $\text{H}_2\text{O}_2$  1 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit kaltem wäßrigen Natriumsulfit und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Mit dem Rückstand wurde eine Flashchromatographie durchgeführt. Die Elution mit Benzol/Ethylacetat (6:4) ergab semikristallines Phosphinoxid 8 (134 mg, 87%):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,002, 0,011 und 0,019 (3H, 3H und 6H, jeweils s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0,855 und 0,860 (9H und 9H, jeweils s,  $2 \times \text{Si-tert.-Bu}$ ), 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, ca. q,  $J = 7,4$  Hz), 7,46 (4H, m), 7,52 (2H, m), 7,72 (4H, m); MS  $m/z$  (relative Intensität) kein  $\text{M}^+$ , 591 ( $\text{M}^+ - 1$ , 1), 567 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 3), 525 ( $\text{M}^+ - \text{tert.-Bu}$ , 100), 450 (10), 393 (48).

(h) Wittig-Horner-Kupplung von geschütztem 25-Hydroxy-Grundmann-Keton 9 mit Phosphinoxid 8.

$1\alpha,25$ -Dihydroxy-2-methylen-19-norvitamin  $\text{D}_3$  (11).

**[0038]** Zu einer Lösung von Phosphinoxid 8 (33,1 mg, 56,8  $\mu\text{mol}$ ) in wasserfreiem THF (450  $\mu\text{l}$ ) bei  $0^{\circ}\text{C}$  wurde langsam unter Argon unter Rühren  $n\text{-BuLi}$  (2,5 M in Hexanen, 23  $\mu\text{l}$ , 57,5  $\mu\text{mol}$ ) zugesetzt. Die Lösung färbte sich tieforange. Das Gemisch wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und eine vorgekühlte ( $-78^{\circ}\text{C}$ )-Lösung des geschützten Hydroxyketons 9 (9,0 mg, 22,8  $\mu\text{mol}$ ), hergestellt nach dem veröffentlichten Verfahren [Sicinski et al., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)], in wasserfreiem THF (200 + 100  $\mu\text{l}$ ) wurden langsam zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Argon 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und 18 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Ethylacetat wurde zugesetzt, die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und auf eine Kieselgel-Sep-Pak-Säule aufgegeben und unter Erhalt des 19-Norvitamin-Derivats 10 (13,5 mg, 78%) mit Hexan/Ethylacetat (99:1, 20 ml) gewaschen. Die Sep-Pak-Patrone wurde anschließend zur Gewinnung von etwas unverändertem C,D-Ringketon 9 (2 mg) mit Hexan/Ethylacetat (96:4, 10 ml) und zur Gewinnung von Diphenylphosphinoxid (20 mg) mit Ethylacetat (10 ml) gewaschen. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe des geschützten Vitamins 10 außerdem durch HPLC (6,2 mm  $\times$  25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (99,9:0,1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Die reine Verbindung 10 wurde bei  $R_v$  26 ml als farbloses Öl eluiert:

UV (in Hexan)  $\lambda_{\text{max}}$  244, 253, 263 nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,025, 0,049, 0,066, und 0,080 (jeweils 3H, jeweils s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0,546 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0,565 (6H, q,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2$ ), 0,864 und 0,896 (9H und 9H, jeweils s,  $2 \times \text{Si-tert.-Bu}$ ), 0,931 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0,947 (9H, t,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,188 (6H, s, 26- und 27- $\text{H}_3$ ), 2,00 (2H, m), 2,18 (1H, dd,  $J = 12,5, 8,5$  Hz, 4 $\beta$ -H), 2,33 (1H, dd,  $J = 13,1, 2,9$  Hz, 10 $\beta$ -H), 2,46 (1H, dd,  $J = 12,5, 4,5$  Hz, 4 $\alpha$ -H), 2,52 (1H, dd,  $J = 13,1, 5,8$  Hz, 10 $\alpha$ -H), 2,82 (1H, br d,  $J = 12$  Hz, 9 $\beta$ -H), 4,43 (2H, m, 1 $\beta$ - und 3 $\alpha$ -H), 4,92 und 4,97 (1H und 1H, jeweils s, =  $\text{CH}_2$ ), 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 ( $M^+$ -tert.-Bu, 4), 626 (100), 494 (23), 366 (50), 73 (92).

**[0039]** Geschütztes Vitamin 10 (4,3 mg) wurde in Benzol (150  $\mu$ l) gelöst, und das Harz (AG 50W-X4, 60 mg; mit Methanol vorgewaschen) in Methanol (800  $\mu$ l) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 17 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, mit Ethylacetat/Ether (1:1, 4 ml) verdünnt und dekantiert. Das Harz wurde mit Ether (8 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung und mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch HPLC (6,2 mm  $\times$  25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/2-Propanol (9:1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Analytisch reines 2-Methylen-19-Nor-vitamin 11 (2,3 mg, 97%) wurde bei  $R_v$  29 ml ( $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin  $D_3$  wurde in dem gleichen System bei  $R_v$  52 ml eluiert) als weißer Feststoff gesammelt: UV (in EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  243,5, 252, 262,5 nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,552 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0,941 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 1,222 (6H, s, 26- und 27- $\text{H}_3$ ), 2,01 (2H, m), 2,27–2,36 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,80–2,88 (2H, m), 4,49 (2H, m,  $1\beta$ - und  $3\alpha$ -H), 5,10 und 5,11 (1H und 1H, jeweils s, =  $\text{CH}_2$ ), 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).

## BEISPIEL 2

Herstellung von (20S)- $1\alpha,25$ -Dihydroxy-2-methylen-19-Nor-Vitamin  $D_3$  (15).

**[0040]** SCHEMA II erläutert die Herstellung des geschützten (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Ketons 13 und seine Kupplung mit Phosphinoxid 8 (erhalten wie in Beispiel 1 beschrieben).

(a) Silylierung des Hydroxyketons 12.

(20S)-25-[(Triethylsilyl)oxy]-des-A,B-cholestan-8-on (13).

**[0041]** Eine Lösung des Ketons 12 (Tetronics, Inc.; 56 mg, 0,2 mmol) und Imidazol (65 mg, 0,95 mmol) in wasserfreiem DMF (1,2 ml) wurde mit Triethylsilylchlorid (95  $\mu$ l, 0,56 mmol) behandelt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 h unter Argon gerührt. Ethylacetat und Wasser wurden zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die Ethylacetatschicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Kieselgel-Sep-Pak-Patrone in Hexan/Ethylacetat (9:1) gegeben und nach dem Verdampfen durch HPLC (9,4 mm  $\times$  25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (9:1) als Lösungsmittelsystem gereinigt. Das reine geschützte Hydroxyketon 13 (55 mg, 70%) wurde bei  $R_v$  35 ml als farbloses Öl eluiert:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,566 (6H, q,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2$ ), 0,638 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0,859 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0,947 (9H, t,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,196 (6H, s, 26- und 27- $\text{H}_3$ ), 2,45 (1H, dd,  $J = 11,4, 7,5$  Hz,  $14\alpha$ -H).

(b) Wittig-Horner-Kupplung von geschütztem (20S)-25-Hydroxy-Grundmann-Keton 13 mit dem Phosphinoxid 8.

(20S)- $1\alpha,25$ -Dihydroxy-2-methylen-19-Norvitamin  $D_3$  (15).

**[0042]** Einer Lösung von Phosphinoxid 8 (15,8 mg, 27, 1  $\mu$ mol) in wasserfreiem THF (200  $\mu$ l) bei 0°C wurde unter Argon unter Rühren langsam n-BuLi (2,5 M in Hexanen, 11  $\mu$ l, 27,5  $\mu$ mol) zugesetzt. Die Lösung färbte sich tieforange. Das Gemisch wurde auf -78°C abgekühlt, und eine vorgekühlte (-78°C) Lösung des geschützten Hydroxyketon 13 (8,0 mg, 20,3  $\mu$ mol) in wasserfreiem THF (100  $\mu$ l) wurde langsam zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Argon 1 h bei -78°C und 18 h bei 0°C gerührt. Ethylacetat wurde zugesetzt, und die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst und auf eine Kieselgel-Sep-Pak-Patrone aufgebracht und mit Hexan/Ethylacetat (99,5:0,5, 20 ml) unter Erhalt des 19-Norvitamin Derivats 14 (7 mg, 45%) als farbloses Öl gewaschen. Die Sep-Pak-Patrone wurde anschließend unter Gewinnung von etwas unverändertem C,D-Ringketon 13 (4 mg) mit Hexan/Ethylacetat (96,4, 10 ml) und unter Gewinnung von Diphenylphosphinoxid (9 mg) mit Ethylacetat (10 ml) gewaschen. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe des geschützten Vitamins 14 durch HPLC (6,2 mm  $\times$  25 cm Zorbax-Sil-Säule, 4 ml/min) unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (99,9:0,1) als Lösungsmittelsystem weiter gereinigt.

14: UV (in Hexan)  $\lambda_{\text{max}}$  244, 253,5, 263 nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,026, 0,049, 0,066 und 0,080 (jeweils 3H, jeweils s,  $4 \times \text{SiCH}_3$ ), 0,541 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0,564 (6H, q,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2$ ), 0,848 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 0,864 und 0,896 (9H und 9H, jeweils s,  $2 \times \text{Si-tert.-Bu}$ ), 0,945 (9H, t,  $J = 7,9$  Hz,  $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,188 (6H, s, 26- und 27- $\text{H}_3$ ), 2,15–2,35 (4H, br m), 2,43–2,53 (3H, br m), 2,82 (1H, br d,  $J = 12,9$  Hz,  $9\beta$ -H), 4,42 (2H, m,

1 $\beta$ - und 3 $\alpha$ -H), 4,92 und 4,97 (1H und 1H, jeweils s, = CH<sub>2</sub>), 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<sup>+</sup>, 33), 7,29 (M<sup>+</sup>-Et, 7), 701 (M<sup>+</sup>-tert.-Bu, 5), 626 (100), 494 (25), 366 (52), 75 (82), 73 (69).

**[0043]** Das geschützte Vitamin 14 (5,0 mg) wurde in Benzol (160  $\mu$ l) gelöst, und das Harz (AG 50W-X4, 70 mg; mit Methanol vorgewaschen) in Methanol (900  $\mu$ l) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 19 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, mit Ethylacetat/Ether (1:1, 4 ml) verdünnt und dekantiert. Das Harz wurde mit Ether (8 ml) gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung und gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch HPLC (6,2 mm  $\times$  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 15 (2,6 mg, 95%) wurde bei R<sub>v</sub> 28 ml [in dem gleichen System wurden das (20R)-Analoge bei R<sub>v</sub> 29 ml und 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> bei R<sub>v</sub> 52 ml eluiert] als weißer Feststoff gesammelt: UV (in EtOH)  $\lambda_{\max}$  243,5, 252,5, 262,5 nm; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,551 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0,858 (3H, d, J = 6,6 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 1,215 (6H, s, 26- und 27-H<sub>3</sub>), 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, 1 $\beta$ - und 3 $\alpha$ -H), 5,09 und 5,11 (1H und 1H, jeweils s, =CH<sub>2</sub>), 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<sup>+</sup>, 100), 398 (26), 380 (13), 366 (21), 313 (31).

#### BIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT DER 2-METHYLEN-SUBSTITUIERTEN 19-NOR-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VERBINDUNGEN UND IHRER 20S-ISOMERE

**[0044]** Der Einbau einer Methylengruppe in Position 2 von 19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder seinem 20S-Isomer zeigt wenig oder keine Wirkung auf die Bindung an den Vitamin D-Schweinedarmrezeptor. Sämtliche Verbindungen, einschließlich des Standards 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ([Fig. 1](#)), banden gleich gut an den Schweinerezeptor. Aus diesen Ergebnissen könnte erwartet werden, daß alle diese Verbindungen eine äquivalente biologische Wirksamkeit besitzen. Überraschenderweise erzeugten allerdings die 2-Methylensubstitutionen hoch selektive Analoge, die ihre Hauptwirkung auf den Knochen zeigten. Bei chronischer Verabreichung für 7 Tage war das 2-Methylen-19-Nor-20S-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Tabelle 1) die potenteste getestete Verbindung. Bei Verabreichung von 130 pmol/Tag war ihre Wirksamkeit auf die Knochencalciummobilisierung (Serumcalcium) in der Größenordnung von mindestens 10 und möglicherweise 100–1000 mal größer als die des nativen Hormons. Unter identischen Bedingungen ergab die doppelte Dosis von 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> einen Serumcalciumwert von 13,8 mg/100 ml Serumcalcium bei der Dosis von 130 pmol. Bei Verabreichung von 260 pmol/Tag erzeugte sie auf Kosten von Knochen den erstaunlichen Wert von 14 mg/100 ml Serumcalcium. Um ihre Selektivität zu zeigen, erzeugte diese Verbindung keine nennenswerte Änderung im Darmcalciumtransport sowohl bei der Dosis von 130 als auch 260 pmol, während 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> die erwartete Steigerung des Darmcalciumtransports bei der einzigen getesteten Dosis, d. h. 260 pmol/Tag, hervorrief. 2-Methylen-19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wies bei beiden Dosiskonzentrationen ebenfalls eine extrem starke Knochencalciummobilisierung auf, zeigte aber ebenfalls keine Darmcalciumtransportwirksamkeit. Die Knochencalciummobilisierungswirksamkeit dieser Verbindung ist wahrscheinlich 10 bis 100 mal größer als diejenige von 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Diese Ergebnisse zeigen, daß das 2-Methylen- und das 20S-2-Methylenderivat von 19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> für die Mobilisierung von Calcium aus Knochen selektiv sind. Tabelle 2 erläutert die Reaktion sowohl von Darm- als auch von Serumcalcium auf eine einzige hohe Dosis der verschiedenen Verbindungen, was wiederum die sich aus Tabelle 1 ergebenden Schlußfolgerungen unterstützte.

**[0045]** Die Ergebnisse in [Fig. 2](#) zeigen, daß 2-Methylen-19-Nor-20S-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bei der Auslösung der Differenzierung von HL-60-Zellen zum Monocyt extrem potent ist. Die 2-Methylen-19-Nor-Verbindung besaß eine Wirksamkeit, entsprechend derjenigen von 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Diese Ergebnisse erklären das Potential der 2-Methylen-19-Nor-20S-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>- und der 2-Methylen-19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Verbindung als Antikrebsmittel, insbesondere gegen Leukämie, Darmkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs oder als Mittel zur Behandlung von Psoriasis.

**[0046]** Die kompetitive Bindung der Analoge an den Schweinedarmrezeptor wurde durch das von Dame et al. (Biochemistry 25, 4523–4534, 1986) beschriebene Verfahren durchgeführt.

**[0047]** Die Differenzierung von HL-60-Promyelocysten zu Monocysten wurde bestimmt wie von Ostrem et al (J. Biol. Chem. 262, 14164–14171, 1987) beschrieben.

TABELLE 1

Reaktion des Darmcalciumtransports und der Serumcalcium(Knochencalciummobilisierungs)-Wirksamkeit gegenüber einer chronischen Dosis von 2-Methylen-Derivaten von 19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und seinen 20S-Isomeren.

Gruppe	Dosis (pmol/Tag/7 Tage)	Darmcalciumtransport (S/M)	Serumcalcium (mg/100 ml)
Vitamin D-Mangel	Hilfsstoff	5,5 ± 0,2	5,1 ± 0,16
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -behandelt	260	6,2 ± 0,4	7,2 ± 0,5
2-Methylen-19-Nor-1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	130	5,3 ± 0,4	9,9 ± 0,2
	260	4,9 ± 0,6	9,6 ± 0,3
2-Methylen-19-Nor-20S-1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	130	5,7 ± 0,8	13,8 ± 0,5
	260	4,6 ± 0,7	14,4 ± 0,6

**[0048]** Männliche Rattenjunge wurden von Sprague Dawley Co. (Indianapolis, IN) erhalten und 1 Woche mit einer Mangeldiät mit 0,47% Calcium, 0,3% Phosphor-Vitamin D gefüttert. Anschließend wurde ihnen 2 Wochen lang die gleiche Diät verabreicht, die 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor enthielt.

**[0049]** Während der letzten Woche wurde ihnen jeden Tag 7 Tage lang die angegebene Dosis der Verbindung durch intraperitoneale Injektion in 0,1 ml 95% Propylenglycol und 5% Ethanol verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten nur die 0,1 ml 95% Propylenglycol, 5% Ethanol. 24 h nach der letzten Dosis wurden die Ratten getötet, und der Darmcalciumtransport wurde durch die Sack-Evertierungstechnik, wie bereits beschrieben, und das Serumcalcium durch Atomabsorptionsspektrometrie mit einem Perkin Elmer Instrument, Model 3110 (Norwalk, CT), bestimmt. Pro Gruppe waren 5 Ratten vorhanden, und die Werte stellen den Mittelwert ± SEM dar.

TABELLE 2

Reaktion des Darmcalciumtransports und der Serumcalcium(Knochencalciummobilisierungs)Wirksamkeit auf eine Einzeldosis der 2-Methylen-Derivate von 19-Nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und seinen 20S-Isomeren.

Gruppe	Darmcalciumtransport (S/M)	Serumcalcium (mg/100 ml)
-D-Kontrolle	4,2 ± 0,3	4,7 ± 0,1
1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,2
2-Methylen-19-Nor-1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	5,3 ± 0,5	6,4 ± 0,1
2-Methylen-19-Nor-20S-1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	5,5 ± 0,6	8,0 ± 0,1

**[0050]** Männliche Rattenjunge von Stamm Holtzmann wurden von Sprague Dawley Co. (Indianapolis, IN) erhalten, und ihnen wurde die Diät mit 0,47% Calcium, 0,3% Phosphor, die bei Suda et al. (J. Nutr. 100, 1049–1052, 1970) beschrieben ist, 1 Woche lang verabreicht. Anschließend wurde ihnen 2 zusätzliche Wochen die gleiche Diät verabreicht, die 0,02% Calcium und 0,3% Phosphor enthielt. Zu diesem Zeitpunkt erhielten sie eine einzige intrajugulare Injektion der angegebenen Dosis, gelöst in 0,1 ml 95% Propylenglycol/5% Ethanol. 24 h später wurden sie getötet und der Darmcalciumtransport und Serumcalcium wurden, wie in Tabelle 1 beschrieben, bestimmt. Die Dosis der Verbindungen betrug 650 pmol, und in jeder Gruppe befanden sich 5 Tiere. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM ausgedrückt.

**[0051]** Zu Behandlungszwecken können die neuen, in Formel I definierten erfindungsgemäßen Verbindungen für pharmazeutische Anwendungen als Lösung in unschädlichen Lösungsmitteln oder als Emulsion, Suspension oder Dispersion in geeigneten Lösungsmitteln oder Trägern oder als Pillen, Tabletten oder Kapseln zusammen mit festen Trägern nach den herkömmlichen, aus der Technik bekannten Verfahren formuliert sein. Alle derartigen Formulierungen können auch andere pharmazeutisch verträgliche und nicht toxische Hilfsstoff-

fe, wie Stabilisatoren, Antioxidantien, Bindemittel, Farbmittel oder Emulgatoren oder Geschmacksmodifizierer, enthalten.

**[0052]** Die Verbindungen können oral, topisch, parenteral oder transdermal verabreicht werden. Die Verbindungen werden zweckmäßigerweise durch Injektion oder durch intravenöse Infusion oder durch geeignete sterile Lösungen oder in Form flüssiger oder fester Dosen über den Verdauungskanal oder in Form von Cremes, Salben, Pflastern oder ähnlichen Hilfsstoffen, die für transdermale Anwendungen geeignet sind, verabreicht werden. Verabreichungsdosen von 0,1 µg bis 50 µg pro Tag der Verbindungen sind zu Behandlungszwecken geeignet, wobei solche Dosen je nach zu behandelter Krankheit, ihrer Schwere und der Reaktion des Patienten, wie es in der Technik selbstverständlich ist, eingestellt werden. Da die neuen Verbindungen wirkungsspezifisch sind, können sie zweckmäßigerweise allein oder zusammen mit abgemessenen Dosen einer anderen wirksamen Vitamin D-Verbindung – z. B. 1α,25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> oder D<sub>3</sub>, oder 1α,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> – in Situationen, in denen verschiedene Ausmaße der Knochenmineralmobilisierung und der Calciumtransportstimulierung als zweckmäßig erachtet werden, verabreicht werden.

**[0053]** Zusammensetzungen zur Verwendung bei der oben erwähnten Behandlung von Psoriasis und anderen Bösartigkeiten enthalten eine wirksame Menge von einer oder mehreren 2-Alkyliden-19-norvitamin D-Verbindungen, wie durch die obige Formel 1 definiert, als Wirkstoff und einen geeigneten Träger. Eine wirksame Menge solcher Verbindungen zur erfindungsgemäßen Verwendung beträgt 0,01 µg bis 100 µg pro g Zusammensetzung und kann topisch, transdermal, oral oder parenteral in Dosen von 0,1 µg/Tag bis 100 µg/Tag verabreicht werden.

**[0054]** Die Verbindungen können als Cremes, Lotionen, Salben, topische Pflaster, Pillen, Kapseln oder Tabletten oder in flüssiger Form als Lösungen, Emulsionen, Dispersionen oder Suspensionen in einem pharmazeutisch unschädlichen und verträglichen Lösungsmittel oder in Ölen formuliert sein, und solche Präparationen können zusätzlich weitere pharmazeutisch unschädliche oder hilfreiche Komponenten, wie Stabilisatoren, Antioxidantien, Emulgatoren, Farbmittel, Bindemittel oder geschmacksmodifizierende Mittel, enthalten.

**[0055]** Die Verbindungen werden zweckmäßigerweise in Mengen verabreicht, die zur Auslösung der Differenzierung von Promyelocyten zu normalen Macrophagen ausreichen. Dosierungen, wie vorstehend beschrieben, sind geeignet, wobei es selbstverständlich ist, daß die angegebenen Mengen je nach Schwere der Krankheit und Kondition und Reaktion des Subjekts, wie es aus der Technik gut bekannt ist, einzustellen sind.

**[0056]** Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten einen Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger hierfür und gegebenenfalls weitere therapeutische Bestandteile. Der Träger muß "verträglich" in dem Sinne sein, daß er mit den anderen Bestandteilen der Formulierungen kompatibel ist und für den Empfänger hiervon nicht beeinträchtigend ist.

**[0057]** Die zur oralen Verabreichung geeigneten erfindungsgemäßen Formulierungen können in Form diskreter Einheiten, wie Kapseln, Päckchen, Tabletten oder Lutschpastillen, die jeweils eine zuvor festgelegte Menge des Wirkstoffs enthalten; in Form eines Pulvers oder Granalien; in Form einer Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder nicht wäßrigen Flüssigkeit; oder in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Emulsion vorliegen.

**[0058]** Formulierungen zur rektalen Verabreichung können in Form eines Suppositoriums, das den Wirkstoff und einen Träger, wie Kakaobutter, enthält, oder in Form eines Klistiers vorliegen.

**[0059]** Formulierungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, enthalten zweckmäßigerweise eine sterile ölige oder wäßrige Präparation des Wirkstoffes, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isoton ist.

**[0060]** Formulierungen, die zur topischen Verabreichung geeignet sind, enthalten flüssige oder halbflüssige Präparationen, wie Linimente, Lotionen, Applikationen, Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen, wie Cremes, Salben oder Pasten; oder Lösungen oder Suspensionen, wie Tropfen; oder als Spray.

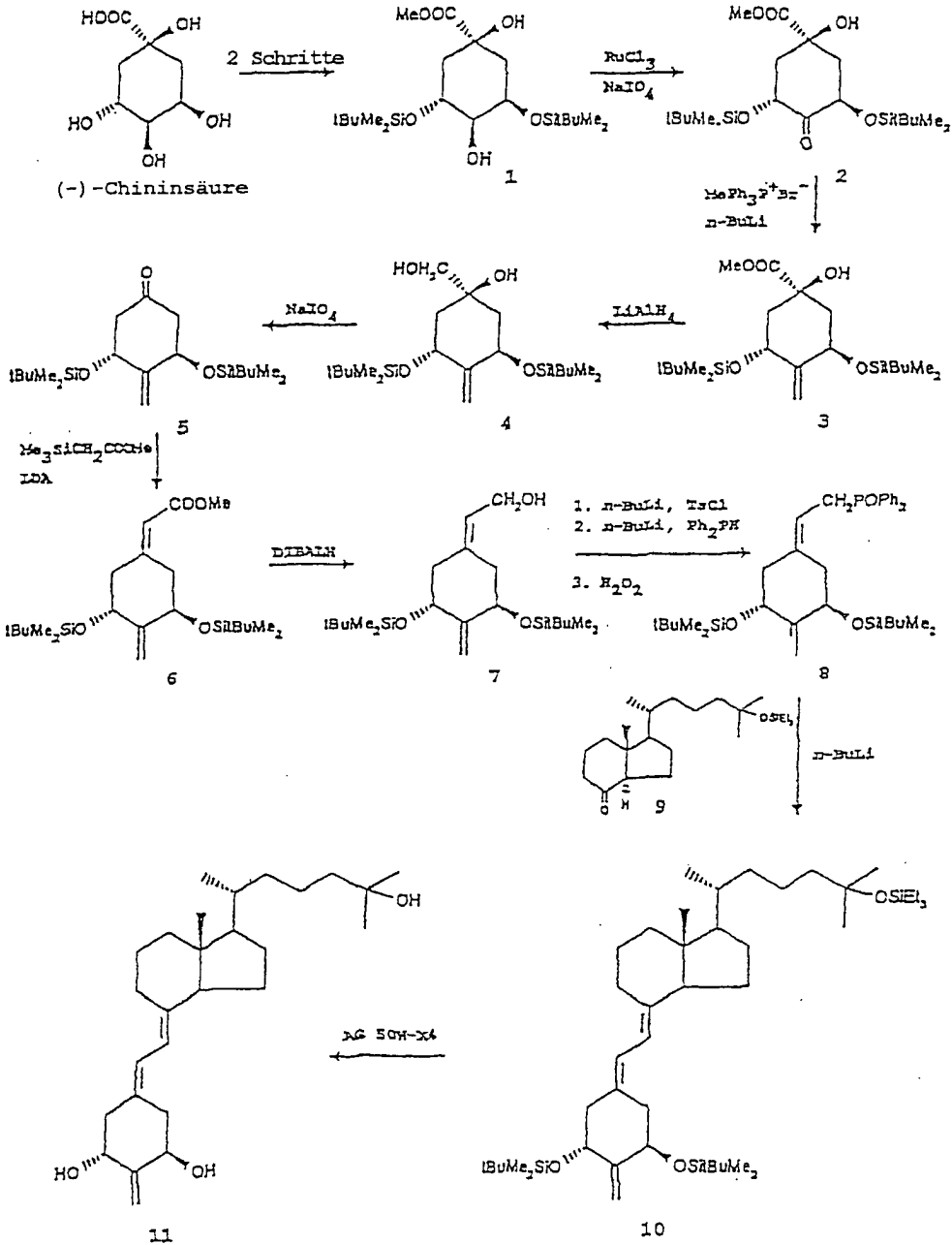
**[0061]** Zur Asthmabehandlung kann die Inhalation von Pulver, selbsttreibenden oder Sprühformulierungen, die über eine Sprühdose, einen Vernebler oder einen Zerstäuber abgegeben werden, angewandt werden. Die Formulierungen besitzen bei der Abgabe vorzugsweise eine Teilchengröße im Bereich von 10 bis 100µ.

**[0062]** Die Formulierungen können zweckmäßigerweise in einer Dosierungseinheitsform dargereicht und

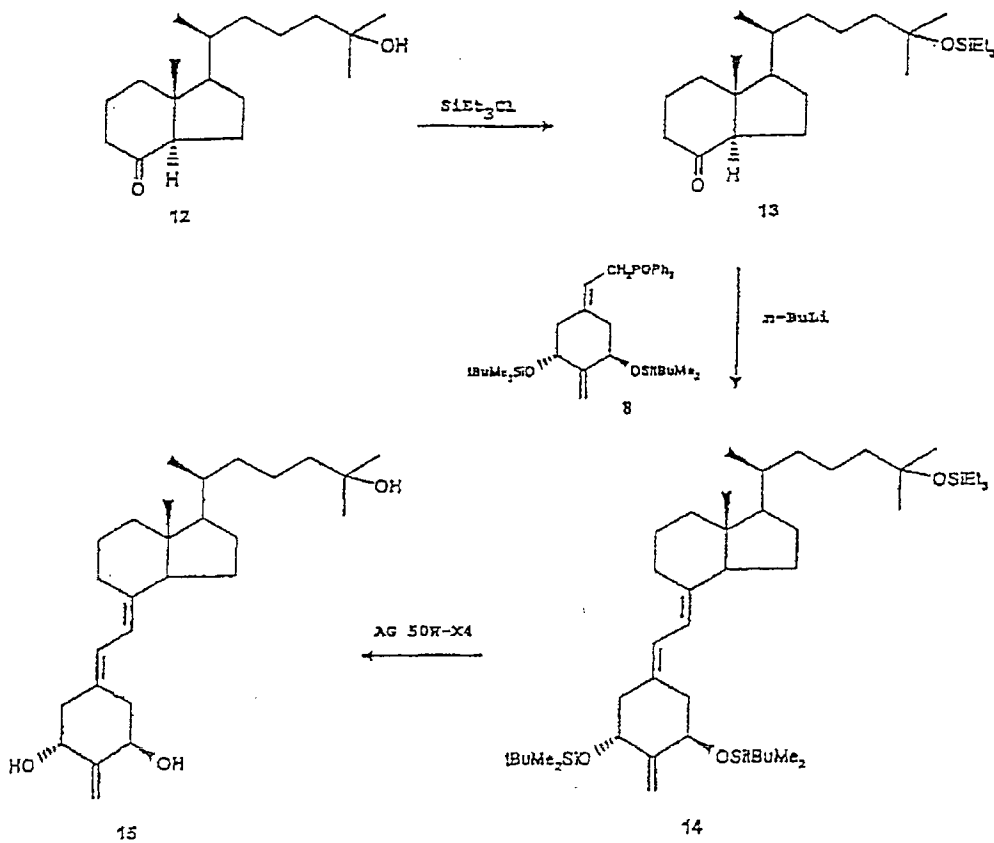


durch jedes aus der pharmazeutischen Technik gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Der Begriff "Dosierungseinheit" bedeutet eine Einheit, d. h. eine Einzeldosis, die an einen Patienten als physikalisch und chemisch stabile Dosisinheit verabreicht werden kann, die entweder den Hilfsstoff als solchen oder ein Gemisch aus ihm mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern enthält.

SCHEMA I

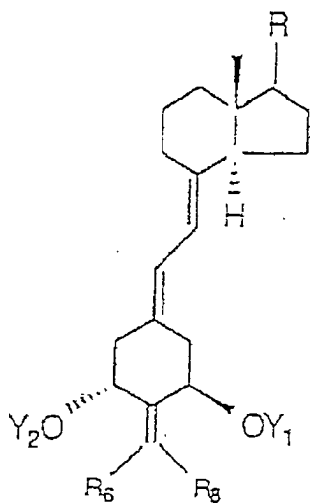


## SCHEMA II



## Patentansprüche

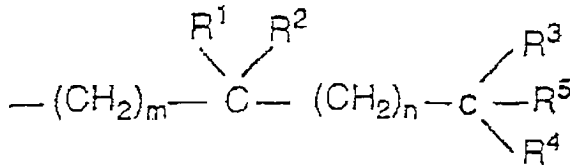
1. Eine Verbindung der Formel:



wobei  $X_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht,  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können jeweils aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt sind oder zusammengenommen die Gruppe  $-(\text{CH}_2)_x$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei die Gruppe  $R$  durch die Struktur:

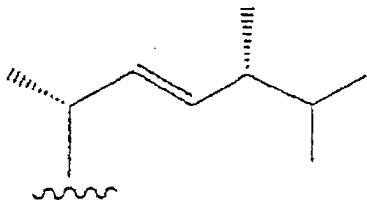
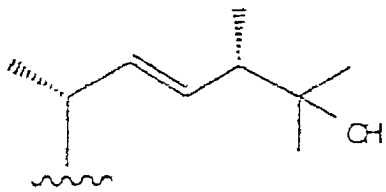
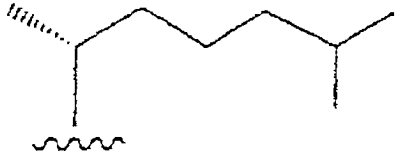
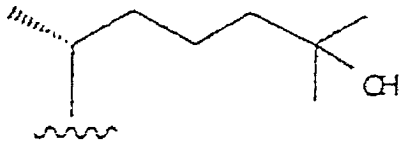


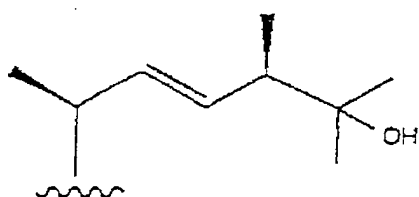
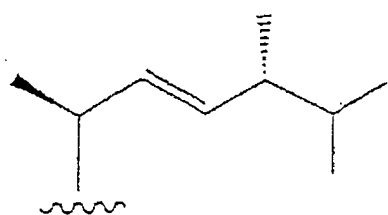
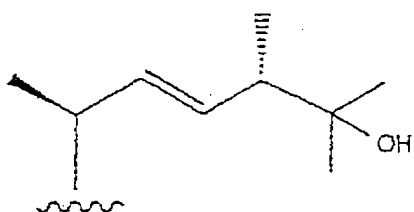
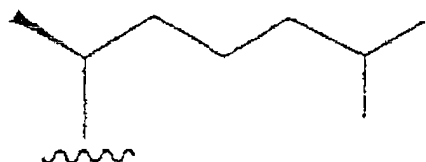
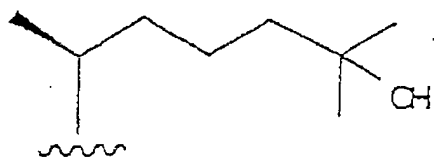
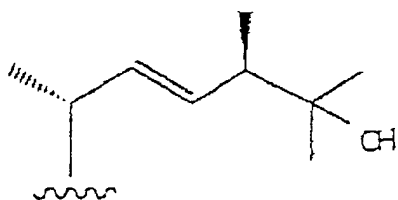
dargestellt ist, wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoff 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann und wobei Z aus Y, -OY, -CH<sub>2</sub>OY, -C≡CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann und wobei Y aus Wasserstoff, Methyl, -COR<sup>5</sup> und einem Rest der Struktur:



ausgewählt ist, wobei m und n unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 5 darstellen, wobei R<sup>1</sup> aus Wasserstoff, Deuterium, Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxysubstituenten tragen kann, ausgewählt ist und wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig aus Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxysubstituenten trägt, ausgewählt sind und wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammengenommen eine Oxo- oder Alkyldengruppe =CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammengenommen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- darstellen, wobei q eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl darstellt und wobei eine der CH-Gruppen an den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wobei eine der Gruppen -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(R<sup>3</sup>)- oder -CH(R<sup>2</sup>)- an den Positionen 20, 22 bzw. 23 mit einem Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R eine Seitenkette mit einer der folgenden Formeln ist:





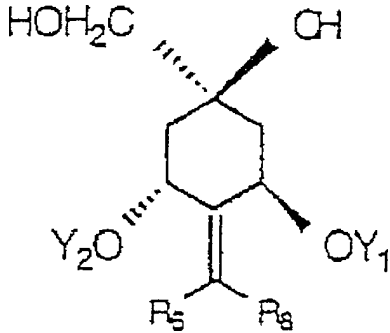
3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, die 2-Methylen-19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ist.
4. Eine Verbindung nach Anspruch 1, die 2-Methylen-19-nor-20(S)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ist.

5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

6. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, die 2-Methylen-19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in einer Menge von 0,1  $\mu$ g bis 50  $\mu$ g enthält.

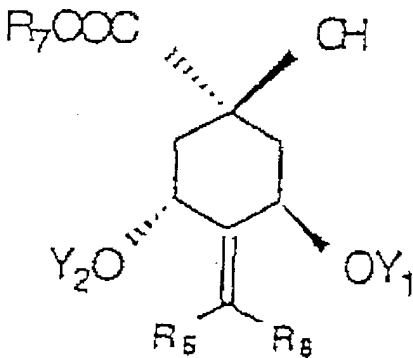
7. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, die 2-Methylen-19-nor-20(S)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in einer Menge von 0,1  $\mu$ g bis 50  $\mu$ g enthält.

8. Eine Verbindung mit der Formel:



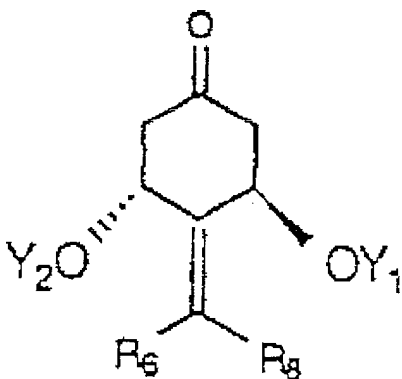
wobei Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- darstellen, wobei x eine ganze Zahl von 2 bis 5 und R<sub>7</sub> Alkyl bedeutet.

9. Eine Verbindung der Formel:



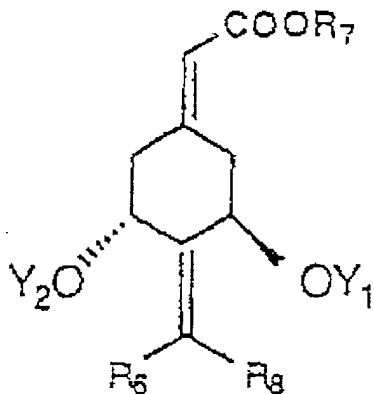
wobei Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, und wobei R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- darstellen, wobei x eine ganze Zahl von 2 bis 5 und R<sub>7</sub> Alkyl bedeutet.

10. Eine Verbindung der Formel:



wobei  $Y_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, und wobei  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe  $-(CH_2)_x-$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet.

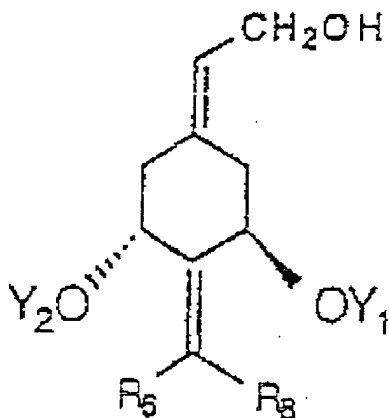
11. Eine Verbindung der Formel:



wobei  $Y_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, wobei  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe  $-(CH_2)_x-$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 und  $R_7$  Alkyl bedeutet.

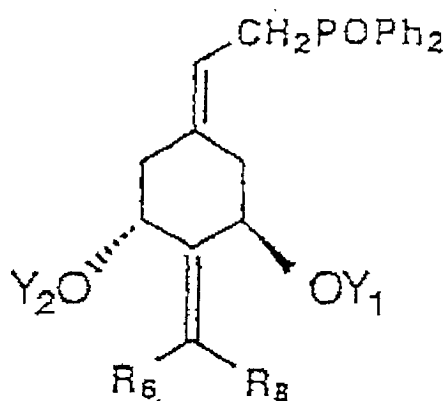
12. Die Verbindung nach Anspruch 9 oder 11, wobei  $Y_1$  und  $Y_2$  beide tert.-Butyldimethylsilyl bedeuten,  $R_6$  und  $R_8$  beide Wasserstoff bedeuten und  $R_7$  Methyl bedeutet.

13. Eine Verbindung der Formel:



wobei  $Y_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, und wobei  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe  $-(CH_2)_x-$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet.

14. Eine Verbindung der Formel:

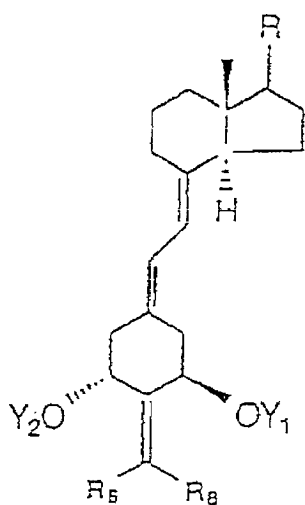


wobei  $Y_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, und wobei  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl besteht, oder die zusammengenommen die Gruppe  $-(CH_2)_x$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet.

15. Die Verbindung nach den Ansprüchen 8, 10, 13 oder 14, wobei  $Y_1$  und  $Y_2$  beide tert.-Butyldimethylsilyl sind und  $R_6$  und  $R_8$  beide Wasserstoff sind.

16. Eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel:

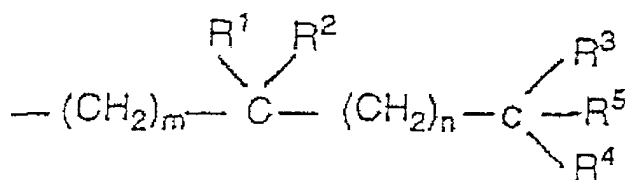


wobei  $X_1$  und  $Y_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht,  $R_6$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt sind, oder die zusammengenommen die Gruppe  $-(CH_2)_x$  darstellen, wobei  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei die Gruppe  $R$  durch die Struktur:



dargestellt ist, wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoff 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann, und wobei  $Z$  aus  $Y$ ,  $-OY$ ,  $-CH_2OY$ ,  $-C\equiv CY$  und  $-CH=CHY$  ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann, und wobei  $Y$  aus Wasserstoff, Methyl,  $-COR^5$  und einem Rest der Struktur:





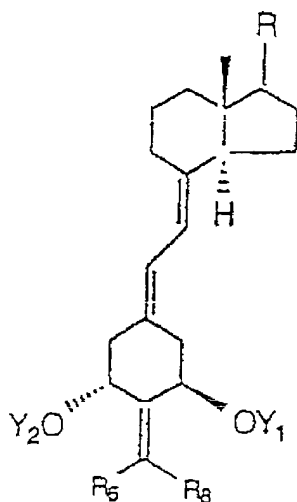
ausgewählt ist, wobei m und n unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 5 bedeuten, wobei R<sup>1</sup> aus Wasserstoff, Deuterium, Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxy-Substituenten tragen kann, ausgewählt ist, und wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig aus Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxysubstituenten trägt, ausgewählt sind, und wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammengenommen eine Oxogruppe oder eine Alkylidengruppe =CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammengenommen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- darstellen, wobei q eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl darstellt und wobei eine der CH-Gruppen an den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wobei eine der Gruppen -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(R<sup>3</sup>)- oder -CH(R<sup>2</sup>)- an den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung einer Stoffwechsel-bedingten Knochenkrankheit, wobei eine Erhöhung oder Erhaltung der Knochenmasse erwünscht ist.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei die Krankheit senile Osteoporose, postmenopausale Osteoporose, steroid-induzierte Osteoporose, Osteoporose auf Grund eines geringen Knochenumsatzes, Osteomalazie oder renale Osteodystrophie ist.

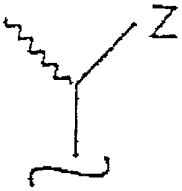
19. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Medikaments zur oralen, parenteralen oder transdermalen Verabreichung.

20. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Medikaments, das 0,1 µg bis 50 µg der Verbindung enthält, wobei das Medikament täglich zu verabreichen ist.

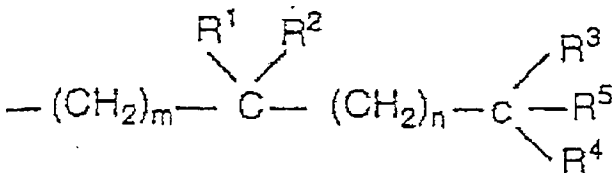
21. Verwendung einer Verbindung der Formel:



wobei X<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff und einer Hydroxy-Schutzgruppe besteht, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils aus Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl und Fluoralkyl ausgewählt sind oder zusammengenommen die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- darstellen, wobei x eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet und wobei die Gruppe R durch die Struktur:



dargestellt ist, wobei das stereochemische Zentrum am Kohlenstoff 20 die R- oder S-Konfiguration aufweisen kann, und wobei Z aus Y, -OY, -CH<sub>2</sub>OY, -C≡CY und -CH=CHY ausgewählt ist, wobei die Doppelbindung die cis- oder trans-Geometrie aufweisen kann, und wobei Y aus Wasserstoff, Methyl, -COR<sup>5</sup> und einem Rest der Struktur:



ausgewählt ist, wobei m und n unabhängig ganze Zahlen von 0 bis 5 darstellen, wobei R<sup>1</sup> aus Wasserstoff, Deuterium, Hydroxy, geschütztem Hydroxy, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxy-Substituenten tragen kann, ausgewählt ist, und wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig aus Deuterium, Deuteroalkyl, Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, das geradkettig oder verzweigt sein kann und gegebenenfalls einen Hydroxy- oder geschützten Hydroxy-Substituenten tragen kann, ausgewählt sind und wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammengenommen eine Oxogruppe oder eine Alkyldengruppe =CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- darstellen, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammengenommen eine Oxogruppe oder die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- darstellen, wobei q eine ganze Zahl von 2 bis 5 ist und wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl darstellt und wobei eine der CH-Gruppen an den Positionen 20, 22 oder 23 in der Seitenkette durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wobei eine der Gruppen -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(R<sup>3</sup>)- oder -CH(R<sup>2</sup>)- an den Positionen 20, 22 bzw. 23 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, ersetzt sein kann, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Psoriasis.

22. Verwendung nach Anspruch 17 oder 21, wobei die Verbindung 2-Methylen-19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ist.

23. Verwendung nach Anspruch 17 oder 21, wobei die Verbindung 2-Methylen-19-nor-20(S)-1α,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ist.

24. Verwendung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines Medikaments, das 0,01 µg bis 100 µg der Verbindung enthält, wobei das Medikament täglich zu verabreichen ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

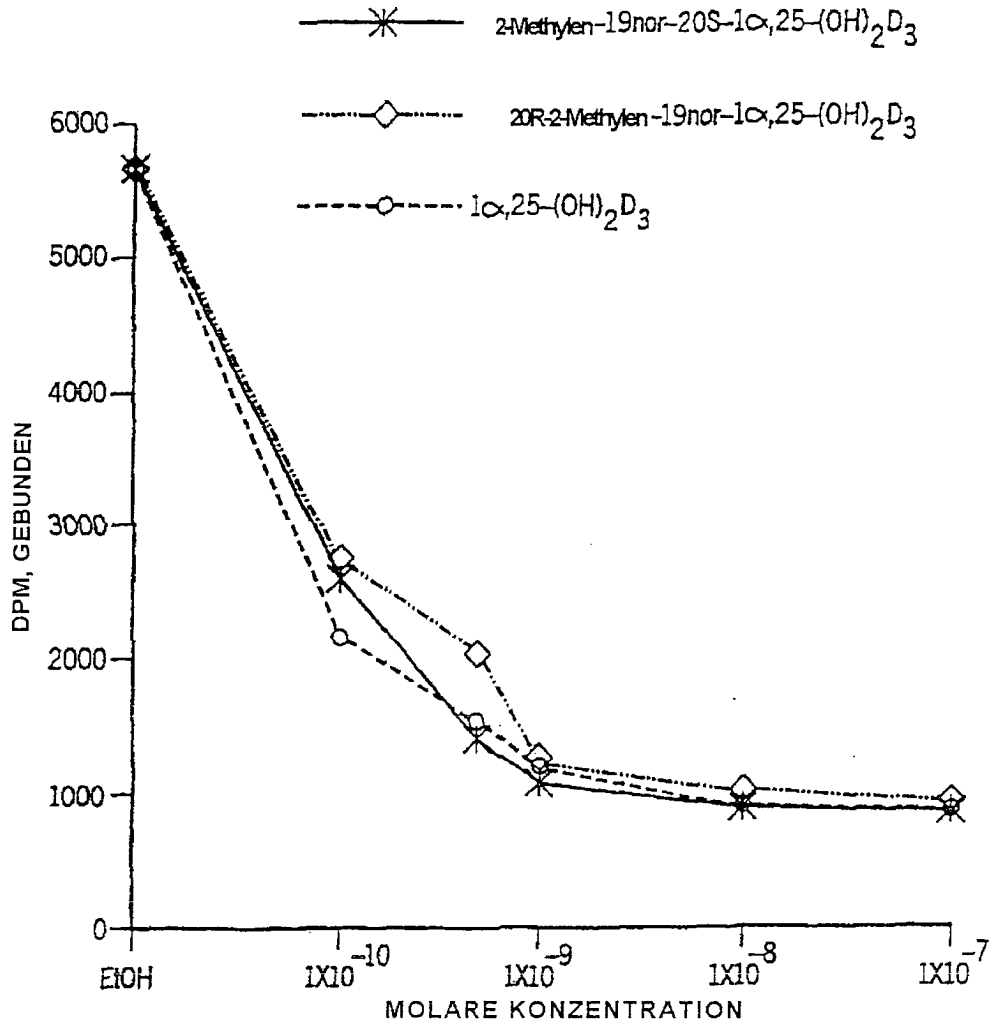


FIG. 1

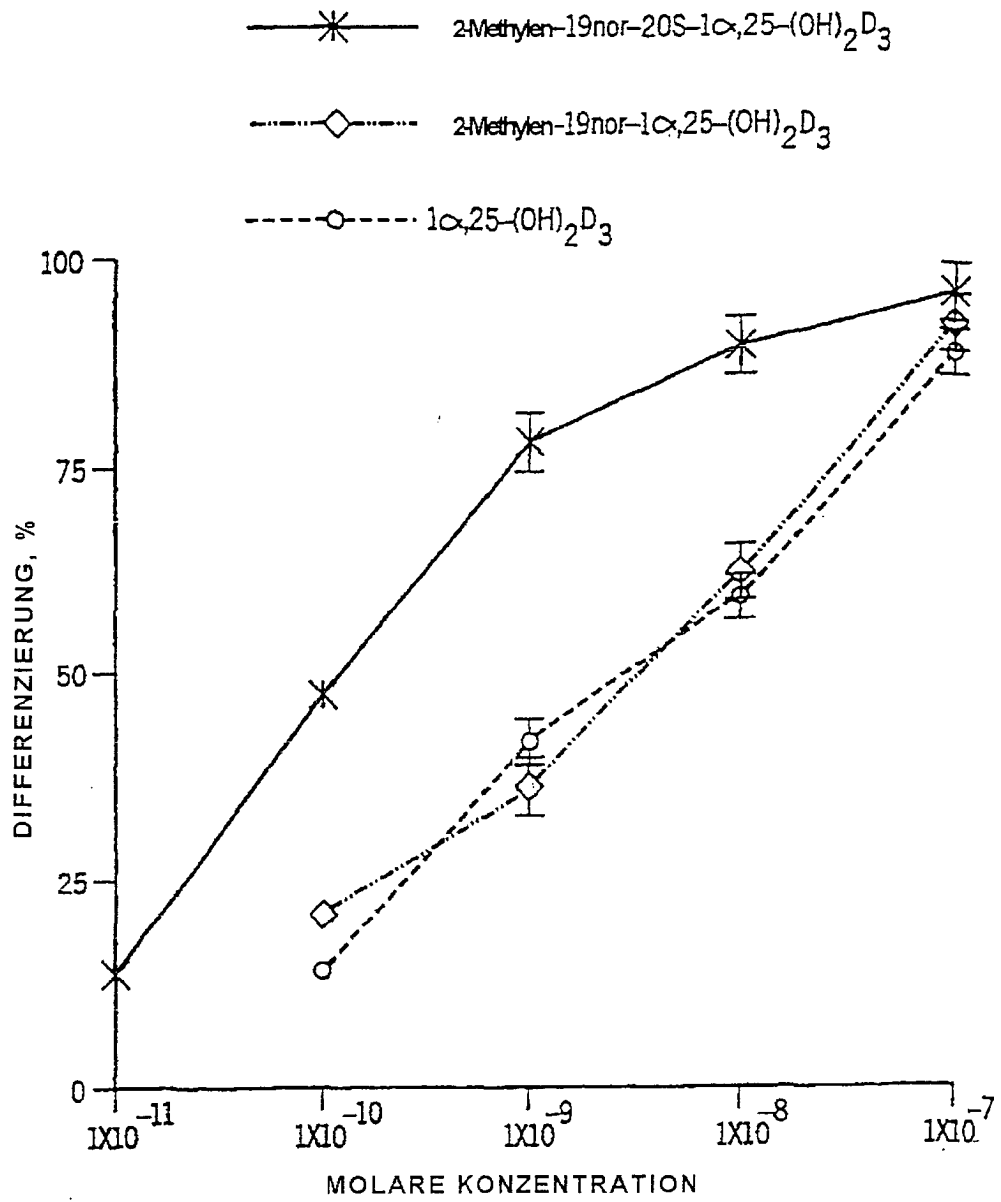


FIG. 2