

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/59

(11) 공개번호 특2003 - 0032015
(43) 공개일자 2003년04월23일

(21) 출원번호 10 - 2003 - 7003435
(22) 출원일자 2003년03월07일
 번역문 제출일자 2003년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/18710
(86) 국제출원출원일자 2001년06월11일

(87) 국제공개번호 WO 2002/20021
(87) 국제공개일자 2002년03월14일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 09/657,828 2000년09월08일 미국(US)

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

(72) 발명자 델루카,헥터,에프.
 미국53531위스콘신주디어필드하이웨이비비1809
 시신스키,라팔,알.
 폴란드피엘 - 04 - 030바르샤바울.와스징토나33엠/150
 가우루가리,수미쓰라
 미국53705위스콘신주매디슨#129올드유니버시티에비뉴2302
 플럼,로리,에이.
 미국53705위스콘신주매디슨#204브로디드라이브5339
 클라갯트 - 데임,마가레트
 미국53531위스콘신주디어필드하이웨이비비1809

(74) 대리인 장수길
 김영

심사청구 : 없음

(54) 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤 및그의 치료적 용도

요약

본 발명은 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤 및 그의 약제학적 용도를 개시한다. 이 화합물은 분화되지 않은 세포의 증식을 정지시키고 분화되지 않은 세포가 단핵구로 분화되도록 유도하는 데 있어서 뛰어난 활성을 나타내므로, 항암제로서 사용될 수 있고 건선 및 피부 증상 (예컨대, 주름, 처진 피부, 건조한 피부 및 불충분한 피지 분비)와 같은 피부 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 칼슘혈증 활성을 나타낸다해도 거의 나타내지 않으므로 인간에서 면역 질환 및 신장 골형성장애의 치료에 사용할 수 있다.

대표도

도 1

색인어

호모프레그나칼시페롤, 칼슘, 비타민 D

명세서

배경기술

본 발명은 비타민 D 화합물, 보다 구체적으로 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤 및 그의 약제학적 용도에 관한 것이다.

천연 호르몬 1 α ,25 - 디히드록시비타민 D₃ 및 그의 에르고스테롤계 동족체, 즉 1 α ,25 - 디히드록시비타민 D₂는 동물 및 인간에서 매우 강력한 칼슘 항상성 조절자로 알려져 있고, 세포 분화에서의 이들의 활성도 확립되어 있다 [Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987)]. 1 α - 히드록시비타민 D₃, 1 α - 히드록시비타민 D₂, 다양한 측쇄 동족체화 비타민 및 불소화 동족체를 비롯한, 상기 대사물질의 많은 구조적 동족체가 제조되고 시험되었다. 흥미롭게도, 이들 화합물들 중 일부는 세포 분화에서의 활성과 칼슘 조절에서의 활성의 차이를 보인다. 이러한 활성 차이는 신장 골형성장애, 비타민 D- 내성 구루병, 골다공증, 건선 및 일부 악성종양과 같은 다양한 질환의 치료에 유용할 수 있다.

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

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

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

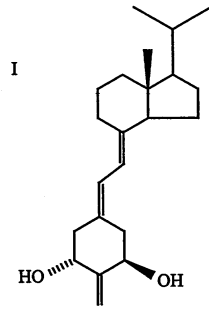
약동력학적으로 중요한 비타민 D 화합물의 19-노르 부류를 연구하기 위한 꾸준한 노력에서, 탄소 2 (C-2)에 메틸렌 치환체가 존재하는 것을 특징으로 하는 동족체가 합성되고 시험된 바 있다. 특히 흥미로운 것은 탄소 1에 히드록실기가 있고 탄소 20에 부착된 단축 측쇄가 있는 것을 특징으로 하는 동족체, 즉 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤이다. 이 비타민 D 동족체는 C-2에 존재하는 상대적으로 작은 메틸렌기가 비타민 D 수용체를 방해하지 않기 때문에 흥미로운 표적으로 생각된다. 또한, 모델 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-비타민에 대해 수행된 분자 메카닉 연구는 이러한 분자 변형이 시클로헥산디올 고리 A의 구조를 실질적으로 변화시키지 않는다는 것을 보여준다. 그러나, 2-메틸렌기가 19-노르-비타민 D 탄소 골격 내로 도입되면 1α -A-고리 및 3β -A-고리 히드록실의 성질이 변한다. 1α -A-고리 및 3β -A-고리 히드록실 둘 다는 천연 호르몬, $1\alpha,25$ -(OH) $_2D_3$ 분자 내의 1α -히드록실기 (생물 활성에 중요함)와 유사하게 알릴릭 위치에 존재한다.

발명의 요약

본 발명은 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤, 그의 생물 활성, 및 이 화합물에 대한 다양한 약제학적 용도에 관한 것이다.

구조적으로, 이 19-노르 동족체는 하기 화학식 I을 특징으로 한다.

화학식 I



상기 화합물은 매우 유리한 원하는 패턴의 생물학적 활성을 나타낸다. 이 화합물은 $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 비타민 D 수용체와의 상대적으로 높은 결합 및 매우 낮은 장 칼슘 수송 활성을 특징으로 하고, $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D_3 에 비해 골로부터 칼슘을 동원시키는 능력이 매우 약하다. 그러므로, 상기 화합물은 칼슘혈증 활성을 나타내다해도 거의 나타내지 않는 것을 특징으로 할 수 있다. 그러나, 부갑상선 호르몬 (PTH)의 생산을 억제하는 상기 화합물의 명백한 활성은 상기 화합물이 신장 골형성장애의 치료용 치료제로서 사용될 수 있는 이상적인 후보물질이 되게 한다.

본 발명의 화합물은 면역 시스템에서의 불균형을 특징으로 하는 인간 질환, 예를 들어, 다발성 경화증, 루프스, 당뇨병, 숙주 대 이식편 반응, 기관 이식의 거부를 비롯한 자가면역 질환의 치료 및 예방; 류마티스성 관절염, 천식 및 염증성 장 질환 (예컨대, 만성소화장애증 및 크론병)과 같은 염증성 질환의 치료; 골 골절 치유의 개선; 및 골 이식의 개선에도 특히 적합한 것으로 밝혀졌다. 여드름, 탈모증 및 고혈압은 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 증상이다.

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

본 발명의 화합물은 조성물 1 gm 당 약 $0.01 \mu\text{g}$ 내지 약 $100 \mu\text{g}$ 의 양으로 상기 나열된 질환 및 장애의 치료용 조성물에 존재할 수 있고, 1일 당 약 $0.01 \mu\text{g}$ 내지 약 $100 \mu\text{g}$ 의 투여량으로 국소, 경피, 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 비타민 D 돼지 장 핵 수용체와 $[^3\text{H}]$ - $1,25$ -(OH) $_2$ - D_3 의 결합에 대해 경쟁하는 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤의 상대적 반응성 및 $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D_3 의 상대적 반응성을 나타내는 그래프이다.

도 2는 $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤의 장 칼슘 수송 활성을 나타내는 그래프이다.

도 3은 $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 1α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤의 골 칼슘 동원 활성을 나타내는 그래프이다.

도 4는 HL - 60 세포 분화율을 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 농도 및 $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 의 농도의 함수로서 나타낸 그래프이다.

도 5는 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 20(S) - $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 및 $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 골 세포내 전사 활성을 나타내는 그래프이다.

도 6은 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 20(S) - $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 및 $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 신장 세포내 전사 활성을 나타내는 그래프이다.

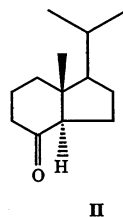
도 7은 $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 및 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 20(S) - $1\alpha,25$ - 디히드록시비타민 D_3 와 비교할 때 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 단회 투여로 치료한 후 수컷 래트에서의 혈청 칼슘 농도를 나타내는 막대 그래프이다.

< 발명의 상세한 설명 >

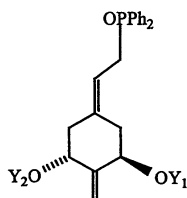
1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤 (본 명세서에서 2MHP로 지칭됨)을 합성하고 시험하였다. 구조적으로, 이 19 - 노르 동족체는 본 명세서에 앞서 기재된 화학식 I을 나타낸다.

기본 구조 화학식 I을 갖는 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 제조는 통상적인 방법, 즉 비시클릭 윈다우스 - 그룬드만 (Windaus - Grundmann) 타입 케톤 (화학식 II)를 알릴릭 포스핀 옥사이드 (화학식 III)와 축합시켜 상응하는 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 비타민 D 동족체 (화학식 IV)를 형성한 후 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 비타민 D 동족체 (화학식 IV) 화합물의 C - 1 및 C - 3에서 탈보호시킴으로써 달성할 수 있다.

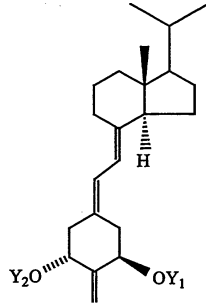
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



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

화학식 II의 히드린다논은 공지되어 있거나 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

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

화학식 I의 화합물의 전체 합성 과정은 특허 출원 제09/370,966호 (1999년 8월 10일 출원됨, 발명의 명칭: "2 - 알킬리덴 - 19 - 노르 비타민 D 화합물", 이 출원의 전문은 본 명세서에 포함되는 것으로 함)에 보다 완전하게 설명 및 기재되어 있다.

1 α - 히드록시 - - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 생물 활성

1 α - 히드록시 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 2 - 위치에 메틸렌기를 도입하는 것은 1 α ,25 - 디히드록시비타민 D_3 에 비해 돼지 장 비타민 D 수용체에의 결합에 거의 영향을 주지 않거나 전혀 영향을 주지 않는다. 이 화합물은 표준 1,25(OH) $_2D_3$ 에 비해 돼지 수용체에 동일한 정도로 잘 결합된다 (도 1). 이 화합물이 동일한 정도의 생물 활성을 나타낼 것이라는 것은 상기 결과로부터 예측할 수 있다. 그러나, 놀랍게도, 2 - 메틸렌 치환은 독특한 생물 활성을 갖는 고도로 선택적인 동족체를 생산하였다.

표 1 및 도 2는 2MHP가 장 칼슘 수송을 자극하는 데 있어서 천연 호르몬 1,25 - 디히드록시비타민 D_3 (1,25(OH) $_2D_3$)에 비해 매우 낮은 활성을 나타낸다는 것을 보여준다.

표 1 및 도 3은 2MHP가 1,25(OH) $_2D_3$ 에 비해 매우 낮은 골 칼슘 동원 활성을 나타낸다는 것을 입증한다.

따라서, 도 2 및 3은 2MHP가 있다해도 매우 낮은 칼슘혈증 활성을 나타내는 것을 특징으로 할 수 있음을 보여준다.

도 4는 2MHP가 HL60 분화에 대해 거의 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 만큼 강력하므로 건선 및 암, 특히 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암의 치료를 위한 우수한 후보물질이 될 수 있다는 것을 입증한다. 또한, 2MHP 화합물은 상대적으로 높은 세포 분화 활성을 갖기 때문에 주름, 적당한 피부 수분의 결핍 (즉, 건조한 피부), 적당한 피부 탄력의 결핍 (즉, 늘어진 피부), 및 불충분한 피지 분비를 비롯한 다양한 피부 증상의 치료를 위한 치료제를 제공한다. 따라서, 상기 화합물의 사용은 피부에 수분을 제공할 뿐 아니라 피부의 장벽 기능도 개선시킨다.

도 5는 2MHP가 골 세포에서 전사 활성을 나타낸다는 것을 보여주지만, 도 6은 2MHP가 신장 세포에서 전사 활성을 나타낸다는 것을 보여준다. 이 데이터들은 도 1의 VDR 결합 데이터를 보다 더 지지한다. 전사 활성은 2종의 다른 세포주에서 측정하였다. ROS 17/2.8 (골) 또는 LLC (신장) 세포를 루시퍼라제 레포터 유전자의 상류에 있는 24 - 히드록실라제 (24OHase) 유전자 프로모터로 안정하게 형질감염시켰다 (Arbour et al, 1998). 세포를 다양한 양의 상기 화합물로 처리하였다. 처리한지 16시간 후, 세포를 모으고, 발광측정기를 사용하여 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤의 EC_{50} 은 신장 세포보다 골 세포에서 약 10배 더 낮다. 신장 세포에서, 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤은 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 보다 더 많거나 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 와 동일한 정도로 존재한다. 도 5 및 6의 그래프는 4 내지 5회의 독립적인 실험을 나타낸다. 도 5 및 6에서, RLU는 상대적인 루시퍼라제 유닛을 의미한다.

표 2 및 도 7은 2MHP의 투여 전 및 투여 후 둘 다에서 래트 내의 혈청 칼슘을 분석한 것을 보여준다. 이들 데이터는 도 3의 데이터를 더 지지한다.

돼지 장 수용체와 동족체의 경쟁 결합은 문헌 [Biochemistry 25,4523 - 4534, 1986]에 기재된 방법으로 수행하였다.

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

데이터의 해석

칼슘이 전혀 없는 먹이를 섭취하는 래트의 혈청 칼슘 농도를 측정하기 위한 생체내 시험은 2MHP의 조골 활성 또는 골 활성에 대한 식견을 제공한다. 투여량 반응 곡선은 2MHP가 조골세포의 자극을 통해 혈장 내의 칼슘 농도를 증가시키는 데 있어서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 보다 훨씬 덜 강력하다는 것을 보여준다 (도 3 및 도 7). 동시에, 장 칼슘 수송에 대한 2MHP의 활성도 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 활성보다 훨씬 더 낮았다 (도 2). 그러므로, 이들 데이터는 2MHP가 골에 대한 활성이 있다해도 거의 없다는 것을 보여준다.

2MHP는 비타민 D 수용체와의 결합에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 보다 훨씬 더 낮은 활성을 나타내고 (도 1), 골 세포 (도 5) 및 신장 세포 (도 6) 둘 다에서 상당한 전사 활성을 나타낸다. 그러나, 2MHP는 전골수구 HL - 60을 단핵구로 분화시키는 데 있어서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 보다 단지 약간 더 낮은 활성을 나타낸다 (도 4). 이 결과는 2MHP가 세포 분화를 일으키고 세포 생장을 억제하는 데 있어서 직접적인 세포 활성을 나타내기 때문에 건선에 매우 효과적일 것임을 암시한다. 또한, 상기 결과는 항암제, 특히 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암에 대한 항암제; 및 건조한 피부 (피부 수분의 결핍), 과도한 피부 처짐 (불충분한 피부 탄력), 불충분한 피지 분비 및 주름과 같은 피부 증상에 대한 치료제로서 높은 활성을 가질 것임을 의미한다.

상기 결과는 2MHP가 다수의 인간 치료법에 뛰어난 후보물질이고 자가면역 질환, 암 및 건선과 같은 다수의 질환에 유용할 수 있음을 의미한다. 2MHP는 비타민 D 수용체에의 높은 결합 활성을 나타내지만 혈청 칼슘을 상승시키는 능력이 거의 없고 PTH 생산을 억제하는 능력을 갖기 때문에, 신장 골형성장애의 치료에도 유용할 수 있다.

수컷 새끼 스프라그 - 돌리 래트에게 먹이 11 (0.47%의 Ca) + AEK를 11일 동안 제공한 후 먹이 11 (0.02%의 Ca) + AEK를 31일 동안 제공하였다. 투여 (복강내 투여)를 시작한지 7일 후 희생시켰다. 투여량을 24시간 간격으로 매일 투여하였다. 창자 수송 연구를 위해 장의 처음 10 cm를 채취하고, 골 Ca 동원 분석을 위해 혈청을 모았다. 결과는 표 1에 기재되어 있고 도 2의 그래프에 도시되어 있다.

[표 1]

군	투여량 (pmol/일/7일)	장 칼슘 수송* (S/M)	혈청 칼슘* (mg/100 ml)
비타민 D 결핍	비히클	3.28±0.64	3.72±0.32
1,25 - (OH) ₂ D ₃	250	5.21±0.73	7.40±0.47
1,25 - (OH) ₂ D ₃	500	6.85±0.79	7.20±0.33
2MHP	250	3.22±0.14	4.84±0.37
2MHP	500	3.90±0.38	3.96±0.19

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

수컷 새끼 스프라그 - 돌리 래트 (6마리/군)에게 비타민 D 결핍 먹이를 총 5주 동안 제공하였다. 처음 3주 동안, 상기 동물들에게 정상적인 칼슘 먹이 (먹이 11 + 0.47% Ca + AEK 보충)를 공급하고, 마지막 2주 동안 칼슘이 낮은 먹이 (먹이 11 + 0.02% Ca + AEK 보충)를 공급하였다. 희생시키기 대략 24시간 전에, 동물의 꼬리로부터 채혈한 후 각 화합물 1 nmol을 투여하였다. 식물성 오일 100 마이크로리터 중의 투여량을 위관영양법으로 경구 전달하였다. 투여한 지 대략 24시간 후 혈청을 모으고, 원자 흡수 분광측정기를 사용하여 투여 후 혈청 및 투여 전 혈청에 대한 총 칼슘 농도 분석을 수행하였다. 이 데이터는 하기 표 2에 기재되어 있고 도 7의 그래프에 도시되어 있다.

[표 2] 단회 투여량의 1,25(OH)

처리	투여 전*	SE	투여 후*	SE
비히클	4.70	0.08	4.64	0.12
1,25(OH) ₂ D ₃	4.51	0.05	5.42	0.09
1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤	4.86	0.13	4.36	0.16
(20S) - 1α,25(OH) ₂ - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 비타민 D ₃	4.45	0.06	7.33	0.15

* 상기 데이터는 6마리 동물 실험 결과의 평균 및 표준 오차 (SE)이다.

치료 목적의 경우, 화학식 I으로 정의되는 본 발명의 화합물은 당분야의 통상적인 방법에 따라 무해한 용매 중의 용액으로서; 적당한 용매 또는 담체 중의 에멀전, 현탁액 또는 분산액으로서; 또는 고체 담체와 함께 환제, 정제 또는 캡슐제로서 약제학적으로 사용할 수 있도록 제형화할 수 있다. 이러한 임의의 제형은 안정화제, 항산화제, 결합제, 착색제, 유화제 또는 풍미개선제와 같은 약제학적으로 허용되는 다른 무독성 부형제도 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구, 국소, 비경구 또는 경피 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 주사 용액, 정맥내 관주 용액 또는 적당한 멸균 용액의 형태; 소화관을 통한 액체 또는 고체 투여 형태; 또는 크림, 연고, 패치 또는 경피 투여에 적합한 유사 비히클의 형태로 투여하는 것이 유리하다. 1일 당 0.01 µg 내지 100 µg 투여량의 화합물이 치료 목적에 적당하지만, 이러한 투여량은 당분야에 잘 알려진 바와 같이 치료할 증상, 증상의 심각도 및 대상체의 반응에 따라 조절한다. 본 발명의 화합물은 작용 특이성을 나타내기 때문에, 각각 단독으로 적당하게 투여하거나, 다양한 골 미네랄 동원도 및 칼슘 수송 자극도가 유리한 것으로 밝혀진 경우 다양한 양의 다른 활성 비타민 D 화합물 (예를 들어, 1α - 히드록시비타민 D₂ 또는 D₃, 또는 1α,25 - 디히드록시비타민 D₃)과 함께 투여할 수 있다.

상기 치료에 사용될 수 있는 조성물은 활성 성분으로서 상기 화학식 I으로 정의되는 유효량의 1α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤 및 적당한 담체를 포함한다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 이 화합물의 유효량은 조성물 1 gm 당 약 0.01 µg 내지 약 100 µg이고, 1일 당 약 0.01 µg 내지 약 100 µg의 투여량으로 국소, 경피, 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

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

본 발명의 화합물은 전골수구가 정상 대식세포로 분화되는 데 영향을 주기에 충분한 양으로 투여하는 것이 유리하다. 상기 투여량이 적합하지만, 이 투여량은 당분야에 잘 인식되어 있는 바와 같이 질환의 심각도, 대상체의 증상 및 대상체의 반응에 따라 조절될 수 있다는 것도 알아야 한다.

본 발명의 제형은 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 활성 성분을 포함한다. 상기 담체는 제형의 다른 성분과 상용가능하고 제형의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되어" 야 한다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사세, 정제 또는 로젠지와 같은 분리된 단위 형태; 산제 또는 과립제 형태, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액의 형태; 또는 유중수 에멀전 또는 수중유 에멀전의 형태일 수 있다.

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

비경구 투여에 적합한 제형은 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장성인 활성 성분이 함유된 멸균 유성 또는 수성 제제를 포함한다.

국소 투여에 적합한 제형에는 도찰제 (liniment), 로션, 도포제, 유중수 또는 수중유 에멀전 (크림, 연고 또는 페이스트)와 같은 액상 또는 반액상 제제; 적제와 같은 용액제 또는 현탁액제; 또는 분무제가 포함된다.

천식 치료의 경우, 스프레이 캔, 분무제 또는 분사제로 분배되는 산제, 자가-추진제 또는 분무제의 흡입을 이용할 수 있다. 분무될 때 제형의 입자 크기는 바람직하게는 10 내지 100 μ 이다.

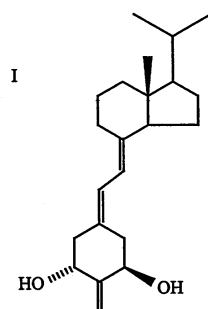
제형은 편리하게는 투여량 단위 형태로 제공할 수 있고, 제약 분야에 잘 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 용어 "투여량 단위"는 활성 성분을 단독으로 포함하거나 약제학적 고체 또는 액체 희석제 또는 담체와의 혼합물 형태로 포함하는 물리적 및 화학적으로 안정한 단위 투여량으로서 환자에게 투여될 수 있는 단위, 즉 단위 투여량을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 1 α -히드록시-2-메틸렌-19-노르-호모프레그나칼시페롤을 건선을 앓는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 건선 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 2.

제1항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 국소 투여하는 방법.

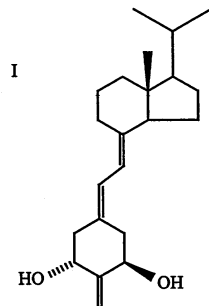
청구항 6.

제1항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 7.

하기 화학식 I의 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 백혈병, 결장암, 유방암 및 전립선암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질환을 앓는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 8.

제7항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 9.

제7항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 10.

제7항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

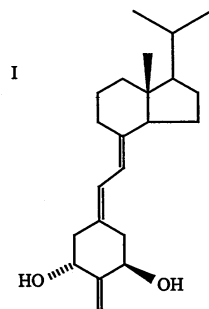
청구항 11.

제7항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 μ g/일 내지 약 100 μ g/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 12.

하기 화학식 I의 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 다발성 경화증, 루프스, 당뇨병, 숙주 대 이식편 반응 및 기관 이식의 거부로 구성되는 군으로부터 선택되는 자가면역 질환을 앓는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 자가면역 질환의 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 13.

제12항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 14.

제12항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 15.

제12항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

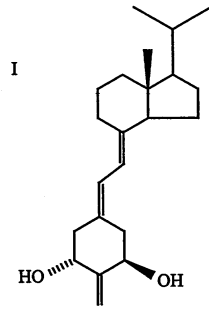
청구항 16.

제12항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 μ g/일 내지 약 100 μ g/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 17.

하기 화학식 I의 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 류마티스성 관절염, 천식 및 염증성 장 질환으로 구성되는 군으로부터 선택되는 염증성 질환을 앓는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 질환의 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 18.

제17항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 19.

제17항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 20.

제17항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

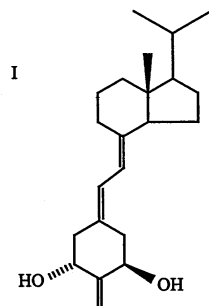
청구항 21.

제17항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 22.

하기 화학식 I을 갖는 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤.

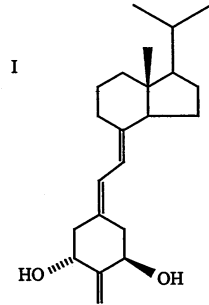
< 화학식 I >



청구항 23.

하기 화학식 I의 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을, 주름, 적당한 피부 탄력의 결핍, 적당한 피부 수분의 결핍 및 불충분한 피지 분비로 구성되는 군으로부터 선택되는 피부 증상을 갖는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 피부 증상의 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 24.

제23항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 25.

제23항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 26.

제23항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

청구항 27.

제23항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 국소 투여하는 방법.

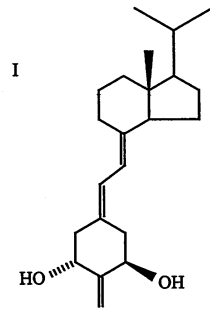
청구항 28.

제23항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 μ g/일 내지 약 100 μ g/일의 투여량으로 투여하는 방법.

청구항 29.

하기 화학식 I의 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 신장 골형성장애를 앓는 환자에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 신장 골형성장애의 치료 방법.

< 화학식 I >



청구항 30.

제29항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경구 투여하는 방법.

청구항 31.

제29항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 비경구 투여하는 방법.

청구항 32.

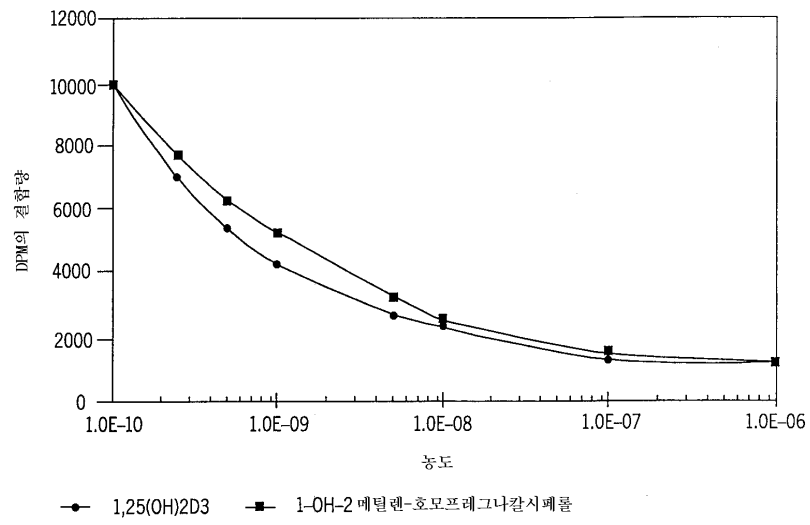
제29항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 경피 투여하는 방법.

청구항 33.

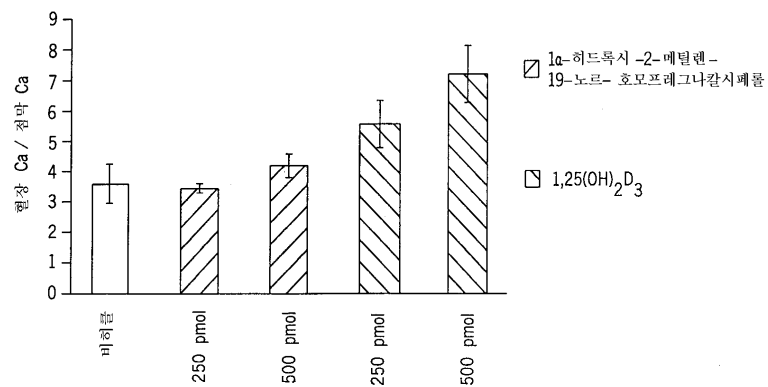
제29항에 있어서, 1 α - 히드록시 - 2 - 메틸렌 - 19 - 노르 - 호모프레그나칼시페롤을 약 0.01 μg /일 내지 약 100 μg /일의 투여량으로 투여하는 방법.

도면

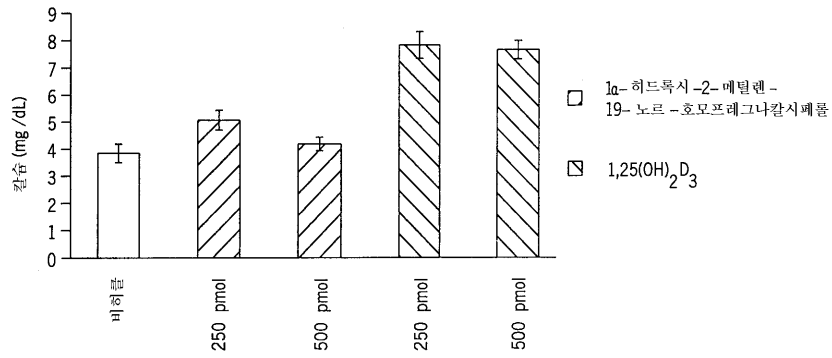
도면 1



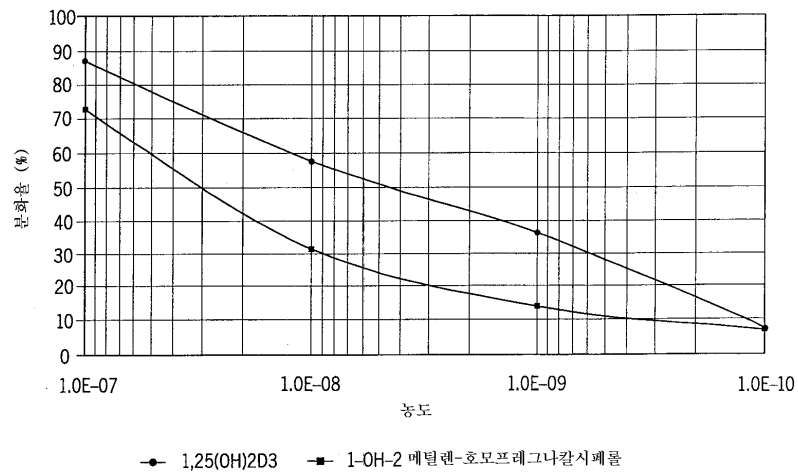
도면 2



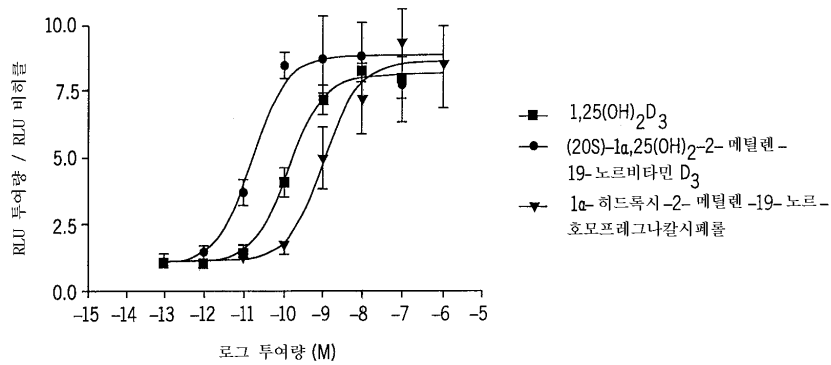
도면 3



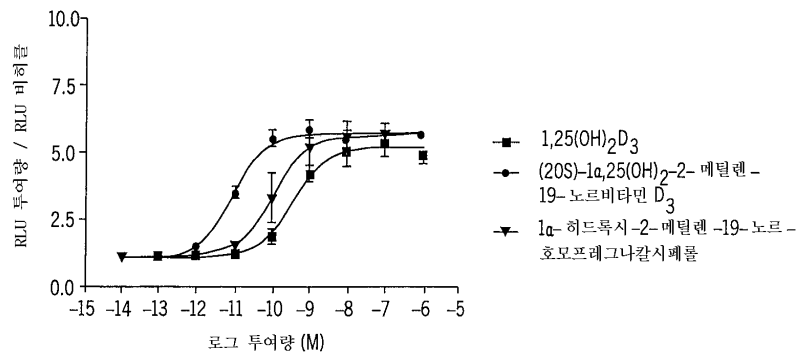
도면 4



도면 5



도면 6



도면 7

