



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 897.377

Classif. Internat.:

C 07C/A61K

Mis en lecture le:

14 -11- 1983

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 26 juillet 19 83 à 15 h. 45*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : WISCONSIN ALUMNI RESEARCH
FOUNDATION
614 North Walnut Street, Madison, Wisconsin 53705
(Etats-Unis d'Amérique)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveaux analogues de la vitamine D

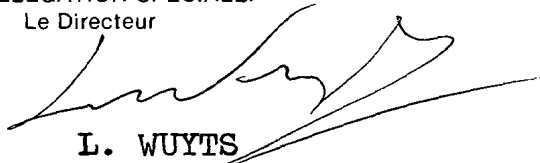
qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 26 juillet 1982,
n° 40 1996 au nom de H.F. DeLuca, H.K. Schnoes et N.A.
Jorgensen et le 26 juillet 1982, n° 401.997 au nom de
H.F. DeLuca, H.K. Schnoes et Y. Tanaka dont elle est l'ayant
cause.

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans ga-
rantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la
description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de
sa demande de brevet.

Bruxelles, le 12 août 1983
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur


L. WUYTS

007377

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION

p o u r

Nouveaux analogues de la vitamine D.

Demandes de brevets aux Etats-Unis d'Amérique
n° 401.996 ~~et 401.997~~ du 26 juillet 1982
en faveur de H.F. DeLUCA, H.K. SCHNOES,
~~Y.~~ TANAKA et N.A. JORGENSEN.

*et n° 401.997 du 26 juillet 1982 en faveur de
H.F. DeLUCA, H.K. SCHNOES et Y. TANAKA*

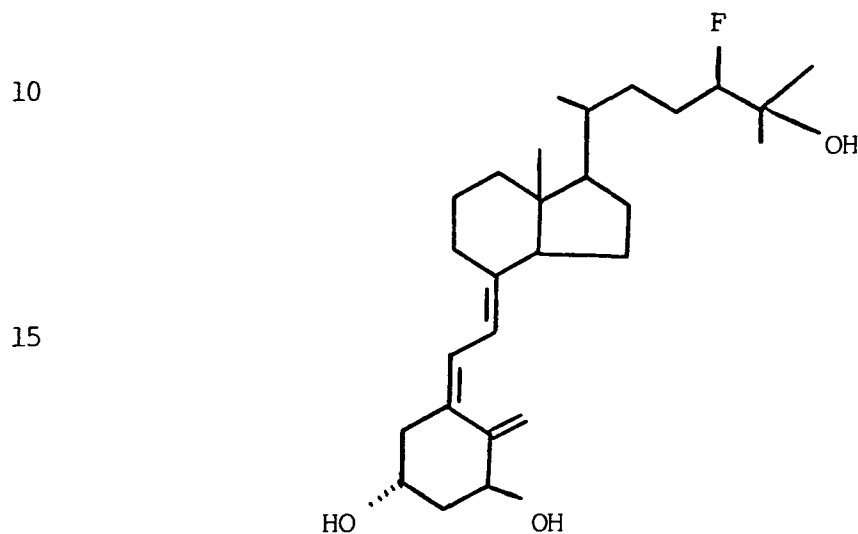
La présente invention concerne des analogues fluorés de la vitamine D₃.

Il est actuellement bien établi que l'effet de la vitamine D₃ dans la régulation de l'homéostasie du calcium et du phosphate chez l'homme et les animaux dépend du métabolisme des formes hydroxylées de la vitamine in vivo. Dans le cas de la vitamine D₃, cette activation métabolique comprend une hydroxylation initiale en C-25 donnant naissance à la 25-hydroxyvitamine D₃, puis une autre hydroxylation en C-1 donnant naissance à la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃. Ce dernier composé est généralement considéré comme étant la forme active de la vitamine D₃ et est, à ce titre, l'agent directement responsable de la stimulation du transport du calcium intestinal et de la mobilisation des minéraux osseux in vivo.

Toutefois, la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ est métabolisée à son tour in vivo en étant convertie, par exemple, en 1 α ,24,25-trihydroxyvitamine D₃ par hydroxylation enzymatique en C-24. Cette forme 24-hydroxylée est cependant moins active que la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ et la 24-hydroxylation peut en fait constituer un stade vers l'inactivation et la dégradation de la forme active de la vitamine. Dès lors, à mesure que la 24-hydroxylation progresse, elle épuise les réserves de l'organisme en 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ qui est le métabolite physiologiquement le plus actif. Pour cette raison, les dérivés 24,24-difluorés ont récemment été proposés comme analogues et produits de remplacement pharmacologiquement intéressants, parce que la présence des deux radicaux fluoro en C-24 bloque les réactions de 24-hydroxylation qui font baisser l'activité. En effet, ces composés se sont révélés avoir une activité au moins équivalente et généralement supérieure à celle du métabolite non fluoré correspondant (voir, par

exemple, les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 4.196.133 et 4.201.881).

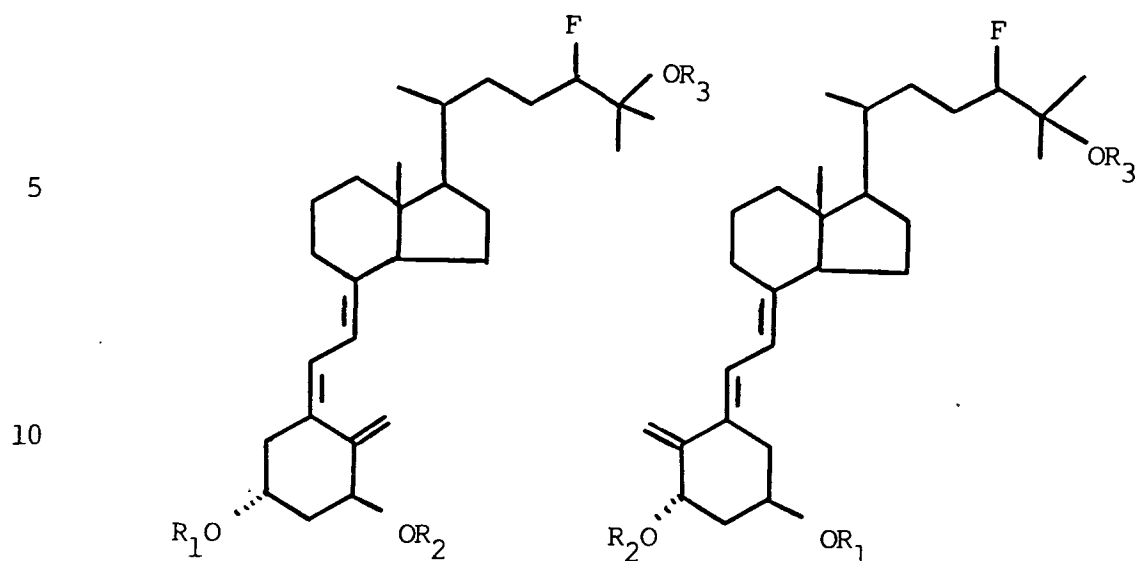
La présente invention a pour objet des composés ayant les intéressantes propriétés qui consistent en une activité élevée et en le blocage de la position C-24. Un exemple d'un tel composé est la 24-fluoro-1,25-dihydroxyvitamine D₃ de formule :



L'invention a également pour objet les dérivés acylés correspondants de ces composés (dans lesquels 1, 2 ou 3 des radicaux hydroxyle sont acylés), de même que leurs isomères 5,6-trans.

Aux fins de l'invention, par radical acyle, il convient d'entendre un radical acyle aliphatique de 1 à 6 atomes de carbone sous toutes les formes isomères possibles, par exemple acétyle, propionyle ou butyryle, ou un radical acyle aromatique classique, par exemple benzoyle, nitrobenzoyle, halobenzoyle ou méthylbenzoyle, de même qu'un radical acyle dicarboxylique de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple oxalyle, malonyle, succinyle, glutaryle, adipyle ou diglycolyle.

Par conséquent, les composés faisant l'objet de l'invention répondent aux formules :



où R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical acyle.

La structure ci-dessus se caractérise par la présence en C-1 et C-25 des radicaux hydroxyle accentuant l'activité tels qu'ils existent dans le métabolite naturel et par la présence du fluor comme substituant bloquant en C-24. Le substituant bloquant fait obstacle à l'apparition du radical 24-hydroxyle à la faveur du métabolisme in vivo. En raison de la présence d'un seul atome de fluor comme substituant, ces composés offrent l'avantage sur les analogues 24-bloqués déjà proposés d'être biologiquement et chimiquement plus semblables et plus étroitement apparentés au métabolite 1,25-dihydroxylé naturel et donc d'être plus intéressants comme produits de remplacement du composé naturel. De même, en raison de cette substitution moins abondante par le fluor, les nouveaux analogues peuvent être administrés avec avantage et plus généralement pour le traitement des affections osseuses et des troubles apparentés du calcium, parce que pour les applications pharmaceutiques pratiques des médicaments, il est souvent désirable d'éviter autant que possible l'introduction d'éléments étrangers non naturels.

20

25

30

35

La 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ peut être préparée par hydroxylation enzymatique in vitro de la 24-fluoro-25-hydroxyvitamine D₃ (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.305.880) en C-1 au moyen d'un
5 produit d'homogénéisation de tissu rénal prélevé chez des poulets carencés en vitamine D. Le produit d'homogénéisation requis peut être obtenu de la façon décrite ci-après : on donne à des poussins de race leghorn âgés de 1 jour une alimentation carencée en vitamine D
10 contenant 1% de calcium pendant 1 mois [(Omdahl et al, Biochemistry, 10, 2935-2940 (1971))]. Les poulets sont ensuite sacrifiés en vue du prélèvement des reins et ceux-ci sont préparés à l'état de produit d'homogénéisation à 20% p/v dans une solution de saccharose 0,19 M
15 glacée contenant de l'acétate de tris 15 mM (acétate de trihydroxyméthylaminométhane) de pH 7,4 et de l'acétate de magnésium 1,9 mM [(Omdahl, J., et al, Biochemistry, 10, 2935-2940 (1971) et Tanaka, Y., et al, Arch. Biochem. Biophys. 171, 521-526 (1975))].

20 Pour la préparation de l'analogue désiré, le composé précurseur, au 24-fluoro-25-hydroxyvitamine D₃, est ensuite mis à incuber avec le produit d'homogénéisation. La technique décrite ci-après illustre une incubation à petite échelle, mais il est évident que
25 les quantités peuvent être augmentées suivant les besoins.

Un échantillon (environ 3 /ug) de 24-fluoro-25-hydroxyvitamine D₃ (dans 25 /ul d'éthanol à 95%) est ajouté à une aliquote du produit d'homogénéisation de
30 tissu rénal (préparé comme décrit ci-dessus et apportant environ 600 mg de tissu rénal) en suspension dans 4,5 ml de solution tampon (pH 7,4) contenant du saccharose 0,19 M, de l'acétate de tris 1,5 mM, de l'acétate de magnésium 1,9 mM et du succinate 25 mM. Après
35 secouage du mélange à 37°C pendant 2 heures, la réac-

tion est arrêtée par addition d'un mélange 2:1 de méthanol et de chloroforme. La phase organique du mélange résultant est séparée et évaporée et le résidu contenant la 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ est
5 soumis à la chromatographie.

La purification initiale du produit est exécutée aisément par chromatographie sur de petites colonnes de Sephadex LH-20 (Société Pharmacia Corporation, Piscataway, N.J.) au moyen de systèmes tels que
10 CHCl₃:hexane (65:35 v/v) ou hexane:CHCl₃:MeOH (9:1:1 v/v), mais le plus avantageusement le produit est purifié par chromatographie liquide sous haute pression. [Un chromatographe convenant à cette fin est le chromatographe liquide sous haute pression ALC/GPC
15 204 (Société Waters Associates, Medford, MA) muni d'un détecteur fonctionnant à 254 nm dans l'ultraviolet.] L'échantillon obtenu comme ci-dessus est injecté sur une colonne de gel de silice (Zorbax-SIL, 0,46x25 cm, Société Dupont, Inc.) fonctionnant sous une pression de
20 70 bars, avec un débit d'environ 2 ml par minute. A l'aide d'un système solvant contenant 9% de 2-propanol dans de l'hexane, l'échantillon est recyclé deux fois dans la colonne (par mise en service de l'instrument suivant le mode avec recyclage) avant d'être recueilli.
25 Le solvant est évaporé et le résidu est purifié à nouveau sur une colonne à inversion de phase [Zorbax-ODS (octadécylsilane fixé sur gel de silice à grain fin) de 0,45x25 cm, Société Dupont and Co.] à l'aide du même chromatographe liquide sous haute pression fonctionnant sous 210 bars. Le produit est élué avec un
30 mélange H₂O:MeOH (1:3), recyclé une fois et enfin collecté. Les fractions collectées sont évaporées et le résidu est chromatographié à nouveau sur la colonne de gel de silice en phase normale (Zorbax-SIL, 0,46x25 cm)
35 exactement dans les conditions décrites ci-dessus.

Après deux recyclages, l'échantillon est collecté et après évaporation du solvant, le produit pur ou 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ est recueilli et caractérisé et dosé par son maximum d'absorption dans l'ultraviolet à 264 nm et par le profil caractéristique de son spectre de masse (PM=434).

A partir de la 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃, l'isomère 5,6-trans correspondant est obtenu aisément par isomérisation catalysée par l'iode suivant la technique générale de Verloop et al, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 78, 1004 (1969). En pratique, le traitement de la 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ en solution étherée contenant une goutte de pyridine au moyen d'une solution d'iode dans l'hexane (environ 0,5 mg par ml) pendant 15 minutes, puis l'addition d'une solution aqueuse de thiosulfate avant la séparation de la phase organique et l'évaporation du solvant donnent un résidu, à partir duquel la 24-fluoro-1 α ,25-dihydroxy-5,6-transvitamine D₃ recherchée peut être isolée par une combinaison de chromatographie liquide à haute performance en phase inverse et phase normale au moyen des systèmes décrits ci-dessus, ou bien par chromatographie en couche mince sur du gel de silice avec des mélanges d'acétate d'éthyle et d'hexane comme solvant.

Les dérivés acylés des deux composés ci-dessus qui peuvent être intéressants pour certaines applications peuvent être préparés suivant des procédés traditionnels, à savoir par réaction d'une solution du composé hydroxylé avec un agent d'acylation, comme un anhydride d'acyle ou chlorure d'acyle. Différentes techniques pour ces acylations sont connues et il en est de même des réactifs d'acylation nécessaires à cette fin. Par exemple, la réaction de la 24-fluoro-1,25-dihydroxyvitamine D₃ avec l'anhydride acétique

dans la pyridine ou dans un mélange de pyridine avec un co-solvant inerte, à des températures inférieures à 50°C, donne le 1,3-diacétate correspondant, tandis que dans des conditions plus sévères, par exemple à 80-
 5 90°C, le 1,3,25-triacétate peut se former. D'autres acylates, comme les propionates, butyrates, benzoates, nitrobenzoates, hémisuccinates, hémiglutamates, hémiadipates et hémidiglycolates peuvent être préparés de façon analogue par réaction de la forme alcoolique de
 10 la vitamine avec l'anhydride ou le chlorure d'acyle correspondant. Si la chose est désirée, les radicaux acyle des dérivés acylés peuvent être éliminés suivant des techniques connues, comme l'hydrolyse alcaline modérée (KOH/MeOH ou des conditions analogues). Par
 15 acylation et/ou désacylation sélectives exécutées sur la 24-fluoro-1,25-dihydroxyvitamine D₃ ou son isomère 5,6-trans, tous les composés conformes à la présente invention peuvent être obtenus.

L'intense activité vitaminoïde D des composés
 20 de l'invention, semblable à celle de l'hormone naturelle ou 1,25-dihydroxyvitamine D₃, suggère leur application comme agents thérapeutiques contre les troubles impliquant le métabolisme du calcium et du phosphate, avec éventuellement un meilleur maintien des
 25 réserves in vivo en raison de l'obstacle qui est fait à la 24-hydroxylation.

Les composés de l'invention peuvent être administrés aisément par voie parentérale sous forme de solutions stériles par injection intraveineuse ou par
 30 voie alimentaire sous forme de doses orales ou sous forme de suppositoires. Les doses d'environ 0,1 /ug à environ 2,5 /ug par jour sont efficaces pour susciter les réponses physiologiques du bilan du calcium qui sont caractéristiques d'une activité vitaminoïde D, les
 35 doses d'entretien d'environ 0,25 /ug étant appropriées.

Des formes dosées des composés peuvent être préparées par combinaison de ceux-ci avec un excipient non toxique pharmaceutiquement acceptable connu. De tels excipients peuvent être des solides ou des liquides, par exemple l'amidon de maïs, le lactose, le saccharose, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'eau. Si l'excipient est solide, les formes dosées des composés de l'invention peuvent être des comprimés, des capsules, des poudres, des pastilles ou des tablettes. Si l'excipient est liquide, les capsules de gélatine molle, les sirops et les suspensions, émulsions ou solutions liquides peuvent constituer les formes dosées. Les formes dosées peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents de conservation, des stabilisants, des mouillants, des émulsionnants, des promoteurs de dissolution, etc.. Elles peuvent contenir également d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

Il convient de noter que bien que des intervalles de doses aient été indiqués, la dose particulière à administrer dépend de l'affection spécifique, du résultat recherché dans le cas particulier et de divers autres facteurs connus du spécialiste de l'application thérapeutique des médicaments de ce genre.

La Demanderesse a découvert également que les composés hydroxylés de l'invention sont utiles pour le traitement de la fièvre de lait chez la vache laitière.

Tous les traitements proposés jusqu'à présent comme étant les moyens les plus efficaces pour prévenir la fièvre de lait consistent à administrer des dérivés de la vitamine D comme la 25-hydroxyvitamine D₃, la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ ou la 1 α -hydroxyvitamine D₃, c'est-à-dire des composés non hydroxylés en C-24. La Demanderesse est arrivée à la conclusion que l'absence de radical hydroxyle en C-24 est une caractéristique

importante d'un agent efficace contre la fièvre de
 lait. Toutefois, tous ces dérivés de la vitamine D
 peuvent, directement ou indirectement, subir la 24-
 hydroxylation enzymatique in vivo et donner naissance
 5 aux dérivés 24,25-dihydroxylés non désirés (par exemple
 par les réactions 25-hydroxyvitamine D₃ → 24,25-dihy-
 droxyvitamine D₃; 1α,25-dihydroxyvitamine D₃ →
 1α,24,25-trihydroxyvitamine D₃; 1α-hydroxyvitamine D₃
 → 1α,25-dihydroxyvitamine D₃ → 1α,24,25-trihydroxy-
 10 vitamine D₃). L'existence in vivo de la 24-
 hydroxylation, suivant les réactions indiquées, est
 bien établie et dès lors les dérivés de vitamine D
 administrés actuellement pour le traitement de la
 fièvre de lait donnent inévitablement naissance à des
 15 métabolites 24,25-dihydroxylés. Il en va de même des
 dérivés de la vitamine D₂ dont on sait qu'ils subissent
 des hydroxylations successives analogues. Une autre
 complication tient au fait que chez un animal déter-
 miné, les vitesses de ces 24-hydroxylations in vivo ne
 20 sont ni connues ni prévisibles du fait qu'elles dépen-
 dent d'un certain nombre de paramètres physiologiques
 (par exemple les taux de calcium et de phosphate et
 ceux d'autres hormones), de sorte que l'efficacité de
 ces composés contre la fièvre de lait peut être influ-
 25 encée de façon imprévisible par la mesure dans laquelle
 le métabolisme in vivo les transforme en les métabo-
 lites 24,25-dihydroxylés non désirés.

Les observations et résultats ci-dessus
 démontrent à l'évidence que la prophylaxie efficace de
 30 la fièvre de lait peut être réalisée par administration
 à la vache laitière d'un dérivé de vitamine D qui
 conserve les particularités de structure qu'on sait
 être importantes pour une telle activité, à savoir
 l'hydroxylation en au moins une des positions C-1 et
 35 C-25, mais sans possibilité d'une hydroxylation aisée

in vivo en la position C-24.

Les composés ci-dessus satisfont à ces critères du fait qu'ils comprennent des radicaux hydroxyle en C-1 et C-25, qui leur confèrent une grande activité
5 contre la fièvre de lait, et un radical de blocage en C-24 sous la forme d'un radical 24-fluoro, dont la fonction est d'empêcher l'apparition du radical 24-hydroxyle au cours du métabolisme in vivo.

Les substituants fluoro C-25 sont connus comme
10 bloquant l'hydroxylation in vivo, de sorte que les composés ne peuvent donner naissance aisément à des formes 24,25-dihydroxylées de la vitamine D qui, au cours du métabolisme normal, se forment aux dépens d'un dérivé 25-hydroxylé quelconque de la vitamine D, mais
15 les dérivés C-24 fluorés analogues sont au moins aussi efficaces que les dérivés correspondants exempts de radical de blocage fluoré en la position C-24.

Les dérivés 24-bloqués de la vitamine D peuvent être administrés à la vache avant la mise bas.
20 Avantageusement, les composés sont administrés environ 3 ou 4 à 8 jours avant la date de vélage prévue et peuvent être administrés en une dose unique ou, s'il y a préférence, en doses multiples pendant quelques jours. Les doses de 0,1 à 1 mg par jour sont généralement
25 efficaces.

L'administration d'une combinaison de composés 25-bloqués actifs de la vitamine D est également possible et efficace. De telles combinaisons comprennent, le plus avantageusement, l'administration conjointe d'un dérivé de 25-hydroxyvitamine D et d'un
30 analogue de 1-hydroxyvitamine D. Par exemple, l'administration d'un dérivé 24-fluorobloqué de 25-hydroxyvitamine D et du dérivé 24-bloqué de 1-hydroxyvitamine D dans un rapport établissant un excès du
35 composé 25-hydroxylé d'environ 5 à 10 fois sur le

composé 1-hydroxylé est hautement efficace. Normalement, les quantités sont d'environ 0,4 mg du composé de l'invention avec environ 4 mg du composé 25 hydroxylé correspondant.

5 Tout mode d'administration classique convient. Par exemple, les composés en solution dans une huile inoffensive d'usage courant en pratique vétérinaire, comme l'huile de maïs, l'huile de sésame ou le propylène glycol, etc. peuvent être administrés en injection
10 intramusculaire ou sous-cutanée ou bien être appliqués sous la forme d'une solution dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde pour l'absorption transcutanée. En variante, les composés peuvent être administrés, après avoir été mis en composition avec d'autres substances,
15 sous la forme d'un bol ou sous forme encapsulée, à nouveau avec des adjuvants appropriés, ou dans un solvant convenable sous forme de suppléments alimentaires pour le grain ou d'autres aliments distribués aux animaux, ou bien ils peuvent être incorporés à ces
20 aliments.

Lorsque les composés doivent être administrés sous la forme d'un supplément alimentaire, le composé ou le mélange des composés à administrer est d'abord dispersé dans un excipient liquide comestible ou
25 inoffensif, comme l'huile d'arachide, l'huile d'olives, l'huile de maïs ou l'huile de coton, et est pulvérisé sur, par exemple, 900 à 1400 g des aliments distribués à l'animal.

La dispersion dans l'excipient peut être
30 réalisée aisément par dissolution préalable du composé ou du mélange dans de l'éther et ensuite par dispersion de la solution dans l'excipient liquide et enfin par évaporation de l'éther. La concentration en le composé dans l'excipient liquide n'est pas critique et la
35 Demanderesse a observé qu'une quantité s'élevant à

16 mg de la 25-hydroxyvitamine D 24-bloquée peut être dispersée aisément dans 5 ml d'huile. En tout cas, la concentration doit être suffisante pour que l'aliment auquel l'additif est ajouté ne devienne pas excessivement huileux. De plus, le composé en dispersion dans l'huile doit être appliqué en quantité suffisante sur les 900 à 1400 g d'aliments pour que l'animal reçoive environ 0,1 à 1 mg de 1 α -hydroxyvitamine D 24-bloquée ou environ 1 à 10 mg de 25-hydroxyvitamine D 24-bloquée, indépendamment du fait que ces composés sont administrés isolément ou en mélange.

En variante, la dispersion liquide du composé peut être absorbée sur une base amylacée ou sucrée, par exemple de l'amidon de maïs, du saccharose, du lactose ou du fructose et ce concentré peut être ensuite mélangé ou pulvérisé sur 900 à 1400 g d'aliment, la quantité de concentré étant dans chaque cas suffisante pour apporter la dose spécifiée ci-dessus.

Lorsque les composés doivent être administrés sous la forme d'un bol, ils sont d'habitude d'abord dispersés dans une huile ou un autre liquide inoffensif, par exemple le propylèneglycol comme décrit ci-dessus, après quoi la dispersion est absorbée sur un substrat comestible ou inerte, mais propre à l'ingestion, par exemple des amidons ou des sucres, pour être ensuite conditionnée dans des capsules de gélatine en vue de l'administration ou bien pour être combinée avec d'autres matières inertes qui permettent et facilitent le pressage en comprimés. De façon générale, le bol sous forme de capsule ou de comprimé, doit contenir une dose de l'un des composés 24-bloqués ou d'un mélange de ceux-ci tombant dans les intervalles indiqués ci-dessus.

Il convient de noter que tant la forme cis que la forme trans des dérivés 24-bloqués de la vitamine D

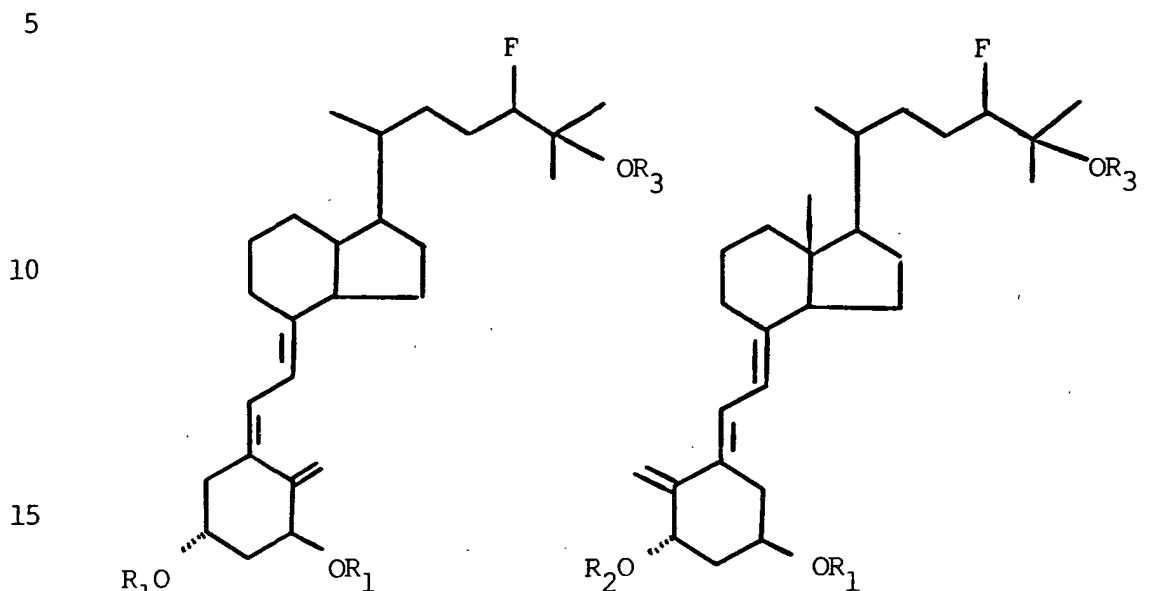
peuvent être administrés de manière efficace. De plus, les dérivés de la vitamine D bloqués en position 24 par des substituants autres que ceux spécifiquement indiqués conviennent aussi. Par exemple, le radical de blocage peut être un halogène autre que le fluor, ou bien le composé peut être 24-dialcoylé, par exemple 24-diméthylé. Dans tous les cas, les composés bloqués doivent manifester de la stabilité métabolique et de l'activité vitaminoïde D.

10 Dans tous les cas d'administration, si le vélage n'a pas lieu dans le délai prévu après la première administration du composé, qui est généralement de 5 jours, une dose de rappel du composé peut être administrée. En fait une troisième dose du composé
15 peut être administrée si la chose apparaît utile après encore 5 jours si la vache n'a pas vêlé.

Il convient de noter que les doses spécifiques ne sont pas nécessairement critiques. Elles peuvent évidemment varier avec le poids de la vache à laquelle
20 elles sont administrées. En tout cas, la quantité doit être suffisante pour exercer l'effet désiré, qui est de prévenir la fièvre de lait. L'administration de quantités supérieures à celles indiquées est généralement à éviter parce qu'elle est économiquement non intéressante.
25

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Composé de formule :



où R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical acyle.

2.- Composé suivant la revendication 1, dans la formule duquel R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou benzoyle.

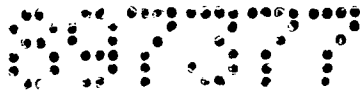
3.- La 24-Fluoro-1 α ,25-dihydrovitamine D₃.

4.- La 24-Fluoro-1 α ,25-dihydroxy-5,6-trans-vitamine D₃.

5.- Composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, outre un excipient ou diluant acceptable.

6.- Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce que R_1 , R_2 et R_3 représentent des atomes d'hydrogène.

7.- Composition suivant la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce qu'elle se prête à l'injection et comprend une huile inoffensive.



8.- Composition suivant la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de bol ou de supplément alimentaire pour les aliments des animaux.

5 9.- Composition suivant la revendication 5, en substance comme décrit ci-dessus.

10

Bruxelles, le 26 juillet 1983

P. Pon. de WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER

15

20